

## Guía de recomendaciones en la Terapia Secuencial Antibiótica (TSA)

Editores: JM. Aguado, J. Fortún



Coordinador: Francesc Gudiol Munté

**Autores:**

Jordi Carratalá Fernández  
Enrique Navas Elorza  
Rafael San Juan  
Francisco Soriano  
Violeta Rodríguez Cerrato



ISBN: 84-611-2660-2

## INTRODUCCIÓN

En la presente Guía se analizan los fundamentos teóricos, la eficacia y la seguridad de la administración precoz de antimicrobianos por vía oral en una serie de infecciones que, por sus características y potencial gravedad, deben tratarse inicialmente por vía parenteral.

El objetivo principal de este trabajo es identificar las indicaciones más importantes de esta estrategia terapéutica, denominada terapia secuencial antibiótica (TSA), así como efectuar recomendaciones sobre las pautas antibióticas más adecuadas para cada una de las indicaciones.

Como objetivo secundario nos proponemos promover el interés por el estudio e implementación progresiva de la TSA, cuya utilización en la práctica clínica de nuestros centros es todavía poco frecuente.

La guía va dirigida especialmente a los médicos de atención especializada, ya que es en los hospitales donde se inician casi la totalidad de tratamientos con antibióticos parenterales, aunque también puede ser de interés para el personal de enfermería, que forma parte activa del equipo asistencial responsable del tratamiento de los pacientes.

La población de referencia esta compuesta por pacientes adultos hospitalizados, inmunocompetentes e inmunodeprimidos, con infecciones agudas bien establecidas subsidiarias de tratamiento antibiótico parenteral, fundamentalmente intravenoso.

Los apartados que se van desarrollar son los siguientes:

- 1) Terapia secuencial antibiótica (TSA):
  - Concepto
  - Ventajas e inconvenientes
  - Indicaciones actuales y futuras
- 2) Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de interés en el diseño de programas de TSA
- 3) Principales aplicaciones clínicas de la TSA:
  - TSA en la neumonía de la comunidad
  - TSA en bacteriemia nosocomial e infección endovascular
  - TSA en infección intraabdominal
  - TSA en pielonefritis
  - TSA en infección de piel y partes blandas
  - TSA en pacientes con neutropenia febril
- 4) Estrategias de implantación de programas de TSA

## MÉTODOS

Recursos utilizados y bases de datos consultadas

Búsqueda sistemática de la literatura, desde enero de 1990, en PubMed ([www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)), cruzando los términos "sequential therapy", "switch therapy" y "step-down therapy" con "guidelines", "intraabdominal infection", "urinary tract infection", "acute pyelonephritis", "community-acquired pneumonia", "skin and soft tissue infection", "infectious cellulitis", "bacteremia", "endocarditis", "febrile neutropenia" y "low-risk neutropenia", respectivamente. Se ha explorado también la Cochrane Database of Systematic Reviews ([www.cochrane.org](http://www.cochrane.org)). La selección de los documentos recuperados se ha realizado mediante la aplicación de criterios de validez científica y relevancia práctica.

**Sección 1**

**Terapia secuencial antibiótica: Concepto.**

**Ventajas e inconvenientes. Indicaciones actuales y futuras.**

**1. CONCEPTO**

Desde el inicio de la terapia antimicrobiana, con la introducción primero de las penicilinas y posteriormente de los aminoglucósidos, la vía parenteral, y especialmente la vía intravenosa (iv) se ha considerado de elección en el tratamiento de las infecciones graves, y en general en aquellas que por sus características requieren la hospitalización del paciente. La posibilidad de completar la pauta terapéutica mediante la conversión del tratamiento iv a tratamiento por vía oral (vo) en el paciente que ha alcanzado la mejoría clínica, se planteó en la década de los ochenta, introduciendo los términos de “*switch therapy*”, que podríamos traducir como conversión terapéutica, o tratamiento secuencial<sup>(1-3)</sup>. El interés por la terapia secuencial antibiótica se explica por tres circunstancias: la primera, por la conveniencia de reducir los costes derivados de la hospitalización prolongada de los pacientes; la segunda, por los problemas que se derivan de la necesidad de un acceso venoso para la administración del tratamiento parenteral; y por último, por la introducción de antimicrobianos con buena biodisponibilidad por vo, especialmente las fluoroquinolonas, que permiten obtener concentraciones séricas y tisulares equivalentes con la administración oral respecto a la parenteral<sup>(4,5)</sup>.

En las últimas dos décadas han aparecido numerosos estudios que dan soporte y validez científica a esta modalidad terapéutica, en forma de estudios observacionales y ensayos clínicos, apoyados por interesantes avances en el conocimiento de las bases farmacocinéticas y farmacodinámicas del tratamiento antimicrobiano<sup>(6)</sup>.

El concepto actual de la TSA lleva implícito que la conversión del tratamiento parenteral a tratamiento oral debe ser realizada lo antes posible, sin que se vea comprometida la respuesta terapéutica; para ello, debe haberse producido una mejoría clínica inicial del paciente tratado. En los primeros días del tratamiento antimicrobiano de una infección grave, tiene lugar una primera fase en la que el paciente puede o bien empeorar, o estabilizarse; si el paciente responde favorablemente al tratamiento, tiene lugar a continuación una fase de mejoría precoz, que precede a la mejoría definitiva (Figura 1). En la terapéutica tradicional, el tratamiento antibiótico parenteral de los pacientes con infecciones graves se mantenía al menos hasta la mejoría definitiva, y a menudo durante toda la hospitalización del paciente. El concepto actual de TSA precoz tiene por objeto la conversión a tratamiento oral en los primeros días del tratamiento, es decir, en lo que hemos llamado anteriormente fase de mejoría clínica precoz. No existe sin embargo una regla universal que defina el momento idóneo para el cambio a tratamiento oral, aunque en algunas entidades concretas, como en la neumonía extrahospitalaria, disponemos de interesantes estudios que describen perfectamente el tiempo hasta la mejoría clínica en función de la gravedad de la infección medida por el índice de gravedad de Fine<sup>(7)</sup>. En cualquier caso, la decisión es individualizada, y exige además de la mejoría clínica evaluada objetivamente por la estabilidad hemodinámica y la normalización o descenso de la temperatura y de los marcadores de inflamación, que el paciente tolere la medicación oral, que no se vea comprometida la absorción gastrointestinal, y que la alternativa terapéutica oral sea adecuada al tipo de infección tratada<sup>(8,9)</sup>.

**Figura 1.** Fases de la respuesta al tratamiento antimicrobiano.



El tratamiento secuencial no implica que deba realizarse con la formulación oral del mismo antimicrobiano que se ha empleado por vía endovenosa. Puede ser que no exista formulación oral del mismo, en cuyo caso se utiliza un antimicrobiano con un espectro antibiótico equivalente. También es posible que se aproveche la conversión a tratamiento oral para realizar una simplificación o desescalamiento terapéutico, reduciendo el espectro del régimen parenteral que se ha utilizado de entrada, de forma empírica, o de forma dirigida si se dispone de documentación microbiológica. Antimicrobianos como la clindamicina, metronidazol, cotrimoxazol, quinolonas, doxiciclina, fluconazol o linezolid tienen una biodisponibilidad muy alta, que permite obtener niveles terapéuticos similares con la administración oral que con la parenteral. Por ello, podrían utilizarse no sólo en tratamiento secuencial, sino también como tratamiento de inicio en infecciones de gravedad intermedia<sup>(10)</sup>. Aunque disponemos de algunos antibióticos beta-lactámicos que se absorben aceptablemente por vo, éstos no alcanzan niveles comparables a los que se obtienen por vía iv a las dosis convencionales de infección moderada o grave. A pesar de ello, penicilinas y cefalosporinas orales se han empleado igualmente con éxito en estrategias de tratamiento secuencial<sup>(11-13)</sup>.

## 2. VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LA TSA

La terapia secuencial precoz ha demostrado que es capaz de reducir los costes económicos del tratamiento antimicrobiano, reduciendo los efectos secundarios y las complicaciones de la terapia parenteral, y disminuyendo la estancia hospitalaria sin comprometer la eficacia del tratamiento de las infecciones en las que se emplea<sup>(14)</sup>.

El tratamiento antibiótico endovenoso tiene como principal ventaja que permite asegurar una biodisponibilidad completa, impidiendo incluso el metabolismo de primer paso hepático, y consiguiendo de forma casi inmediata niveles séricos y tisulares en rango terapéutico. Además del mayor costo de la medicación parenteral, tanto en conceptos directos (viales, disolventes, y formulación galénica) como en conceptos indirectos (catéteres vasculares, sistemas de infusión, gastos de personal de enfermería e infraestructura de hospitalización o tratamiento parenteral domiciliario), los principales inconvenientes del tratamiento antibiótico endovenoso son por un lado, los derivados del acceso vascular (flebitis, trombosis venosa, infecciones de catéter, bacteriemia y complicaciones de la inserción del catéter), y por otro lado, el mayor riesgo de reacciones adversas medicamentosas, al emplear dosis más elevadas del fármaco, incluyendo las reacciones de hipersensibilidad, potencialmente más graves que con la utilización de la formulación oral. El tratamiento secuencial precoz permite el alta domiciliaria, disminuye los costes y el tiempo empleado en la preparación de la medicación parenteral, y evita los problemas de los accesos vasculares. Sin embargo, su utilización no está

exenta de riesgo, puesto que la absorción del fármaco puede verse comprometida por intolerancia digestiva, por alteraciones de la motilidad gastrointestinal, por enfermedad sistémica o local causante de malabsorción, o por interacciones con antiácidos o sucralfato. Por otro lado, existen infecciones en las que por sus características o por susceptibilidad disminuida de los microorganismos causales, exigen para su erradicación una dosis de antibiótico que no es alcanzable con la formulación oral del mismo, por lo que no son candidatas a TSA a pesar de que se alcance la fase de mejoría clínica precoz, y aunque en determinadas circunstancias el tratamiento antimicrobiano oral de inicio haya podido tenido éxito, como por ejemplo en pacientes con bacteriemia estafilocócica y endocarditis<sup>(15,16)</sup>.

## 3. INDICACIONES ACTUALES Y FUTURAS

La terapia secuencial se ha empleado en múltiples indicaciones como infecciones respiratorias, infecciones intraabdominales y pélvicas, infecciones urinarias, infecciones de piel y partes blandas, infecciones osteoarticulares, bacteriemias, candidemia o neutropenia febril<sup>(2,17-23)</sup>. En la neumonía extrahospitalaria es sin duda donde mejor se ha validado esta estrategia terapéutica<sup>(21)</sup>. Por el contrario, se considera en general contraindicada la conversión precoz a tratamiento oral en las siguientes situaciones<sup>(9)</sup>: meningitis y absceso intracraneal, endocarditis izquierda, mediastinitis, neumonía grave por *Legionella*, exacerbaciones graves de fibrosis quística, infecciones asociadas a material protésico, incluyendo infecciones de catéteres vasculares permanentes, abscesos y empiemas no drenados, bacteriemias complicadas por *S.aureus* y bacteriemias por *P.aeruginosa*. Se calcula que el 40% de los pacientes que reciben tratamiento parenteral en un hospital general son candidatos a la conversión precoz del tratamiento antimicrobiano parenteral a un régimen oral<sup>(9)</sup>.

