

ESTRATEGIA DE CONVERSIÓN DE LA VÍA INTRAVENOSA A LA VÍA ORAL

TERAPIA SECUENCIAL CON MEDICAMENTOS

Coordinación
Joaquim Bonal

Dirección
M^a Cinta Gamundi Planas

Autor
M^a José Martínez Vázquez

**Estrategia de conversión
de la vía intravenosa a la vía oral**

terapia secuencial con medicamentos

María José Martínez Vázquez
Doctora en Farmacia
Especialista en Farmacia Hospitalaria
Farmacéutico adjunto
Servicio de Farmacia
Hospital Meixoeiro
Vigo

COMBINO  PHARM



AGRADECIMIENTOS

A todos mis compañeros que han colaborado en la realización de un programa de terapia secuencial con antiinfecciosos en los Hospitales Meixoeiro, de Vigo, y Arquitecto Marcide-Profesor Novoa Santos, de Ferrol, y a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria que apoyó con una beca el inicio de nuestra andadura en este campo.

© 2002 Ediciones Mayo, S.A.

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni de cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del copyright.

Depósito Legal: B-12.914-02
Impreso por Press Line

TERAPIA SECUENCIAL CON MEDICAMENTOS

ESTRATEGIA DE CONVERSIÓN DE LA VÍA INTRAVENOSA A LA VÍA ORAL

María José Martínez Vázquez

Doctora en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Farmacéutico adjunto. Servicio de Farmacia. Hospital Meixoeiro. Vigo.

«En algunos pacientes hospitalizados con infecciones, un breve curso de antibióticos intravenosos, con un cambio precoz a la vía oral, puede conseguir la misma evolución clínica que un curso prolongado de antibióticos intravenosos...»

Richard Quintiliani (1987)

INTRODUCCIÓN

Desde hace aproximadamente 20 años han aparecido publicados numerosos estudios dirigidos a demostrar las ventajas en cuanto a efectividad terapéutica y ahorro económico de los programas de conversión precoz de tratamiento intravenoso (IV) a oral (PO) realizados con fármacos cuya bioequivalencia oral era demostrada y en pacientes seleccionados.

Una gran parte de estos programas de conversión de terapia IV a oral surgen a raíz de la importante presión de los sistemas de salud para tratar de reducir los costes sanitarios¹, pero no hay que olvidar que contemplan otra serie de ventajas adicionales para el paciente como son la disminución de las complicaciones asociadas a la administración IV, el confort en la administración y la posibilidad de un alta hospitalaria precoz, entre otras.

La mayoría de estos estudios se centran en la terapia antiinfecciosa debido a la tradicional opinión que mantenía la necesidad de un tratamiento IV para conseguir la máxima respuesta en el control de la infección y la reciente aparición de numerosos antiinfecciosos con una elevada biodisponibilidad oral que han echado por tierra esta antigua teoría. Otro aspecto que considerar es que un importante porcentaje del gasto hospitalario en medicamentos corresponde al capítulo de antiinfecciosos. Aunque en el intento de racionalizar el uso de los antibióticos se han desarrollado muy diferentes estrategias (métodos educacionales, formularios de antimicrobianos restringidos, programas de recomendación desde microbiología, etc.)², por parte de los farmacéuticos clínicos se constata, en general, que los métodos de carácter restrictivo dañan en

cierta medida su imagen profesional frente a los médicos y a la larga pueden provocar un resultado contrario al deseado, y sin embargo consideran mucho mejor aceptadas políticas menos dictatoriales como la terapia secuencial.

La bibliografía médica recoge dos tipos diferentes de programas de terapia secuencial con antibióticos, conocida comúnmente en los diferentes estudios publicados por el término inglés *switch therapy* o, simplemente, *switch*. Se entiende por terapia secuencial la sustitución de un determinado antibiótico parenteral de una clase por el mismo vía oral o bien por otro equivalente terapéutico, habitualmente con el objetivo de emplear un régimen oral más barato que el antibiótico parenteral. Estos programas han sido ampliamente utilizados^{3,4} y, aunque en determinados casos es difícil analizar la relación entre el coste y la eficacia de los mismos, en general, pueden admitirse sus buenos resultados en el control del gasto de anti-infecciosos.

Además de los estudios centrados en la terapia anti-infecciosa se han publicado otros estudios, dirigidos habitualmente por farmacéuticos de hospital, que propugnan el intercambio terapéutico de la vía IV a PO con otros grupos farmacológicos (antiulcerosos, analgésicos, diuréticos, corticoides)⁵⁻⁷. Estos trabajos, aunque menos numerosos, igualmente tratan de documentar las ventajas económicas asociadas al programa de terapia secuencial.

El objetivo de la presente revisión es exponer los requisitos exigidos a los fárma-

cos para que se incluyan en este tipo de programas, analizar sus ventajas, presentar los estudios más relevantes en terapia anti-infecciosa y otros grupos farmacológicos y, por último, recopilar los pasos que seguir para la implantación de un programa de terapia secuencial.

TERAPIA SECUENCIAL CON ANTIINFECCIOSOS

Concepto

Entre las diferentes formas de afrontar el control del gasto de antimicrobianos en el hospital, un adecuado y sencillo método que se ha desarrollado en estos últimos años es la estrategia de terapia secuencial o *switch*. Este concepto es relativamente novedoso en el tratamiento de las infecciones, ya que tradicionalmente los médicos aceptaban que la mejor forma de conseguir una rápida instauración de la acción y unos niveles terapéuticos adecuados de un medicamento era administrándolo por vía intravenosa. Evidentemente, esto es así en la medida en que los pacientes con una infección grave suelen presentar una primera etapa de inestabilidad hemodinámica, en muchas ocasiones acompañada de problemas gastrointestinales y bajo nivel de consciencia, que requiere hospitalización. Resulta claro, por tanto, que en una fase inicial el paciente sólo podrá ser tratado por esta vía, pero una vez que su situación clínica se estabiliza, el mantenimiento de un acceso intravenoso obliga a prolongar la estancia hospitalaria, con el consiguiente incremento de los costes. Si bien en el pasado la mayor parte de los an-

tibióticos sólo estaban disponibles por vía parenteral, actualmente el arsenal terapéutico cuenta con un elevado número de agentes antimicrobianos de excelente biodisponibilidad por vía oral.

De acuerdo con estas consideraciones, y en un intento de reducir los elevados costes de las estancias hospitalarias, varios centros en Europa y Estados Unidos empezaron a aplicar para el tratamiento de determinadas infecciones, como es el caso de la infección respiratoria, un régimen de administración de tratamiento antibiótico intravenoso breve, no más de 2 o 3 días, seguido de tratamiento oral, con el fin último de poder facilitar un alta hospitalaria precoz del paciente⁸. Esta estrategia se denominó en la bibliografía médica inglesa sequential therapy, switch therapy, step-down IV to PO therapy o follow-on therapy; en definitiva, terapia secuencial.

Los programas de streamlining, para reducir costes de antiinfecciosos, entendiendo como tales el paso precoz de un régimen antimicrobiano parenteral de amplio espectro a un antiinfeccioso de espectro más reducido, engloban habitualmente programas de switch a antibióticos orales^{9,10}.

Se entiende, por tanto, por terapia secuencial en el tratamiento de infecciones el paso precoz de un antibiótico intravenoso a vía oral, aceptando que este cambio debe producirse tan pronto como se observe una mejoría inicial de los signos y síntomas de la infección, generalmente entre las 48-96 horas a partir del inicio del tratamiento antibiótico intravenoso. Este

paso a antibioticoterapia oral puede realizarse con el mismo antibiótico, si está disponible para ambas vías de administración y presenta una biodisponibilidad oral adecuada, o bien con diferente antibiótico, siempre que tenga un espectro antibacteriano superponible al parenteral utilizado^{8,11,12}.

El objetivo de la terapia secuencial es mantener o mejorar la evolución clínica del paciente y disminuir el coste sanitario. El principio en el que se basa es que si el paciente puede ser tratado eficazmente con un curso corto de antibioticoterapia intravenosa y continuar con tratamiento oral sin comprometer el resultado clínico final, se conseguiría reducir la estancia hospitalaria y los costes asociados.

Criterios para el establecimiento de la terapia secuencial

Para poder implantar un programa de terapia secuencial se han de cumplir una serie de criterios o condiciones, tanto respecto a la situación clínica del paciente como respecto al antibiótico.

Durante la historia natural de una infección grave, no tratada, el paciente sufre un deterioro clínico continuo, que tiene como desenlace final la muerte debido al incremento en la gravedad de la infección. Este deterioro clínico habitualmente se consigue detener con un tratamiento antibiótico adecuado. En este momento, la mayor parte de los pacientes entran en una fase de recuperación que se resuelve con la curación clínica o erradicación de la infección (figura 1).