Es discutible si el paciente debería permanecer ingresado durante los dos primeros días del tratamiento oral aunque muchas veces esta situación la plantea el propio médico por razones de inseguridad y temor al fracaso con las consecuencias profesionales y legales que conlleva. Aun en el caso de que el paciente desarrollara efectos adversos gastrointestinales la TSA podría continuarse mediante monitorización telefónica, telemática o en consulta ambulatoria. En muchos pacientes puede que se consiga la erradicación del patógeno tras 72 h de terapia antibiótica iv por lo que la eficacia de la continuación del tratamiento en su forma oral sea muy difícil, si no imposible, de demostrar. Una limitación adicional de la TSA es el posible incumplimiento del tratamiento oral por el paciente al ser dado de alta a su domicilio, lo cual puede conducir a fallo terapéutico y/o a dosificación subóptima, con la consiguiente aparición de cepas resistentes.

En la tabla 1. se recogen las indicaciones actuales de TSA. Es posible que algunas de las indicaciones en las que hoy se desaconseja el tratamiento oral,

puedan ser en un futuro candidatas a TSA en la medida en que se desarrollen nuevos antimicrobianos o se publiquen resultados de

ensayos clínicos que demuestren la no inferioridad de los regímenes secuenciales.

**Tabla 1.** Principales indicaciones y contraindicaciones actuales de la TSA.

<p><b>INDICACIONES ACTUALES DE TERAPIA SECUENCIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía extrahospitalaria y nosocomial.</li> <li>- Infección intraabdominal.</li> <li>- Neutropenia febril.</li> <li>- Infección urinaria alta.</li> <li>- Bacteriemia.</li> <li>- Infección de piel y partes blandas.</li> <li>- Infección osteoarticular.</li> <li>- Enfermedad pélvica inflamatoria.</li> </ul> <p><b>INFECCIONES NO CANDIDATAS A TERAPIA SECUENCIAL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Endocarditis estafilocócica izquierda.</li> <li>- Infecciones protésicas endovasculares.</li> <li>- Meningitis y absceso cerebral.</li> <li>- Abscesos no drenados.</li> </ul> <p>Empiemas y mediastinitis.</p>
--

**Sección 2**

**Aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos de interés en el diseño de programas de Terapia Secuencial Antibiótica (TSA)**

La evaluación de las propiedades farmacocinético-farmacodinámicas de los antimicrobianos permite optimizar la elección del agente más apropiado para tratar el proceso infeccioso del paciente individual maximizando su efectividad antimicrobiana, así como reducir la emergencia de resistencia <sup>(24, 25)</sup>. Entre las estrategias que se han utilizado para cumplir estos objetivos destaca la terapia secuencial antimicrobiana <sup>(26-30)</sup>. Desde finales de la década de 1980 se han realizado ensayos clínicos en pacientes pediátricos y adultos que han evaluado la eficacia clínica y/o microbiológica de diferentes regímenes de TSA <sup>(9, 36-47)</sup>, pero son limitados los que aportan datos farmacocinético-farmacodinámicos de los regímenes terapéuticos utilizados en la TSA <sup>(48-50)</sup>. Al plantear esta estrategia terapéutica, deben considerarse una serie de factores:

**1. DATOS MICROBIOLÓGICOS**

Cuando el patógeno responsable de la infección ha sido aislado y su susceptibilidad a los antibióticos determinada, la TSA puede administrarse sin problemas importantes. Sin embargo, cuando no existe diagnóstico microbiológico y el tratamiento se ha instaurado de forma empírica, la TSA es más arriesgada. En estos casos y ante una respuesta favorable a un antibiótico administrado por vía iv no es siempre predecible que dicha respuesta se vaya a mantener cuando cambiamos el tratamiento a la vo con un antibiótico de la misma o distinta clase. Además, siempre desconoceremos si la infección es mono- o polimicrobiana lo cual puede condicionar la TSA.

**2. FACTORES FARMACOCINÉTICOS Y FARMACODINÁMICOS**

*Absorción.* Uno de los principales factores relacionados con la farmacocinética de los antibióticos en la TSA es la absorción oral del fármaco, la cual puede variar dependiendo de la edad del paciente, patología subyacente, cuadro clínico, presencia de alteraciones gastrointestinales y de la concomitante administración de nutrición enteral <sup>(51)</sup> u otros fármacos (ej. con antiácidos con calcio, magnesio o sucralfato, la absorción de quinolonas o macrólidos está alterada si no hay un intervalo adecuado entre la administración de ambos). La absorción de antibióticos se afecta mucho por la presencia de alimentos en el estómago, así, la absorción de penicilinas disminuye cuando se administran con las comidas (por descenso del pH), en cambio aumenta la de itraconazol o ganciclovir. En niños, el pH del estómago no alcanza valores similares a los del adulto (pH:2-3) hasta los 3 años, esto unido al retraso en el vaciado gástrico en los lactantes origina que la absorción de fármacos sea errática.

*Biodisponibilidad.* Una vez que el fármaco ha sido administrado por vo, el porcentaje del mismo que llega a la circulación sistémica (biodisponibilidad) puede depender de la transformación del fármaco en la luz intestinal y del metabolismo entérico y/o hepático. Estos factores pueden influir negativamente en la biodisponibilidad del fármaco, aunque para otros, como la clindamicina o betalactámicos administrados como pro-fármacos (aminopenicilinas, cefalosporinas) es esencial una previa transformación para que se absorba el antibiótico biológicamente activo. En la tabla 2 se exponen los antibióticos que presentan una biodisponibilidad superior o equivalente al 50%.

Entre los antibióticos con baja disponibilidad destacan la ampicilina y azitromicina (40%), eritromicina (30-55%) y fosfomicina (30%).

*Difusión al sitio de la infección.* El nivel de unión del antimicrobiano a proteínas séricas, principalmente a la albúmina, puede determinar una menor concentración libre del fármaco, y en consecuencia, una menor concentración tisular. En pacientes que han estado críticamente enfermos la difusión tisular del antimicrobiano desde la sangre puede estar alterada, como se ha descrito con betalactámicos<sup>(52)</sup>.

*Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antibióticos.* Los parámetros farmacodinámicos que se asocian con la eficacia terapéutica de los antimicrobianos han sido motivo de numerosas publicaciones en los últimos 20 años aunque sus antecedentes se remontan al comienzo de la era antibiótica. En la tabla 3 se exponen los

índices que mejor se correlacionan con éxito terapéutico<sup>(53)</sup>, relativamente alcanzables tras la administración de antibióticos por vía iv pero de más difícil consecución con la vo.

**3. OPCIONES TERAPÉUTICAS EN TSA**

Los antibióticos más adecuados para ser utilizados en terapia secuencial deberían reunir el mayor número de propiedades señaladas en la tabla 2. Además de que el espectro de actividad sea similar al inicialmente instaurado por vía iv el antibiótico debería tener, como ya ha sido señalado, una buena biodisponibilidad. Para favorecer el cumplimiento terapéutico, el antimicrobiano oral debe tener una farmacocinética que permita su administración cada 12 o 24 horas.

**Tabla 2.** Características que deberían de reunir los antibióticos a utilizar en terapia secuencial.

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Espectro antimicrobiano similar.</li> <li>2. Buena biodisponibilidad:             <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 85%: metronidazol, cotrimoxazol, ofloxacino, levofloxacino, clindamicina, doxiciclina, linezolid, cloranfenicol</li> <li>- 60-85%: moxifloxacino, ciprofloxacino, amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, fenoximetilpenicilina</li> <li>- 60%: claritromicina, cloxacilina</li> <li>- 50%: cefuroxima-axetilo</li> </ul> </li> <li>3. Farmacocinética que permita administración oral cada 12 o 24 horas.</li> <li>4. Buena tolerancia, especialmente gastrointestinal.</li> <li>5. Antibióticos con bajo potencial para seleccionar resistencias.</li> <li>6. Antibióticos relativamente baratos.</li> </ol>
--

**Tabla 3.** Índices farmacodinámicos relacionados con eficacia terapéutica de antibióticos

<b>Índice</b>	<b>Antimicrobianos</b>
Área Bajo la Curva/ CMI	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Azitromicina Telitromicina Tetraciclinas Glucopéptidos Quinupristina/Dalfopristina
Cociente Cmáx/ CMI	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos
Tiempo por encima de la CMI (T > CMI)	Penicilinas Cefalosporinas Carbapenems Monobactams Macrólidos Clindamicina Linezolid

Para favorecer el cumplimiento terapéutico, el antimicrobiano oral debe tener una farmacocinética

que permita su administración cada 12 o 24 horas. Esta característica dependerá de las

concentraciones séricas obtenidas, vida media de eliminación, unión a proteínas y modo de eliminación. El antibiótico oral debe ser, además, bien tolerado. La TSA no será posible con fármacos que tengan mal sabor o que produzcan frecuentes problemas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarreas, etc). La diarrea por *Clostridium difficile* puede ocurrir con casi cualquier antibiótico siendo más frecuente con betalactámicos y clindamicina, y raramente asociada a doxiciclina, fluoroquinolonas, cotrimoxazol y macrólidos. Por último, conviene señalar la importancia de elegir antibióticos con menor potencial para seleccionar resistencias y con un coste razonablemente asequible.

La terapia secuencial puede realizarse con fármacos idénticos o no, como se expone en la tabla 4<sup>(31)</sup>. En algunos casos, el cambio de terapia iv a la vo con antibióticos de distinta clase puede realizarse manteniendo una eficacia aceptable utilizando fármacos con buena biodisponibilidad (ej. de ceftazidima iv a ciprofloxacino oral). Según autores, el porcentaje mínimo de biodisponibilidad aceptado para cambiar de la vía iv a oral con el mismo u otro fármaco es del 50 al 60%<sup>(28,29)</sup>.

Muchas enfermedades infecciosas pueden ser tratadas, desde su inicio, de forma ambulatoria y con terapia oral. En el caso de que, por las características del paciente y su enfermedad, el paciente sea ingresado es muy posible que se inicie tratamiento antimicrobiano por vía iv. La TSA suele indicarse en pacientes tras 48-72 h de terapia iv una vez que existe mejoría de su situación clínica, analítica y puedan tolerar la vo. En el tratamiento de determinadas patologías infecciosas puede que el uso de agentes bactericidas sea de elección al menos durante las primeras 48-72 horas iniciales<sup>(54)</sup>.

### Sección 3

#### Principales indicaciones clínicas de la TSA

##### 1. TSA EN LA NEUMONÍA DE LA COMUNIDAD

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una infección frecuente, que comporta una morbilidad y mortalidad importante<sup>(55)</sup>. La incidencia de la NAC en adultos se sitúa entre 2-10 casos por 1.000 habitantes/año, cifra que se eleva a 25-35 casos por 1000 en las personas mayores de 70 años. En la actualidad, alrededor del 30% de los pacientes con NAC son hospitalizados. En un estudio poblacional realizado recientemente en nuestro país, el coste directo del tratamiento de un episodio de NAC en el hospital fue de 1.553 euros, mientras que el coste del tratamiento ambulatorio se situó en 196 euros<sup>(56)</sup>.