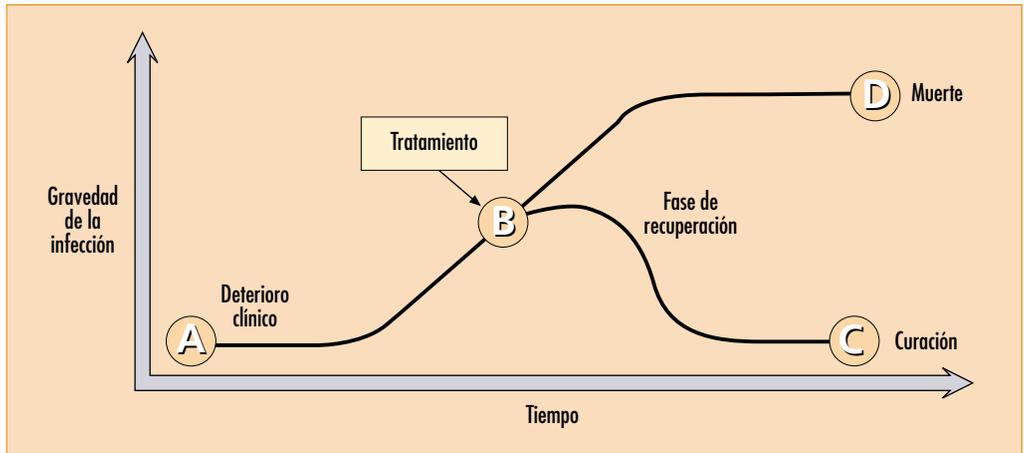


Figura 1. Fases del proceso infeccioso

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

dad. La tercera etapa se caracteriza por una mejoría clínica definitiva, normalizándose los signos y síntomas de la infección (figura 2).

La situación tradicional de tratamiento de una infección grave es iniciar la antibioticoterapia IV y mantenerla hasta la fase final de mejoría del paciente, o bien durante todo el tratamiento hasta el alta hospitalaria. El objetivo de la terapia secuencial es detectar la segunda etapa, o periodo precoz de mejoría clínica, cam-

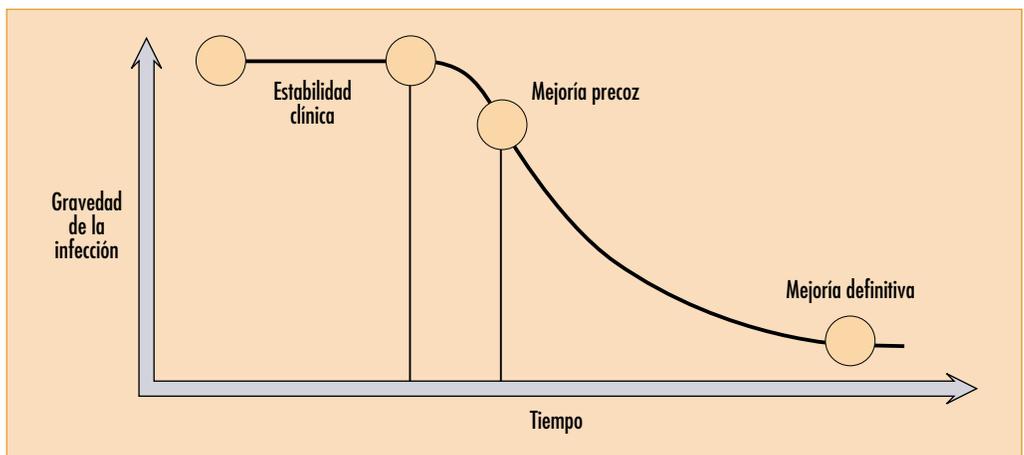


Figura 2. Etapas para identificar el momento idóneo para aplicar la terapia secuencial

biando en este momento a antibioticoterapia oral, y en un corto periodo de tiempo proceder al alta hospitalaria del paciente para que continúe tratamiento en su domicilio hasta la curación¹³.

Los criterios clínicos que definen esa fase temprana de mejoría y que, por tanto, deben cumplirse para que un paciente sea candidato a terapia secuencial son^{8,13,14}:

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

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

- Formulación oral disponible.

- Buena biodisponibilidad para la vía oral.

- Elevadas concentraciones sistémicas y tisulares.

- Elevado índice área bajo la curva/concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC) para el germen a tratar.