Tradicionalmente el tratamiento de la NAC, en los pacientes hospitalizados, se ha basado en la administración de antibióticos por vía iv. El concepto en el que se sustenta esta práctica es la necesidad de alcanzar unos niveles elevados de antibiótico, tanto en la sangre como en los tejidos, para de este modo lograr la erradicación del organismo causal de la neumonía. En los últimos años se han elaborado

diferentes guías y recomendaciones dirigidas a mejorar el manejo clínico de los pacientes con NAC y favorecer un uso lo más racional posible de los recursos utilizados<sup>(57,54)</sup>. En este contexto, el tratamiento secuencial con el paso precoz del tratamiento iv a la vo se ha identificado como uno de los puntos clave en el manejo de los pacientes hospitalizados. Los factores que pueden influir en la decisión de pasar el tratamiento antibiótico a la vo se relacionan principalmente con los criterios de gravedad de la neumonía, las comorbilidades asociadas, las características del organismo causal y las propiedades del antibiótico<sup>(23,59)</sup>. Un aspecto que favorece la implementación del tratamiento secuencial en la NAC es el conocimiento de que en esta infección la estabilidad clínica se produce por término medio a los 3 días de iniciado el tratamiento parenteral<sup>(7)</sup>. Sin embargo, es importante señalar que el tiempo necesario para lograr la estabilidad clínica es más prolongado (alrededor de 6 días) en los pacientes con neumonía de alto riesgo (clases IV – V) según el índice de gravedad de la neumonía<sup>(7,60)</sup>. Los síntomas y signos clínicos para considerar que se ha alcanzado la estabilidad clínica son: temperatura igual o inferior a 37° C, presión arterial sistólica superior o igual a 90 mmHg, frecuencia cardiaca menor de 100 latidos por minuto, frecuencia respiratoria menor a 24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno mayor o igual al 90%, capacidad para la ingesta oral y desaparición de los síntomas de alteración de las funciones superiores. Una vez conseguida la estabilidad clínica raramente (<1%) se produce un agravamiento de la enfermedad y deterioro clínico de los pacientes (7,9).

#### Experiencia clínica

En un meta-análisis se revisaron 121 artículos publicados desde 1980 hasta el año 2000 en los que se detallaban criterios específicos o recomendaciones para decidir el paso del tratamiento antibiótico intravenoso a la vo en la NAC<sup>(21)</sup>. Los investigadores seleccionaron finalmente 9 estudios prospectivos en los que se habían aplicado criterios predefinidos para la conversión del tratamiento antibiótico y en los que además se había evaluado la duración de la estancia hospitalaria. En los 9 estudios seleccionados se habían utilizado seis tipos diferentes de criterios. Los criterios utilizados con mayor frecuencia fueron la ausencia de fiebre (100%), la mejoría o resolución de los síntomas y

**Tabla 4.** Opciones terapéuticas en la TSA para el tratamiento de infecciones producidas por determinados patógenos

Mismo fármaco/ potencia equivalente	Mismo Fármaco/ menor potencia	Fármaco distinto/ potencia similar	Fármaco distinto/ reducción de potencia
Metronidazol	Ampicilina	Ceftazidima iv a ciprofloxacino vo	Ceftriaxona iv a cefixima vo
Clindamicina	Cloxacilina	Imipenem iv a levofloxacino vo	Cefotaxima iv a cefpodoxima vo
Cotrimoxazol	Eritromicina	Bencilpenicilina iv a metronidazol vo	Imipenem iv a cefixima vo
Ciprofloxacino	Cefuroxima axetilo	Bencilpenicilina iv a clindamicina vo	Imipenem iv a cefpodoxima vo
Ofloxacino	Claritromicina	Amoxicilina/ clav a cefprozilo vo	Piper/tazo iv a amoxi/clav vo
Levofloxacino	Azitromicina		Ceftriaxona iv a cefditoren-piv vo
Moxifloxacino	Fenoximetilpenicilina		
Amoxicilina/clavulánico	Fosfomicina		
Amoxicilina			
Linezolid			
Doxicilina			
Cloranfenicol			

Basado en referencia 9 (modificado); vo: oral.

signos respiratorios (89%) y la capacidad para la ingesta oral (67%). No se observaron diferencias significativas en la duración de la estancia media hospitalaria al analizar el global de los estudios. La evolución clínica fue similar en los pacientes sometidos a la intervención en comparación con los controles. Weingarten et al <sup>(62)</sup>, aplicaron de forma retrospectiva una guía práctica para la conversión del tratamiento antibiótico parenteral a la vía oral en 503 pacientes hospitalizados con NAC. La guía se basaba en la valoración de 3 criterios al tercer día del ingreso, que en caso de cumplirse, hubiera permitido identificar a los pacientes de “bajo riesgo”. Los criterios eran: 1/ ausencia de cualquier condición que justificase la permanencia en el hospital (hipoxia, neumonía de alto riesgo, etc); 2/ no identificación de un patógeno de alto riesgo (*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos, etc.); 3/ ausencia de complicaciones graves durante el ingreso (infarto agudo de miocardio, etc.). Los investigadores calcularon retrospectivamente que, de acuerdo a

esta guía, sólo el 33% de los pacientes hubiera cumplido al tercer día del ingreso los criterios requeridos para la conversión del antibiótico a la vo. Se estimó además que un 6,6% de los pacientes hubiera experimentado algún tipo de evento adverso: hipotensión sistólica, insuficiencia cardiaca congestiva, absceso de pulmón, trombosis venosa profunda, anemia hemolítica secundaria a una neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*, hipoxemia, y muerte en el caso de un paciente de 87 años con un curso clínico complicado. Es importante señalar que la naturaleza del estudio, en el que la guía fue aplicada de forma retrospectiva, no permite extraer conclusiones fiables de los datos obtenidos.

En un estudio prospectivo <sup>(11)</sup>, Ramírez et al evaluaron el impacto del paso precoz del tratamiento antibiótico iv a la vo en la evolución clínica y la duración del ingreso de 120 pacientes con NAC. Los antibióticos utilizados por vía iv fueron ceftizoxima (1 g cada 12 horas) y ceftriaxona (1 g cada 24 horas) mientras que por vo se administró cefixima (400 mg

cada 24 horas). Los criterios utilizados para la conversión a la vo fueron: resolución de la fiebre, mejoría o resolución del distrés respiratorio, mejoría de la leucocitosis, capacidad para la ingesta oral y absorción normal del tracto gastrointestinal. Setenta y cinco (62%) de los 120 pacientes fueron tributarios del paso precoz a la vo. Se logró la curación clínica en el 99% de los casos. Un paciente requirió ser reingresado y recibir tratamiento antibiótico iv. La duración media del ingreso hospitalario fue de 4 días, en comparación con seis días para los controles históricos.

En un estudio prospectivo aleatorizado, 75 pacientes con NAC se asignaron a uno de los siguientes 3 grupos: 1/ dos días de tratamiento iv seguido por 8 días de tratamiento oral; 2/ cinco días de tratamiento iv seguido por 5 días de tratamiento oral, o 3/ diez días de tratamiento iv <sup>(63)</sup>. Los antibióticos y dosis utilizados fueron por vía iv cefuroxima 750 mg cada 8 horas y por vo cefuroxima axetilo 500 mg cada 12 horas. No hubo diferencias significativas entre los 3 grupos en la frecuencia de curación clínica ni tampoco en el tiempo a la defervescencia y a la resolución de los infiltrados en la radiografía de tórax. Sin embargo, la duración de la estancia hospitalaria fue significativamente menor en el grupo en el que el tratamiento oral se iniciaba a las 48 horas del tratamiento iv que en los restantes grupos (6 días vs. 8 días vs. 11 días, respectivamente). Según un análisis de costo-eficacia, se habría logrado un ahorro potencial de casi 3 billones de dólares anualmente en el sector privado de los Estados Unidos si se hubiera adoptado el tratamiento secuencial con la conversión precoz a la vo, con una reducción en la media de estancia hospitalaria de 10 a 6 días.

En un estudio prospectivo observacional de 200 pacientes hospitalizados por NAC <sup>(64)</sup>, el paso del tratamiento antibiótico a la vo se realizó en los 3 primeros días del ingreso en 133 casos (67%). Los criterios utilizados para considerar a un paciente como candidato para pasar el tratamiento iv a la vo de forma precoz fueron: mejoría de la tos y la disnea, temperatura < 38°C al menos durante 8 horas, normalización del recuento de leucocitos y capacidad para la ingesta oral. Los macrólidos, las cefalosporinas de segunda generación y las nuevas fluoroquinolonas fueron los antibióticos utilizados con mayor frecuencia. Sólo se documentó fracaso clínico en un paciente. La combinación de conversión al tratamiento oral y alta precoces se llevó a cabo en 88 pacientes (44%). La estancia media en este grupo fue de 3,4 días. Más del 95% de los pacientes se mostraron satisfechos con el tratamiento recibido.

En un estudio de 717 pacientes hospitalizados con NAC durante un periodo de 22 meses, 146 (20%) fueron clasificados de "bajo riesgo" y considerados candidatos para la aplicación de una guía práctica para la conversión del tratamiento iv a la vo y el alta hospitalaria precoz <sup>(65)</sup>. Este estudio prospectivo controlado se basaba en la recomendación de la aplicación o no de la guía de forma alternativa

mensual. La adherencia a la guía ocurrió en el 76% y el 64% de los casos en los meses de intervención y en los meses controles, respectivamente. El alto porcentaje de aplicación de la guía durante los meses controles se podría explicar por la sensibilización de los médicos durante los periodos de intervención. No se apreciaron diferencias entre los dos grupos en el número de reingresos, la duración de la estancia media, la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes. La supervivencia a los 30 días fue del 99,3%. Sólo un paciente de 98 años con cáncer de próstata falleció 11 días después del alta hospitalaria.

Castro-Guardiola et al <sup>(66)</sup>, aleatorizaron 103 pacientes hospitalizados con NAC grave a recibir tratamiento antibiótico convencional, definido como 10 días de tratamiento parenteral (n= 55 pacientes), o a la conversión a la vo después de 48 horas de tratamiento parenteral (n= 48 pacientes). Los criterios utilizados para considerar grave la neumonía fueron: PO<sub>2</sub> <60 mmHg, frecuencia respiratoria ≥30 por minuto, frecuencia cardíaca ≥125 minuto, presión arterial sistólica <90 mmHg, temperatura ≥40°C o <35°C, alteración del estado mental, neumonía multilobar y/o ausencia de mejoría o deterioro clínico después de 72 horas de tratamiento adecuado. Los antibióticos utilizados con mayor frecuencia en el estudio fueron cefalosporinas (ceftriaxona, cefotaxima, cefpodoxima) y macrólidos (claritromicina, eritromicina). No hubo diferencias significativas en la evolución clínica de los pacientes. El porcentaje de fracasos terapéuticos fue similar en ambos grupos. Uno de los pacientes que habían sido asignados a la rama de paso precoz a la vo falleció, mientras que todos los pacientes que recibieron un tratamiento antibiótico convencional sobrevivieron. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento convencional, básicamente por la mayor frecuencia de flebitis secundaria a la cateterización intravenosa. La duración de la estancia media (6 vs. 11 días) y el coste económico (1247 vs. 1833 euros) fueron significativamente menores en los pacientes asignados a la rama de TSA.

En dos estudios recientes <sup>(67,68)</sup> se ha analizado el impacto de la aplicación de guías basadas en la evidencia, que incluían la utilización de criterios objetivos para pasar el tratamiento iv a la vo, con la finalidad de mejorar el proceso de atención y racionalizar los recursos empleados en los pacientes hospitalizados con NAC. En un estudio multicéntrico, con más de 2000 pacientes consecutivos, realizado en el área metropolitana de Nueva York, la implementación de una estrategia de intervención que incluía la aplicación de guías terapéuticas y clínicas, no hubo una reducción del tiempo hasta la conversión del tratamiento a la vo ni tampoco de la estancia hospitalaria <sup>(67)</sup>. Fine et al con la aplicación de una guía de intervención basada en la utilización de criterios objetivos para convertir el tratamiento antibiótico a la vo y proceder al alta hospitalaria observaron una discreta reducción en la duración del

tratamiento iv (3,0 vs. 4,0 días;  $p=0,06$ ) pero no de la estancia hospitalaria (5,0 vs. 5,0 días) en los pacientes sometidos a la intervención en comparación con un grupo control<sup>(68)</sup>.

#### **Aplicabilidad de TSA en la NAC**

A la luz de la información disponible, en los pacientes hospitalizados con NAC, es aconsejable que la duración del tratamiento antibiótico iv sea como mínimo de unos 2 a 3 días. En este momento de la evolución clínica se ha producido la estabilización de la mayoría de los pacientes<sup>(7)</sup>, con excepción de los de alto riesgo, y se debe considerar la posibilidad de pasar el tratamiento antibiótico a la vo. La elección del antibiótico oral a utilizar debe basarse en las siguientes variables: 1/ biodisponibilidad; 2/ tolerancia; 3/ coste económico; 4/ aislamientos realizados; y 5/ respuesta al tratamiento empírico/etiológico previamente instaurado. Los antibióticos orales que han sido utilizados con mayor frecuencia, con diferentes espectros de actividad y características, incluyen: amoxicilina, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas, macrólidos (claritromicina, azitromicina) y fluoroquinolonas con actividad mejorada frente a neumococo (levofloxacin, moxifloxacin)<sup>(62-66, 69-75)</sup>.

En la práctica cuando no se logra identificar el organismo causal, hecho que sucede en alrededor de la mitad de los casos, es aconsejable utilizar por vo el mismo tratamiento empleado inicialmente por vía iv o drogas equivalentes con respecto al espectro de actividad. En los pacientes con documentación microbiológica, los resultados útiles para seleccionar el antibiótico oral indicado y ajustar el tratamiento inicial son la detección de antígenos en orina y el cultivo de un patógeno respiratorio en los hemocultivos y/o en una muestra representativa, con la posibilidad consiguiente de disponer de un antibiograma. A igual sensibilidad, es recomendable usar el antibiótico de espectro más reducido, con menor capacidad de generar resistencias, menos tóxico y más económico. Por lo general se puede proceder al alta hospitalaria en las 24 horas siguientes de haber iniciado el tratamiento antibiótico por vo, siempre que el paciente se mantenga estable clínicamente.

## **2. TSA EN BACTERIEMIA NOSOCOMIAL E INFECCION ENDOVASCULAR**

Un síndrome infeccioso de especial interés a la hora de evaluar la TSA es la bacteriemia relacionada con catéter intravascular (BRCIV), especialmente la producida por *S. aureus*, frente a la que actualmente se recomienda un tratamiento mínimo de 2 semanas con altas dosis de antibioterapia antiestafilocócica iv, preferentemente cloxacilina<sup>(76)</sup> en los casos en los que se descarta complicación endovascular y se retira el dispositivo intravascular responsable. El hecho de que muchos de estos pacientes requieren una prolongación de la hospitalización y del acceso vascular exclusivamente por esta causa posiciona a la TSA como una alternativa terapéutica ideal si dispusiéramos de antibióticos adecuados por vo.

Destacamos en este sentido dos trabajos recientes. En un primer estudio<sup>(77)</sup> los autores concluyen que la pauta oral de fleroxacin -una quinolona de cuarta generación- combinada con rifampicina es igual de eficaz que las pautas estándar iv en el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* sensible a oxacilina (SASO) (relacionada con catéter intravenoso en su mayoría aunque también se incluyeron casos de bacteriemia primaria sin foco y de bacteriemia secundaria a distintos focos, fundamentalmente infección de partes blandas), y permite reducir los tiempos de hospitalización. El resultado de este estudio sería extrapolable a las nuevas quinolonas con actividad antiestafilocócica disponibles en el mercado como moxifloxacin con la que, por otro lado, cabe esperar una menor incidencia de toxicidad neurológica, que fue el factor limitante más importante de la pauta utilizada en este estudio. En un segundo estudio también recientemente publicado, linezolid mostró eficacia incluso mayor que teicoplanina iv en un grupo de pacientes con bacteriemia por *S. aureus* resistente a oxacilina (SARO) (fundamentalmente relacionada con catéter intravenoso) reduciendo también los días de hospitalización al permitir TSA precoz<sup>(78)</sup>. Por tanto, disponemos de antibióticos por vo adecuados para establecer programas de TSA en bacteriemia estafilocócica y queda pendiente el diseño de estudios suficientemente rotundos como para establecer esta estrategia.

La infección endovascular se ha considerado un criterio de exclusión de los programas de terapia secuencial en base sobre todo a la especial gravedad de alguno de estos cuadros -especialmente la endocarditis infecciosa izquierda- y a que la evidencia científica de curación con antibióticos clásicamente sólo ha contemplado la terapia iv. La experiencia clínica favorable en el tratamiento oral de endocarditis derecha por *S. aureus* en pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)<sup>(79, 80)</sup> nos indica que en un subgrupo seleccionado de pacientes con formas menos graves y donde la cirugía no es necesaria se podría elegir una opción terapéutica con menos complicaciones derivadas de la necesidad de acceso venosos y con la teórica posibilidad de completar tratamientos de forma ambulatoria.

En un estudio recientemente publicado<sup>(16)</sup> se describe la experiencia de 53 pacientes con endocarditis infecciosa (EI) sobre válvula nativa (EIVN) y otros 13 sobre válvula protésica (EIVP) tratados con clinafloxacin, una quinolona de cuarta generación, con una curación del 87% en EIVN y del 69% en EIVP (se realizó manejo quirúrgico en el 25% del total de los pacientes). Cabe destacar una curación del 93% en EI izquierda por *S. viridans* (13/14), y del 96% en EI por *S. aureus* (20/21). Aunque sólo en 4 de los 21 pacientes con EI por *S. aureus* estaban afectadas las cavidades izquierdas cabe destacar que se consiguió la curación en tres de estos cuatro pacientes. Otro fármaco prometedor por su excelente biodisponibilidad oral es linezolid, cuyo espectro antimicrobiano y actividad se asemeja a vancomicina

y, por lo tanto, se podría plantear como fármaco para TSA en infección endovascular por microorganismos como SARO o enterococo. En el estudio que describe la experiencia en el uso compasivo de este fármaco en casi 800 pacientes con distintas infecciones<sup>(81)</sup>, se describe la utilización de linezolid en 12 pacientes con EI por enterococo resistente a vancomicina (ERV) con respuesta en 10 de ellos así como 4 pacientes con EI por SARO con curación en 3 de ellos, si bien en este estudio se recopiló escasa información acerca de las características de estos pacientes. Recientemente se ha publicado la experiencia de curación en 4/8 pacientes con endocarditis por SARO con sensibilidad disminuida a vancomicina en las que se utilizó linezolid como tratamiento de rescate tras fracaso previo con vancomicina<sup>(82)</sup>. En estos años se ha publicado también la experiencia de casos aislados de EI tratados con linezolid: tres pacientes con EI por EVR y uno con EI sobre válvula protésica por *S. epidermidis* curados con linezolid<sup>(15-85)</sup> y fracasos de este antibiótico en un paciente con EI por enterococo<sup>(86)</sup> y en tres pacientes con EI por SARO<sup>(87, 88)</sup>. De la escasa información de la que disponemos se puede concluir que linezolid presenta una eficacia similar a la de los glucopéptidos en EI por SARO y ERV y que podría representar una opción por vo en estos pacientes.

Las penicilinas orales presentan el problema de la pobre absorción por vo, que no supera el 30% de los niveles que se alcanzan por vía parenteral. No obstante, en algunos estudios de hace más de una década se constató que en EI por *S. viridans* la pauta de tratamiento que contemplaba penicilina iv las 2 primeras semanas seguido de 2 semanas de tratamiento con amoxicilina oral a dosis altas (4 gramos diarios) era claramente eficaz en más del 90% de los pacientes<sup>(89-91)</sup>. Destacamos un estudio comparativo aleatorizado en el que se concluyó que esta estrategia de tratamiento secuencial (pacientes, ceftriaxona 2 semanas-amoxicilina oral a altas dosis otras dos semanas) presentaba una eficacia similar al tratamiento con ceftriaxona durante 4 semanas en 30 pacientes con EI por *S. viridans*<sup>(92)</sup>. En cualquier caso la evidencia científica todavía no es suficiente para recomendar de forma generalizada implantar la TSA en endocarditis izquierda si bien en formas de EI de cavidades derechas esta opción parece eficaz y segura. Una situación clínica de características similares a las de la endocarditis derecha como es la tromboflebitis séptica en relación con infección de catéteres intravasculares, se beneficiaría especialmente de la evaluación de programas de TSA dada su relativa frecuencia y teniendo en cuenta que las pautas recomendadas contemplan tratamiento iv durante un mínimo de cuatro semanas.

### 3. TSA EN INFECCIÓN INTRAABDOMINAL

Los pacientes con infección intraabdominal (IIA) habitualmente reciben antibioterapia iv prolongada principalmente debido a la complicación derivada de su cuadro clínico y a que los pacientes frecuentemente no toleran por vo o presentan

problemas de absorción gastrointestinal, incluso con antibióticos con teórica buena absorción<sup>(93)</sup>. En un estudio realizado por Walters y cols.<sup>(94)</sup> se comprobó que sólo 51 de los 446 pacientes con IIA incluidos presentaban tolerancia oral y, por tanto, podrían ser candidatos a TSA. Estos pacientes se randomizaron a Ciprofloxacino/metronidazol iv con TSA precoz, Ciprofloxacino/metronidazol iv durante todo el tratamiento o imipenem iv sólo, sin observarse diferencias significativas en cuanto a eficacia entre los tres grupos siendo, sin embargo, más coste-eficaz la estrategia que contemplaba TSA. Sin embargo, el escaso número de pacientes incluidos en el estudio final no permite sacar conclusiones como para generalizar su uso. El desarrollo de nuevas quinolonas con actividad anaerobica y su excelente penetración en tejido gastrointestinal<sup>(95, 96)</sup> posiciona a estos antibióticos como excelentes candidatos para ser evaluados para TSA en este tipo de infecciones.