Además se deben tener en cuenta como posibles limitaciones de la terapia secuencial el riesgo de la falta de cumplimiento del tratamiento oral por parte del paciente. Una vez que el paciente ha sido dado de alta, la correcta administración de dosis e intervalos depende exclusivamente de él, de ahí la importancia de asegurarse de que ha entendido perfectamente las recomendaciones del tratamiento y que está concienciado para cumplirlo. Tampoco hay que olvidar la posibilidad de interacciones farmacológicas del antibiótico con el resto de los medicamentos prescritos¹⁵.

Terapia oral frente a terapia parenteral

Tradicionalmente se ha reconocido que la administración intravenosa de fármacos es la forma de administración que garantiza el 100% de biodisponibilidad del medicamento, permitiendo que la totalidad de la dosis administrada esté disponible en la circulación sistémica para su transporte al lugar de acción. Las ventajas e inconvenientes de la administración intravenosa¹⁶ están recogidas en la tabla 1.

Durante la pasada década ha habido importantes avances que han conducido a un mayor uso de la terapia oral en el tratamiento de las infecciones, contrarrestando las teóricas ventajas del tratamiento in-

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

VENTAJAS	INCONVENIENTES
Biodisponibilidad del 100%	Mayor toxicidad por dosis (todo el fármaco entra en la circulación)
Evita el posible metabolismo de primer paso	Mayor riesgo de reacciones alérgicas inmediatas
Inicio inmediato de la acción	Riesgo de flebitis
Menos dolorosa que la administración intramuscular	Riesgo de infección asociada al acceso venoso
Rápido acceso sistémico en pacientes incapaces de adecuada absorción oral	Administración inadvertida de burbujas de aire
	Necesidad de hospitalización o atención IV domiciliaria

travenoso. Aspectos como: 1) un mejor conocimiento de la relación existente entre la concentración en el organismo y la eficacia de los antimicrobianos, y la constatación de que puede conseguirse una buena correlación entre estos dos parámetros con ciertos antibióticos orales; 2) un importante aumento de la biodisponibilidad de los anti-infecciosos orales, que proporcionan un nivel sérico y tisular más alto y persistente del fármaco, y 3) el creciente interés en reducir los costes de la terapia antimicrobiana, contribuyen a plantear la terapia oral con antibióticos como una ventajosa alternativa frente a la vía intravenosa¹⁴. Estas ventajas de la vía oral podrían resumirse en las siguientes¹⁶.

- Menor coste de adquisición de los antimicrobianos orales.
- Menor necesidad de accesorios y dispositivos para la preparación y administración del fármaco que la vía parenteral (agujas, equipos de infusión, jeringas, soluciones intravenosas, etc.).

- Menor tiempo de preparación de las dosis.
- Administración más sencilla y con menor tiempo de dedicación del personal de enfermería.
- Proporciona al paciente mayor confort, movilidad e independencia.
- Permite acortar la estancia hospitalaria debido a la facilidad para el paciente de continuar el tratamiento oral en su domicilio.
- Menor riesgo de complicaciones al disminuir la frecuencia de efectos adversos relacionados con la administración IV, principalmente flebitis e infección nosocomial asociada a esta vía (bacteriemia secundaria, flebitis séptica). La flebitis post-infusión puede afectar hasta un 70% de las infusiones, estando asociada con un mayor riesgo de sepsis¹⁷. La frecuencia de estas infecciones está relacionada con una mayor duración de la inserción del catéter en la vena. Otra complicación que se evitaría sería la posibilidad de contraer cual-

quier tipo de infección nosocomial asociada a una mayor estancia hospitalaria.

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

Para poder evaluar la eficacia de los antibióticos, actualmente se aceptan una serie de principios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ayudan a predecir su potencia y el régimen más adecuado de administración. Tradicionalmente, la concentración mínima inhibitoria (MIC) y la concentración mínima bactericida (MBC) han sido los parámetros determinantes para estimar la actividad de un antibiótico frente a un agente patógeno infectante. Estos parámetros permiten predecir la potencia e interacción microorganismo-antibiótico, pero no indican cómo se desarrolla esta interacción en el tiempo. La continua exposición de un inóculo bacteriano constante a una determinada concentración de antibiótico no refleja la situación que se produce in vivo, en la que existe un elevado número de bacterias y los niveles de antibiótico pueden ser fluctuantes. En este caso, los parámetros que mejor definen la actividad del antibiótico son la tasa o velocidad de muerte bacteriana a diferentes concentraciones y la presencia o ausencia de supresión de crecimiento bacteriano después de la exposición al antibiótico, conocido, este último, como efecto postantibiótico (PAE)^{14,18}.