### 4. TSA EN PIELONEFRITIS

La buena disponibilidad de mucho de los antibióticos por vo en orina ha condicionado que la TSA se haya utilizado de forma generalizada en el tratamiento de la ITU, especialmente desde la aparición de las quinolonas. En un estudio previo, Bailey y cols.<sup>(97)</sup> se demostró que una sola dosis de gentamicina iv seguida inmediatamente de ciprofloxacino vo era igualmente eficaz y con menos efectos secundarios para el tratamiento de pielonefritis aguda (PNA) que un régimen en el que la terapia secuencial fuera dirigida por los clínicos prescriptores. En un estudio posterior doble ciego multicéntrico los resultados apuntaron a recomendar la TSA inmediata (en cuanto el paciente tolerara por vo) con ciprofloxacino en PNA no complicada<sup>(98)</sup>. Aunque no existe experiencia específica de TSA en ITU de adquisición nosocomial o ITU relacionada con catéter urinario, todo apunta a que los mismos principios deberían ser aplicables también a estos pacientes cuando los microorganismos responsables son sensibles a los antibióticos disponibles por vo.

### 5. TSA EN INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS

Las infecciones de piel y partes blandas (IPPB) comprenden una gran variedad de cuadros clínicos de distinto pronóstico que por su frecuencia y morbilidad constituyen un importante problema clínico<sup>(99)</sup>. Aunque la mayoría de IPPB son leves y pueden tratarse ambulatoriamente con antibióticos orales, las infecciones moderadas y graves requieren de ingreso hospitalario, tratamiento antibiótico inicial por vía parenteral y con relativa frecuencia desbridamiento quirúrgico<sup>(100)</sup>. En 1995, se estimó que cerca de 330000 pacientes en Estados Unidos y 4300 en Escocia fueron ingresados por IPPB, representando alrededor del 0,1% de la población de adultos<sup>(101)</sup>. Se ha sugerido que en la mayoría de pacientes con IPPB no complicadas se puede convertir el tratamiento antibiótico a la vo después de 3 – 4 días de tratamiento iv<sup>(102)</sup>. La prolongación del

tratamiento antibiótico intravenoso durante más días no se ha relacionado con una evolución más favorable de los pacientes <sup>(103)</sup>. Sin embargo, es necesario señalar que la experiencia dirigida, de forma específica, a evaluar la eficacia del tratamiento secuencial antibiótico en las IPPB es todavía muy limitada <sup>(104,105)</sup>. Los criterios que debería cumplir todo paciente con IPPB para pasar el tratamiento a la vo son: 1/ temperatura <37,8°C; 2/ mejoría de los signos inflamatorios con disminución del área de eritema e induración; 3/ normalización o mejoría del recuento de leucocitos; 4/ estabilidad hemodinámica; 5/ comorbilidades estables; 6/ ausencia de complicaciones; y 7/ capacidad para la ingesta oral. Los antibióticos seleccionados para ser utilizados en el tratamiento secuencial deben tener una buena actividad frente a los estreptococos beta-hemolíticos, principalmente *Streptococcus pyogenes*, y *Staphylococcus aureus* que son los organismos causales más frecuentes <sup>(99,106)</sup>. En este sentido, amoxicilina/clavulánico, cefalosporinas de primera generación como cefradina, y clindamicina que pueden ser administradas por vía iv y vo, constituyen opciones adecuadas.

## **6. TSA EN LOS PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL**

Los episodios febriles en los pacientes con enfermedades neoplásicas, especialmente cuando se sobreañade una condición de neutropenia por distintas circunstancias, clásicamente se han manejado con antibioterapia de amplio espectro, muchas veces combinada y, en general, por vía parenteral. Esto es en parte debido a que, hasta los últimos años, no disponíamos de antibióticos con espectro adecuado y buena disponibilidad por vo que nos permitiera utilizar esta vía de administración para el tratamiento de la neutropenia febril tanto en tratamiento de inicio como en forma de terapia secuencial. Por otro lado, las especiales circunstancias de estos pacientes si los consideramos de forma global (riesgo de sepsis grave, mucositis, probabilidad de infecciones mixtas, riesgo mantenido en el tiempo de reinfecciones) han condicionado que inicialmente no se hayan considerado como candidatos a ser incluidos en la evaluación de programas de TSA. Sin embargo, en unos primeros estudios publicados por Friedfield y Kern en 1999 <sup>(107,108)</sup> se apuntaba la existencia de un subgrupo de pacientes con neutropenia febril de bajo riesgo en el cual la evaluación randomizada de las pautas intravenosas estándar frente a antibióticos con un perfil adecuado por vo demostraba equivalencia en cuanto a eficacia clínica. En esta sección

pretendemos describir y razonar la evidencia actual existente que nos permita elaborar unas recomendaciones acerca de la TSA en este grupo de pacientes.

### **Ventajas e inconvenientes de la TSA en neutropenia febril.**

Las ventajas e inconvenientes descritas para la TSA en otros grupos de pacientes tratados en estas guías son perfectamente aplicables a los pacientes con neutropenia febril. Entre las ventajas destacaríamos la disminución de los efectos secundarios de la antibioterapia parenteral, en especial de la flebitis y la sepsis de catéter, la disminución de los días de hospitalización y de los costes asociados y, finalmente, la satisfacción de los pacientes por el incremento de su calidad de vida.

### **Criterios de inclusión en los programas de TSA en la neutropenia febril.**

En los últimos años, varios autores han intentado establecer unos criterios de inclusión en programas de tratamiento con antibióticos orales o de TSA, fundamentalmente basados en el concepto de neutropenia de bajo riesgo. En la Tabla 5 presentamos los criterios de inclusión utilizados en los dos estudios randomizados más importantes que comparan pautas intravenosas estándar con tratamiento oral <sup>(107,108)</sup>, aunque por el momento el único sistema validado para identificar pacientes con neutropenia de bajo riesgo es el diseñado por *The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Group* (MASCC), que también se describe en la misma tabla.

### **Antibióticos disponibles para ser utilizados por vo en neutropenia febril.**

Como se describe en la Tabla 6, son varias las pautas por vo que se han comparado con las terapias iv estándar en este grupo de pacientes. En general, se han utilizado antibióticos a dosis altas con buena biodisponibilidad oral, con un espectro ajustado a los patógenos frecuentes en estos pacientes (incluyendo Gram positivos y Gram negativos) y con buena tolerancia. Las nuevas quinolonas como moxifloxacino están todavía en fase de evaluación pero se perfilan como muy adecuadas para esta indicación por su farmacocinética favorable y su mayor actividad frente a Gram positivos. El aumento creciente de resistencias antibióticas entre microorganismos relevantes en las infecciones de estos pacientes, como estreptococos y *E. coli*, aconsejan la utilización empírica de una combinación de dos antibióticos. La asociación de amoxicilina/clavulánico con una quinolona parece especialmente adecuada.

**Tabla 5.** Criterios de inclusión para poder plantear terapia oral o secuencial en pacientes con neutropenia febril.

Aspectos considerados	Estudio NIH <sup>2</sup>	Estudios EORTC <sup>1</sup>	Puntuación Klassen y cols <sup>8</sup> (*)
<i>Enfermedad neoplásica de base</i>	No receptor de trasplante de progenitores hematopoyéticos No infección por VIH	No receptor de traspl. De progenitores hematopoyéticos No leucemia aguda No infección por VIH	Tumor sólido o neoplasia sanguínea sin antecedentes de infección fúngica (4)
<i>Otros aspectos del paciente</i>			Paciente menor de 60 años (2) Adquisición comunitaria (3) Poco sintomático (5) Síntomas moderados (3) Tensión art. Sist. >90 (5) No necesidad de terapia iv (3) No neumopatía de base (4)
<i>Situación clínica</i>	No inestabilidad hemodinámica No dolor abdominal No náuseas ni vómitos No diarrea No alteración neurológica No otra situación médica grave	No Shock No insuficiencia renal. No insuficiencia respiratoria No necesidad de terapia iv	
<i>Sospecha de foco infeccioso</i>	No infección de catéter iv No nuevos infiltrados pulm.	No infección de catéter iv No infección del sist.nerv.cent.	
<i>Medicación oral Antibióticos previos</i>	Buena tolerancia oral No antibióticos en los 3 días previos	Buena tolerancia oral No antibióticos en los 3 días previos	

NIH: *National Institute of Health*; EORTC: *European Organization for the Research and Treatment of Cancer*  
 (\*): Una puntuación mayor de 20 indica una situación de neutropenia de bajo riesgo.

**Tabla 6.** Pautas de antibioterapia oral evaluadas en neutropenia febril

Pautas recomendadas	
Antibióticos	Dosis
Ciprofloxacino +	750 mg/8-12 horas
Amoxicilina/ácido clavulánico Ciprofloxacino +	500 - 875 mg/8h 750 mg/8-12 horas
Clindamicina	600 mg/6 horas
Pautas alternativas	
Cefixima a altas dosis en niños	
Ciprofloxacino + amoxicilina/penicilina V a altas dosis	
Ofloxacino	
Levofloxacino	

### Eficacia de la antibioterapia oral y del TSA en la neutropenia febril.

En los últimos 15 años se han publicado 16 estudios aleatorizados comparando distintas pautas de tratamiento iv con antibioterapia oral, bien desde el inicio o en forma de TSA, en pacientes neutropénicos con fiebre<sup>(107,108,114-125)</sup>. En la mayoría de los mismos se evalúa el tratamiento por vo desde el inicio, aunque en cinco de los estudios se evalúa la eficacia de TSA en estos pacientes. Los datos sobre estos 5 estudios de TSA se muestran en la tabla 7. En todos los

estudios se incluye algún caso de neutropenia febril en neoplasias hematológicas de bajo o moderado riesgo, si bien la mayoría de los pacientes presentan un tumor sólido como enfermedad de base. Dos de los 5 estudios, que utilizaron cefixima como antibiótico oral, son en pacientes pediátricos. En los tres restantes, en adultos, se administró ciprofloxacino. Cuatro de los 5 estudios mostraron equivalencia entre las dos pautas, mientras que en el restante la eficacia de la pauta con TSA fue significativamente inferior.