Hoy día está ampliamente aceptado que los antibacterianos pueden dividirse en dos grupos, según su modo de actuación:

antibióticos que producen la muerte bacteriana de forma dependiente del tiempo de exposición y aquellos en los que la actividad bactericida es dependiente de la concentración.

El primer tipo, al que pertenecen β -lactámicos, vancomicina, clindamicina y macrólidos, ha demostrado en modelos experimentales que la mejor relación entre su actividad y la muerte bacteriana se consigue cuando se mantiene durante todo el intervalo posológico una concentración de antibiótico por encima de la MIC. Elevaciones de la concentración hasta cuatro veces por encima de la MIC no se correlacionan con una mayor tasa de muerte bacteriana. La duración real en la que la concentración plasmática del fármaco debe estar por encima de la MIC todavía no se conoce, de hecho algunos investigadores creen que debe mantenerse durante todo el intervalo de dosis, mientras que otros autores creen que es suficiente con un 50% del intervalo, aunque esto puede ser diferente según los patógenos^{18,19}.

Respecto a los antibióticos con actividad bactericida dependiente de la concentración, como aminoglucósidos, quinolonas y metronidazol, consiguen una mayor tasa de muerte bacteriana cuanto mayor es su concentración en contacto con las bacterias. Los dos parámetros farmacocinético-farmacodinámicos, por tanto, que mejor se correlacionan con su eficacia son el ratio concentración plasmática máxima (Cp)/MIC y el ratio área bajo la curva (AUC)/MIC. El AUC corresponde al área descrita por la curva de concentración del

antibiótico frente al tiempo. El mejor régimen de dosificación para estos fármacos será el que consiga mayores picos de concentración. Esto explicaría los buenos resultados obtenidos con los esquemas de dosificación de dosis única diaria para aminoglucósidos, así como los intervalos de dosificación de 12-24 horas para quinolonas. Otro aspecto que justifica la administración en intervalos prolongados de estos antimicrobianos es que presentan un efecto postantibiótico prolongado frente a bacterias gramnegativas y positivas que permite inhibir el crecimiento bacteriano con concentraciones plasmáticas inferiores a la MIC. Para quinolonas, el parámetro que mejor se correlaciona con su eficacia es el ratio 24 h AUC/MIC. Diversos estudios¹⁹ indican que un valor de este ratio superior a cuatro veces la MIC durante 24 horas ($4 \times 24 \times \text{MIC} = 96 \times \text{MIC}$) permite predecir una adecuada respuesta terapéutica. Forrest y cols²⁰ encontraron que valores de 24 h AUC/MIC superiores a 125 con ciprofloxacino intravenoso se asociaban con éxito terapéutico en pacientes graves. De igual manera, en modelos animales parece existir una mejor correlación de eficacia con el cociente 24 h AUC/MIC que frente al Cp/MIC. Valores que exceden en 8-10 veces la MIC consiguen una eficacia terapéutica superior al 90%.

Actualmente, en un amplio número de infecciones, se han confirmado las ventajas (igual eficacia y menor toxicidad) del esquema de dosis única diaria de aminoglucósidos frente al tradicional de dosis múltiples. A pesar de que todavía son ne-

cesarios más estudios para confirmar la importancia de utilizar estas implicaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el ajuste del mejor régimen de dosificación de cada antibiótico, los resultados de los estudios más recientes indican que el comportamiento de los modelos animales en el campo de la infección es similar a la respuesta obtenida en humanos.

Características farmacocinéticas de los antibióticos candidatos a terapia secuencial

Al tratar los criterios para establecer un programa de terapia secuencial, se han expuesto aquellos que debe cumplir el antibiótico para poder utilizarse en este tipo de programas, así como las ventajas de los nuevos antimicrobianos orales. A pesar de que actualmente existe un elevado número de antibióticos disponibles para su administración oral, la selección del equivalente al tratamiento IV apropiado para el cambio no siempre es sencilla. Para determinados antibióticos (quinolonas, metronidazol, clindamicina, macrólidos, etc.) puede resolverse el paso a vía oral con el mismo fármaco puesto que existe una preparación oral de elevada biodisponibilidad, pero en otros casos la sustitución por el mismo agente no es posible (ceftriaxona, ceftazidima, vancomicina, etc.) debiendo encontrar un equivalente terapéutico adecuado que cubra aquellos gérmenes responsables de la infección que se está tratando²¹.