**Tabla 7.** Estudios randomizados comparando antibioterapia iv con TSA en neutropenia febril.

Autor, año	Tipo pac.	N	Diseño	Abt vo/TSA	Abt.iv	Diferencia eficacia
Flaherty 1989 <sup>114</sup>	Neutrop. febril Riesgo bajo y moderado	79	Prosp.Rndm. 1. vo inicio 2. iv 3. TSA	Ciprofloxac. + Azlocilina	Ceftazidima + Amikacina	NS
Meunier 1991 <sup>115</sup>	Neutropenia febril de riesgo bajo/moderado	101	Prosp. Rndm. 1. TSA 2. iv	Ciprofloxac.	Piperacilina + Amikacina	TSA:65% IV:91% P=0.002
Giamarellou 2000 <sup>18</sup>	Neutropenia febril de riesgo bajo/moderado	131	Prosp. Rndm. 1. TSA 2. iv	Ciprofloxac.	Ceftazidima	NS
Paganini 2000 <sup>121</sup>	Niños, neutrop febril bajo riesgo	154	Prosp. Rndm. 1. TSA 2. iv	Cefixima	Ceftriaxona + Amikacina	NS
Shenep 2001 <sup>123</sup>	Niños, neutrop febril bajo riesgo	100	Prosp. Rndm. 1. TSA 2. IV	Cefixima	Varias pautas estándar.	NS

TSA: Terapia secuencial antibiótica. Abt.: Antibiótico; iv: intravenosos; vo: vía oral; Prosp.: Prospectivo; Rndm: Randomizado. D-C:Doble-ciego. AM/CL: Amoxicilina/clavulánico; NS: Diferencia estadísticamente no significativa.

En un metaanálisis recientemente publicado donde se incluyen todos estos trabajos, excepto los dos últimos publicados en 2004 <sup>(126)</sup> (2295 pacientes) se demuestra la equivalencia en cuanto a eficacia clínica y en cuanto a mortalidad de ambas estrategias de tratamiento, siempre que no se traten a pacientes con neumonía, infección del catéter endovascular o infección grave de partes blandas (criterios de exclusión en los protocolos de estudio).

Las guías de la IDSA de 2002 ya recomiendan el tratamiento antibiótico por vo en pacientes con cáncer y neutropenia febril de bajo riesgo (seleccionados mediante los criterios descritos en la Tabla 7) incluso de forma ambulatoria y preferentemente incluyendo alguna de las nuevas quinolonas con mayor actividad frente a Gram positivos <sup>(127)</sup>.

Queda pendiente de evaluar los criterios de TSA en los pacientes con neutropenia de mayor riesgo a los que se les inicia antibioterapia iv empírica, si bien la opinión de expertos apunta a que las estrategias utilizadas en otros cuadros infecciosos podrían ser aplicadas a estos pacientes <sup>(128)</sup>.

#### Sección 4.

##### Estrategias de implantación de un programa de TSA

El objetivo final de cualquier política de antibióticos es optimizar las prácticas de prescripción. En el caso de la TSA precoz, la principal barrera que hay que romper es la idea preconcebida de que la terapia oral no es comparable en eficacia a la parenteral. Además, hay que tener en cuenta que la mayoría de los prescriptores desconocen el momento adecuado y los criterios de conversión del tratamiento endovenoso a oral. Por ello, la implantación de un

programa de TSA debe empezar por un abordaje educacional, en el que se informe en primer lugar a los médicos responsables de los fundamentos de esta modalidad terapéutica. Posteriormente, se debe seleccionar la población diana y los criterios objetivos de mejoría clínica que permitan una conversión oral precoz sin comprometer el éxito terapéutico. Por último, se debe diseñar un método de evaluación que permita medir la adecuación al programa y la eficiencia del mismo.

Los programas basados exclusivamente en la educación sanitaria y difusión de guías terapéuticas o vías clínicas han tenido éxito, especialmente en el terreno de la neumonía adquirida en la comunidad <sup>(129-131)</sup>. Recientemente, sin embargo, se ha publicado un estudio multicéntrico realizado en el área metropolitana de Nueva York, con más de 2000 episodios de neumonía adquirida en la comunidad, en el que un ambicioso programa educacional con implantación de guías terapéuticas y vías clínicas, realización de sesiones docentes, y difusión de material impreso de refuerzo tuvo un impacto limitado en la calidad y la eficiencia del tratamiento antibiótico, y no redujo ni la estancia hospitalaria ni el tiempo hasta la conversión a tratamiento oral <sup>(67)</sup>.

Además de la inclusión de los criterios de TSA precoz en las guías clínicas y en los protocolos terapéuticos, los programas que incluyen una actuación directa y personalizada sobre el prescriptor aunque son más costosos, tienen más probabilidades de tener un efecto positivo sobre la política de antibióticos. Este tipo de estrategias de implantación de la terapia secuencial precoz comienzan con la identificación de la población que es candidata a la conversión del tratamiento parenteral, y se basan en la notificación directa al

prescriptor de la posibilidad de iniciar el tratamiento oral precoz. En la mayoría de los estudios de TSA, los servicios de Farmacia Hospitalaria son los encargados de detectar a los pacientes potenciales, y de notificarlo a los médicos responsables, a menudo en colaboración con un infectólogo que valora al paciente y corrobora la adecuación o no de la secuenciación a medicación oral. Este tipo de programas, basados en la intervención personal con el paciente y el prescriptor son probablemente los más eficaces, si bien son también los que consumen más tiempo y recursos. De cualquier forma, ni siquiera la intervención directa y personal garantiza la eficiencia de los programas de TSA. Fine y colaboradores<sup>(68)</sup> comunican los resultados de un ensayo clínico realizado en siete hospitales de Pittsburgh (Estados Unidos) en el que se comparan los resultados de añadir o no a la implantación de una guía terapéutica para la neumonía adquirida en la comunidad una intervención en la que una enfermera entrenada valora la estabilidad del paciente, certifica los criterios de estabilidad y conversión a tratamiento oral, y facilita la visita de enfermería al alta; en este estudio, la reducción del tratamiento parenteral es pequeña aunque significativa (mediana de 3 días frente a 4 días el grupo control), pero no se consigue disminuir la estancia hospitalaria de los pacientes (mediana de 5 días en ambos grupos).

En el momento actual, la generalización de sistemas de dispensación farmacéutica informatizados con unidosis facilita extraordinariamente la labor de identificación de los pacientes candidatos a la secuenciación a terapia oral, permitiendo obtener un listado de los pacientes que llevan más de 48-72 horas de tratamiento parenteral<sup>(14; 132-134)</sup>. Además, en los centros con prescripción electrónica informatizada, pueden realizarse alertas automáticas que recuerden al prescriptor la posibilidad de conversión a tratamiento oral. En el programa de TSA publicado por Prins et al<sup>(133)</sup> y desarrollado en un hospital holandés, un infectólogo directamente revisaba las historias de los pacientes y notificaba a los prescriptores la adecuación del cambio a tratamiento oral. En opinión de algunos autores, la intervención directa de un infectólogo en la conversión a tratamiento oral es probablemente el método más efectivo para implantar un programa de TSA<sup>(9,14,134,135)</sup>.

## 1. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

- En pacientes hospitalizados con NAC es adecuado pasar el tratamiento antibiótico a la vo una vez alcanzados los criterios de estabilización clínica, tras un mínimo de 48 de antibioterapia iv (IA). Los antibióticos más recomendables para el TSA son amoxicilina, cefuroxima, cefditoren, claritromicina, azitromicina, levofloxacino y moxifloxacino, en consonancia con el antibiótico iv utilizado inicialmente y con el agente causal.
- En pacientes con bacteriemia por *S. aureus* sensible a oxacilina, en especial si la bacteriemia

se ha originado en un catéter intravascular que ya ha sido retirado, es adecuado completar dos semanas de tratamiento con una quinolona de cuarta generación y rifampicina en régimen de TSA (IB). En el caso de bacteriemia por *S. aureus* resistente a oxacilina, linezolid podría ser un tratamiento oral de eficacia similar a glucopéptidos parenterales (IIB).

- En pacientes con endocarditis derecha por *S. aureus* sensible a oxacilina es adecuada la antibioterapia oral con la combinación de una quinolona (preferentemente quinolonas de cuarta generación) y rifampicina (IA).
- En pacientes con endocarditis izquierda por *S. viridans* sensible a penicilina, parece adecuado realizar TSA con amoxicilina a altas dosis (IB) e incluso con quinolonas de cuarta generación (IIB).
- La combinación de ciprofloxacino y metronidazol administrados por vo en forma de TSA parece adecuada en el tratamiento de las infecciones intraabdominales (IIB).
- La administración de TSA en niños o adultos con neutropenia febril se considera adecuada siempre que los pacientes no presenten inestabilidad hemodinámica, fallo multiorgánico, neumonía o infección grave de partes blandas (AI). Los antibióticos utilizados han sido ciprofloxacino y cefixima

## 2. CONCLUSIONES

El tratamiento secuencial antibiótico (TSA) se define como el cambio de la vía iv a la vo en el momento en que un paciente hospitalizado, que recibe antimicrobianos por una infección, alcanza la estabilidad clínica e inicia el período de mejoría clínica. La estabilidad clínica se define por la ausencia de fiebre en las últimas 12 horas, la mejoría tanto objetiva como subjetiva de las manifestaciones clínicas locales, la tendencia a la normalización del recuento leucocitario y la posibilidad de mantener una ingesta oral adecuada. Los criterios que se refieren a la mejoría de las manifestaciones clínicas están bien establecidos en determinadas infecciones (la neumonía de la comunidad constituye el mejor ejemplo) y peor establecidos en otras, por falta de experiencia contrastada. Lo mismo puede decirse del tiempo promedio que suele transcurrir hasta que se alcanza la estabilidad clínica en las distintas infecciones.

A medida que se profundiza en el conocimiento del TSA como estrategia terapéutica y se dispone de mejores antibióticos orales, se va reduciendo la lista de contraindicaciones. En la actualidad existen pocas contraindicaciones absolutas, como las infecciones del SNC, los abscesos parenquimatosos o profundos no drenados, la endocarditis estafilocócica izquierda o las infecciones protésicas endovasculares. Paralelamente, la lista de indicaciones se halla en franca expansión, aunque en muchas ocasiones sin demasiada evidencia científica. En este sentido es muy importante recordar que, aún en las indicaciones donde el TSA se halla totalmente

aceptado, deben tenerse en cuenta los criterios de exclusión relacionados con la gravedad de cada proceso. En el momento actual, para algunas infecciones pueden enunciarse recomendaciones específicas, mientras que para otras solo pueden establecerse consideraciones generales.

El antibiótico oral utilizado en el TSA debería tener un espectro similar al iv inicial, una buena biodisponibilidad, la posibilidad de ser administrado como máximo dos veces al día, una buena tolerancia, un bajo potencial para seleccionar resistencias y un precio razonable.

Habida cuenta de las reconocidas ventajas del TSA en cuanto a la reducción de efectos secundarios, complicaciones, estancia hospitalaria y coste asociado, sin comprometer la eficacia del tratamiento antibiótico, existe un claro interés en incrementar el uso de esta estrategia terapéutica, que todavía se halla poco instaurada en nuestros hospitales. En este sentido se cree recomendable, para aquellos centros donde no se use habitualmente el TSA, el desarrollo de un programa local de complejidad progresiva, impulsado por un equipo hospitalario multidisciplinar. El programa debe comprender aspectos formativos, elaboración de objetivos, protocolos y estrategias locales, métodos de evaluación de eficacia y de estimación de costes. La intervención directa del infectólogo en el momento de establecer la indicación de TSA en un paciente determinado constituye un elemento crucial en la instauración de esta estrategia terapéutica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching hospital. *Ann Pharmacother* 1992 Nov;26(11):1447-51
2. Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P, et al. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* 1996 Jun;30(6):596-602.
3. Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989 Sep;96(3):528-37.
4. Davis C. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin as an empiric antimicrobial therapy: results of a Canadian multicenter study. The Canadian Collaborative Investigational Group. *Clin Ther* 1994 May;16(3):505-21.
5. Peacock JE, Jr., Pegram PS, Weber SF, Leone PA. Prospective, randomized comparison of sequential intravenous followed by oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* 1989 Nov 30;87(5A):185S-90S.
6. Furlanut M, Brollo L, Lugatti E, Di QE, Dolcet F, Talmassons G, et al. Pharmacokinetic aspects of levofloxacin 500 mg once daily during sequential intravenous/oral therapy in patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2003 Jan;51(1):101-6.
7. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, Coley CM, Kapoor WN, Obrosky DS, et al. Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications for practice guidelines. *JAMA* 1998 May 13;279(18):1452-7.
8. Hamilton-Miller JM. Switch therapy: the theory and practice of early change from parenteral to non-parenteral antibiotic administration. *Clin Microbiol Infect* 1996 Aug;2(1):12-9.
9. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999 Apr;43(4):601-6.
10. MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997 Mar;24(3):457-67.
11. Ramirez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995 Jun 26;155(12):1273-6.
12. Low DE. Assessment of the use of cefixime for switch therapy. *Infection* 1995;23 Suppl 2:S91-S94.
13. Balfour JA, Benfield P. Cefpodoxime proxetil. An appraisal of its use in antibacterial cost-containment programmes, as stepdown and abbreviated therapy in respiratory tract infections. *Pharmacoeconomics* 1996 Aug;10(2):164-78.
14. Vogtlander NP, Van Kasteren ME, Natsch S, Kullberg BJ, Hekster YA, Van Der Meer JW. Improving the process of antibiotic therapy in daily practice: interventions to optimize timing, dosage adjustment to renal function, and switch therapy. *Arch Intern Med* 2004 Jun 14;164(11):1206-12.
15. Babcock HM, Ritchie DJ, Christiansen E, Starlin R, Little R, Stanley S. Successful treatment of vancomycin-resistant *Enterococcus* endocarditis with oral linezolid. *Clin Infect Dis* 2001 May 1;32(9):1373-5.
16. Levine DP, Holley HP, Eiseman I, Willcox P, Tack K. Clinafloxacin for the treatment of bacterial endocarditis. *Clin Infect Dis* 2004 Mar 1;38(5):620-31.
17. Cox CE. Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1989 Nov 30;87(5A):157S-9S.
18. Giamarellou H, Bassaris HP, Petrikos G, Busch W, Voulgarelis M, Antoniadou A, et al. Monotherapy with intravenous followed by oral high-dose ciprofloxacin versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as initial empiric therapy for granulocytopenic patients with fever. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 Dec;44(12):3264-71.
19. Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: a prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer* 2003 Jul 7;89(1):43-9.
20. Ng FH, Wong WM, Wong BC, Kng C, Wong SY, Lai KC, et al. Sequential intravenous/oral antibiotic vs. continuous intravenous antibiotic in the treatment of pyogenic liver abscess. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 Jun;16(6):1083-90.
21. Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001 Mar 12;161(5):722-7.
22. Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, et al. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment

- with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. The Intra-Abdominal Infection Study Group. *Ann Surg* 1996 Mar;223(3):303-15.
23. Cassiere HA, Fein AM. Duration and route of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: switch and step-down therapy. *Semin Respir Infect* 1998 Mar;13(1):36-42.
  24. Ball AP, Bartlett JG, Craig WA, et al. Future trends in antimicrobial chemotherapy: expert opinion on the 43rd ICAAC. *J Chemother* 2004; 16: 419-36.
  25. Wise R. Maximizing efficacy and reducing the emergence of resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51 (Suppl 1): 37-42.
  26. Drew RH. Programs promoting timely sequential antimicrobial therapy: an American perspective. *J Infect* 1998; 37 (Suppl 1): 3-9.
  27. Guay DRP. Sequential antimicrobial therapy. A realistic approach to cost containment. *Pharmacoeconomics* 1993; 3: 341-44.
  28. Lelekis M and Gould IM. Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not? *J Hosp Infect* 2001; 48: 249-57.
  29. Shah PM. Sequential or switch treatment – which criteria should be fulfilled? *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16: 301-2.
  30. Quintiliani R, Cooper B, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; 82 (Suppl 4A): 391-4.
  31. Nathwani D. Sequential switch therapy for lower respiratory tract infections: a European perspective. *Chest* 1998; 113 (Suppl): 211-8.
  32. Smyth ET, Tillotson GS. Sequential antimicrobial therapy: comparison of the views of microbiologists and pharmacists. *J Infect* 1998; 37 (Suppl 1): 18-23.
  33. Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995; 79: 497-508.
  34. Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* 1995; 99 (6B): 14S-19S.
  35. Davey P, Nathwani D. Sequential antibiotic therapy: the right patient, the right time and the right outcome. *J Infect* 1998; 37 (Suppl 1): 37-44.
  36. Al-Eidan FA, McElnay JC, MacGregor RR & Graziani AL. Oral administration of antibiotics: a rational alternative to the parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 457-67.
  37. Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, et al. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000; 232: 254-62.
  38. Drummond MF, Becker DL, Hux M, et al. An economic evaluation of sequential iv/po moxifloxacin therapy compared to iv/po co-amoxiclav with or without clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia. *Chest* 2003; 124: 526-35.
  39. Fernandez P, San Martin L. Community acquired pneumonia: from intravenous to oral cephalosporin sequential therapy [Article in Spanish] *Rev Med Chil* 2000; 128: 267-72.
  40. Finch R, Schurmann D, Collins O, et al. A randomized controlled trial of sequential intravenous (IV) and oral moxifloxacin compared with sequential IV and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 1746-54.
  41. Gaut PL, Carron WC, Ching WT, Meyer RD. Intravenous/oral ciprofloxacin therapy versus intravenous ceftazidime therapy for selected bacterial infections. *Am J Med* 1989; 87 (Suppl 5A): 169S-175S.
  42. Johnson RH, Levine S, Traub SL, et al. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5: 265-72.
  43. Katz E, Larsen LS, Fogarty CM, et al. Safety and efficacy of sequential i.v. to p.o. moxifloxacin versus conventional combination therapies for the treatment of community-acquired pneumonia in patients requiring initial i.v. therapy. *J Emerg Med* 2004; 27: 395-405.
  44. Scott MG, Kearney MP, Troughton KE, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 709-15.
  45. Van den Brande P, Vondra V, Vogel F, et al. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112: 406-15.
  46. Vogel F. Efficacy and tolerance of cefotaxime followed by oral cefixime versus cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infections. *Curr Ther Res* 1994; 55: 42-8.
  47. Vogel F, Droszcz W, Vondra V, et al. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 863-71.
  48. Barbot A, Venisse N, Rayeh F, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sequential intravenous and subcutaneous teicoplanin in critically ill patients without vasopressors. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1528-34.
  49. Janknegt R, van der Meer JW. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 169-77.
  50. Lortholary O, Tod M, Rizzo N, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 1242-7.
  51. Kanji S, McKinnon PS, Barletta JF, Kruse JA, Devlin JW. Bioavailability of gatifloxacin by gastric tube administration with and without concomitant enteral feeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31:1347-52.
  52. Joukhaddar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patient with septic shock. *Crit Care Med* 2001; 29: 385-91.
  53. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
  54. Finberg RW, Moellering RC, Tally FP, et al. The importance of bactericidal drugs: Future directions in Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1314-20.
  55. Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Casanova A, Manresa F, Gudiol F. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes, and outcomes of community-acquired pneumonia in patients hospitalized on the basis of conventional admission criteria. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 158-65
  56. Bartolome M, Almirall J, Morera J, Pera G, Ortun V, Bassa J, et al. A population-based study of the costs of care for community-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2004; 23: 610-6.
  57. Bartlett JG, Dowell SF, Mandell LA, File Jr TM, Musher DM, Fine MJ. Practice guidelines for the management

- of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 347-82.
58. Hagaman JT, Yurkowski P, Trott A, Rouan GW. Getting physicians to make "the switch": the role of clinical guidelines in the management of community-acquired pneumonia. *Am J Med Qual* 2005; 20: 15-21.
  59. Halm EA, Switzer GE, Mittman BS, Walsh MB, Chang CCH, Fine MJ. What factors influence physicians' decisions to switch from intravenous to oral antibiotics for community-acquired pneumonia?. *J Gen Intern Med* 2001; 16: 599-605.
  60. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997; 336: 243-50.
  61. Halm EA, Fine MJ, Kapoor WN, Singer DE, Marrie TJ, Siu AL. Instability on hospital discharge and the risk of adverse outcomes in patients with pneumonia. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1278-84.
  62. Weingarten SR, Riedinger MS, Varis G, Noah MS, Belman MJ, Meyer RD, Ellrodt AG. Identification of low-risk hospitalized patients with pneumonia. Implications for early conversion to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1994; 105: 1109-15.
  63. Siegel RE, Halpern NA, Almenoff PL, Lee A, Cashin R, Greene JG. A prospective randomized study of inpatient intravenous antibiotics for community-acquired pneumonia: the optimal duration of therapy. *Chest* 1996; 110: 965-71.
  64. Ramirez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics and early hospital discharge: a prospective observational study of 200 consecutive patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2449-54.
  65. Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P, Noah MS, Johnson B, Giugliano G, Norian J, Belman MJ, Ellrodt AG. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an intervention trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1110-5.
  66. Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez AL, Soler-Simon S, Armengau-Arxé A, Bisbe-Company V, Peñarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111: 367-74.
  67. Halm EA, Horowitz C, Silver A, Fein A, Dlugacz YD, Hirsch B, et al. Limited impact of a multicenter intervention to improve the quality and efficiency of pneumonia care. *Chest* 2004; 126: 100-7.
  68. Fine MJ, Stone RA, Lave JR, Hough LJ, Obrosky DS, Mor MK, et al. Implementation of an evidence-based guideline to reduce duration of intravenous antibiotic therapy and length of stay for patients hospitalized with CAP. *Am J Med* 2003; 115: 343-51.
  69. Ramirez JA, Bordon J. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with bacteremic community-acquired *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Arch Intern Med* 2001; 161: 848-50.
  70. Rosón B, Carratalà J, Tubau F, Dorca J, Liñares J, Pallares R, et al. Usefulness of betalactam therapy for community-acquired pneumonia in the era of drug resistant *Streptococcus pneumoniae*: a randomized study of amoxicillin-clavulanate and ceftriaxone. *Microb Drug Resist* 2001; 7: 85-96.
  71. Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA, et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1796-1802.
  72. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Inverso HM, Knirsch C, Kolokathis A, et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1475-80.
  73. Mykietiuk A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, Dorca J, Verdager R, Manresa F, et al. Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 794-9.
  74. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sanchez-Nieto JM, Segovia Hernandez M, et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 800-6.
  75. Carratalà J, Fernández-Sabé N, Ortega L, Castellsagué X, Rosón B, Fernández-Agüera A, et al. Outpatient care compared with hospitalization for community-acquired pneumonia: a randomized trial in low-risk patients. *Ann Intern Med* 2005; 142: 165-72.
  76. Jensen AG, Wachmann CH, Espersen F, Scheibel J, Skinhoj P, Frimodt-Moller N. Treatment and outcome of Staphylococcus aureus bacteremia: a prospective study of 278 cases. *Arch Intern Med*. Jan 14 2002;162(1):25-32.
  77. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, et al. A randomized clinical trial to compare fleroxacin-rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39(9):1285-1292.
  78. Wilcox M, Nathwani D, Dryden M. Linezolid compared with teicoplanin for the treatment of suspected or proven Gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother*. 2004;16:16.
  79. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet*. 1989;2(8671):1071-1073.
  80. Heldman AW, Hartert TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996;101(1):68-76.
  81. Birmingham MC, Rayner CR, Meagher AK, Flavin SM, Batts DH, Schentag JJ. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant, gram-positive infections: experience from a compassionate-use program. *Clin Infect Dis*. 2003;36(2):159-168. Epub 2003 Jan 2003.
  82. Howden BP, Ward PB, Charles PG, et al. Treatment Outcomes for Serious Infections Caused by Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus with Reduced Vancomycin Susceptibility. *Clin Infect Dis*. 2004;38(4):521-528. Epub 2004 Jan 2004.
  83. Ang JY, Lua JL, Turner DR, Asmar BI. Vancomycin-resistant Enterococcus faecium endocarditis in a premature infant successfully treated with linezolid. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(12):1101-1103.
  84. Rao N, White GJ. Successful treatment of Enterococcus faecalis prosthetic valve endocarditis with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2002;35(7):902-904.
  85. Ravindran V, John J, Kaye GC, Meigh RE. Successful use of oral linezolid as a single active agent in endocarditis unresponsive to conventional antibiotic therapy. *J Infect*. 2003;47(2):164-166.
  86. Zimmer SM, Caliendo AM, Thigpen MC, Somani J. Failure of linezolid treatment for enterococcal

- endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2003;37(3):e29-30. Epub 2003 Jul 2016.
87. Ruiz ME, Guerrero IC, Tuazon CU. Endocarditis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: treatment failure with linezolid. *Clin Infect Dis*. 2002;35(8):1018-1020. Epub 2002 Sep 1026.
  88. Ben Mansour EH, Jacob E, Monchi M, et al. Occurrence of MRSA endocarditis during linezolid treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22(6):372-373. Epub 2003 May 2027.
  89. Chayakul P, Akaravinake A, Yipintsoi T. Streptococcal endocarditis treated with two-week antibiotic regimen: preliminary report of a partial oral regimen. *J Med Assoc Thai*. 1993;76(7):374-379.
  90. Garcia Rodriguez JF, Mesias Prego JA, Dominguez Gomez D. Treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci with a two-week course of ceftriaxone followed by oral amoxicillin. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1992;11(10):952-953.
  91. Guntheroth WG, Cammarano AA, Kirby WM. Home treatment of infective endocarditis with oral amoxicillin. *Am J Cardiol*. 1985;55(9):1231-1232.
  92. Stamboulian D, Bonvehi P, Arevalo C, et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991;13 Suppl 2:S160-163.
  93. Cohn SM, Cohn KA, Rafferty MJ, et al. Enteric absorption of ciprofloxacin during the immediate postoperative period. *J Antimicrob Chemother*. Oct 1995;36(4):717-721.
  94. Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics*. Nov 1999;16(5 Pt 2):551-561.
  95. Alou L, Anta ML, Del Potro MG, et al. Efficacy of trovafloxacin in an in vitro pharmacodynamic simulation of an intraabdominal infection. *Int J Antimicrob Agents*. Jul 1999;12(2):135-139.
  96. Wirtz M, Kleeff J, Swoboda S, et al. Moxifloxacin penetration into human gastrointestinal tissues. *J Antimicrob Chemother*. 2004;31:31.
  97. Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, et al. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol*. Sep 1996;46(3):183-186.
  98. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA* Mar 22-29 2000;283(12):1583-1590.
  99. Swartz MN. Cellulitis. *N Engl J Med* 2004; 350: 904-12.
  100. Carratalà J, Rosón B, Fernández-Sabé N, Shaw E, del Rio O, Rivera A, Gudiol F. Factors associated with complications and mortality in adult patients hospitalized for infectious cellulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 151-7.
  101. Nathwani D. The management of skin and soft tissue infections: outpatient parenteral antibiotic therapy in the United Kingdom. *Chemotherapy* 2001; 47 (Suppl. 1): 17-23.
  102. Eron LJ, Lipsky BA, Low DE, Nathwani D, Tice AD, Volturo GA. Managing skin and soft tissue infections: expert panel recommendations on key decision points. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52 (Suppl. S1): 3-17.
  103. Aly AA, Roberts NM, Seipol KS, MacLellan DG. Case survey of management of cellulitis in a tertiary teaching hospital. *Med J Aust* 1996; 165: 553-6.
  104. Stevens DL, Smith LG, Bruss JB, McConnell-Martin MA, Dubai SE, Todd WM, et al. Randomized comparison of linezolid (PNU-100766) versus oxacillin-dicloxacillin for treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3408-13.
  105. Ahkee S, Smith S, Newman D, Ritter W, Burke J, Ramirez JA. Early switch from intravenous to oral antibiotics in hospitalized patients with infections: a 6-month prospective study. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 569-75.
  106. Bisno AL, Stevens DL. Streptococcal infections of skin and soft tissues. *N Engl J Med* 1996; 334: 240-5.
  107. Kern WV, Cometta A, De Bock R, Langenaeken J, Paesmans M, Gaya H. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med*. Jul 29 1999;341(5):312-318.
  108. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med*. Jul 29 1999;341(5):305-311.
  109. Klastersky J. Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2004;39 Suppl 1:S32-37.
  110. Boyter AC, Stephen J, Fegan PG, Nathwani D. Why do patients with infection remain in hospital once changed to oral antibiotics? *J Antimicrob Chemother*. Feb 1997;39(2):286-288.
  111. Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. A cost-effective approach. *Postgrad Med*. Apr 1997;101(4):111-112, 115-118, 122-113 passim.
  112. Ramirez JA. Managing antiinfective therapy of community-acquired pneumonia in the hospital setting: focus on switch therapy. *Pharmacotherapy*. Jul 2001;21(7 Pt 2):79S-82S.
  113. Klaassen RJ, Goodman TR, Pham B, Doyle JJ. "Low-risk" prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol*. Mar 2000;18(5):1012-1019.
  114. Flaherty JP, Waitley D, Edlin B, et al. Multicenter, randomized trial of ciprofloxacin plus azlocillin versus ceftazidime plus amikacin for empiric treatment of febrile neutropenic patients. *Am J Med*. Nov 30 1989;87(5A):278S-282S.
  115. Meunier F, Zinner SH, Gaya H, et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumors. The European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother*. May 1991;35(5):873-878.
  116. Malik IA, Abbas Z, Karim M. Randomised comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet*. May 2 1992;339(8801):1092-1096.
  117. Rubenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer*. Jun 1 1993;71(11):3640-3646.

118. Velasco E, Costa MA, Martins CA, Nucci M. Randomized trial comparing oral ciprofloxacin plus penicillin V with amikacin plus carbenicillin or ceftazidime for empirical treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Am J Clin Oncol*. Oct 1995;18(5):429-435.
119. Hidalgo M, Hornedo J, Lumberras C, et al. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer*. Jan 1 1999;85(1):213-219.
120. Mullen CA, Petropoulos D, Roberts WM, et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer*. Jul 1 1999;86(1):126-134.
121. Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer*. Jun 15 2000;88(12):2848-2852.
122. Petrilli AS, Dantas LS, Campos MC, Tanaka C, Ginani VC, Seber A. Oral ciprofloxacin vs. intravenous ceftriaxone administered in an outpatient setting for fever and neutropenia in low-risk pediatric oncology patients: randomized prospective trial. *Med Pediatr Oncol*. Feb 2000;34(2):87-91.
123. Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis*. Jan 2001;32(1):36-43.
124. Cornely OA, Wicke T, Seifert H, et al. Once-daily oral levofloxacin monotherapy versus piperacillin/tazobactam three times a day: a randomized controlled multicenter trial in patients with febrile neutropenia. *Int J Hematol*. Jan 2004;79(1):74-78.
125. Niho S, Ohe Y, Goto K, et al. Randomized trial of oral versus intravenous antibiotics in low-risk febrile neutropenic patients with lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. Feb 2004;34(2):69-73.
126. Vidal L, Paul M, Ben dor I, Soares-Weiser K, Leibovici L. Oral versus intravenous antibiotic treatment for febrile neutropenia in cancer patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Antimicrob Chemother*. Jul 2004;54(1):29-37.
127. Rolston KV. The Infectious Diseases Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2004;39 Suppl 1:S44-48.
128. Kern WV. Risk assessment and risk-based therapeutic strategies in febrile neutropenia. *Curr Opin Infect Dis*. Aug 2001;14(4):415-422.
129. Hauck LD, Adler LM, Mulla ZD. Clinical pathway care improves outcomes among patients hospitalized for community-acquired pneumonia. *Ann Epidemiol* 2004 Oct;14(9):669-75.
130. Meehan TP, Weingarten SR, Holmboe ES, Mathur D, Wang Y, Petrillo MK, et al. A statewide initiative to improve the care of hospitalized pneumonia patients: The Connecticut Pneumonia Pathway Project. *Am J Med* 2001 Aug 15;111(3):203-10.
131. Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. *JAMA* 2000 Feb 9;283(6):749-55.
132. Laing R, Coles C, Chambers S, Frampton C, Jennings L, Karalus N, et al. Community-acquired pneumonia: influence of management practices on length of hospital stay. *Intern Med J* 2004 Mar;34(3):91-7.
133. Prins JM, Nellen JF, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Speelman P. Electronic drug ordering system can be helpful to implement iv-oral switch guidelines. *J Antimicrob Chemother* 2000 Sep;46(3):518-9.
134. Laing RB, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother* 1998 Jul;42(1):107-11.
135. Ehrenkranz NJ, Nerenberg DE, Shultz JM, Slater KC. Intervention to discontinue parenteral antimicrobial therapy in patients hospitalized with pulmonary infections: effect on shortening patient stay. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992 Jan;13(1):21-32.