El proceso para determinar las pautas de terapia secuencial que se tienen que utilizar en el hospital ha de ser el resulta-

do de un consenso multidisciplinar, incluyendo a farmacéuticos, microbiólogos y clínicos, y tiene que considerar, además de los aspectos de seguridad y coste, los patrones de resistencia local a los antibióticos.

A la hora de seleccionar un antibiótico tiempo dependiente (penicilinas, cefalosporinas) el mayor determinante de la evolución del paciente será el tiempo en que la concentración del fármaco esté por encima de la MIC más el efecto postantibiótico. Por tanto, el microorganismo responsable de la infección condicionará la selección, obligando a ajustar la dosis y el intervalo posológico en función de que la concentración esperada al final del intervalo más el PAE se encuentre por encima de la MIC. Por otra parte, para los antibióticos concentración dependiente la relación entre el AUC/MIC debería considerarse para cada patógeno en cuestión, puesto que este parámetro es el que se relaciona con la actividad bactericida. Por ejemplo, conseguir la erradicación bacteriológica con ciprofloxacino exige una dosis oral de 500 mg, cada 12 horas, para patógenos con una MIC de 0,5 mg/L, mientras que MIC superiores a ésta pueden precisar 750 mg, cada 12 horas, PO o incluso esta dosis puede no ser suficiente^{22,23}. En resumen, las consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas anteriores pueden permitir que un agente que no presente una biodisponibilidad oral del 100% sea útil en pautas de terapia secuencial en una infección concreta²⁴.

La absorción del fármaco se evalúa habitualmente en voluntarios sanos o en grupos controlados de pacientes con una ingesta cuidadosamente controlada. En la práctica clínica es posible que existan múltiples patologías concomitantes (gastroparesia diabética, pacientes hematológicos con quimioterapia, determinados casos de sepsis, síndrome de intestino corto) que pueden disminuir la biodisponibilidad del antibiótico oral. Además, aunque en algunos casos antibióticos como cefuroxima axetilo pueden incrementar la biodisponibilidad oral en presencia de alimentos, generalmente la administración concomitante de otros medicamentos o de nutrición enteral reduce la absorción del antiinfeccioso, siendo prioritario reconocer estas situaciones para optimizar la terapia secuencial²². La *tabla 2* recoge diferentes pautas antibióticas propuestas para terapia secuencial y las biodisponibilidades orales^{6,22,24-27}.

Consideraciones farmacoeconómicas en los estudios de terapia secuencial con antibióticos

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

Tabla 2.
Pautas antibióticas para terapia secuencial y biodisponibilidad oral

Antibiótico IV	Antibiótico oral	Biodisponibilidad oral (%)
Ampicilina 1 g q6 h	Amoxicilina 875 mg q8 h	75-89
Amoxicilina-ácido clavulánico 1 g/125 mg-2 g/125 mg q8 h	Amoxicilina-ácido clavulánico 875 mg/125 mg q8 h	75
Cloxacilina 1-2 g q6 h	Cloxacilina 500 mg-1 g q6 h	50-75
Clindamicina 600-900 mg q8 h	Clindamicina 450-600 mg q8 h	90
Ceftriaxona 1-2 g q24 h	Cefixima 400 mg q24 h	40-50
Ceftriaxona 1-2 g q24 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Cefuroxima 750 mg-1,5 g q8 h	Cefuroxima axetilo 500 mg q8-12 h	52
Ciprofloxacino 200 mg q12 h	Ciprofloxacino 250 mg q12 h	70-75
Ciprofloxacino 400 mg q12 h	Ciprofloxacino 500-750 mg q12 h	70-75
Levofloxacino 500 mg q24 h	Levofloxacino 500 mg q24 h	100
Ofloxacino 400 mg q12-24 h	Ofloxacino 400 mg q12-24 h	90-98
Metronidazol 500 mg q6-8 h	Metronidazol 500 mg q6-8 h	100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q12 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q12 h	90-100
Cotrimoxazol* 160-320 mg q6 h	Cotrimoxazol 160-320 mg q6 h	90-100
Claritromicina 500 mg q12 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Eritromicina 1 g q6 h	Claritromicina 500 mg q12 h	50
Vancomicina 1 g q12 h	Linezolid 600 mg q12 h	100
Fluconazol 200-400 mg q24 h	Fluconazol 200-400 mg q24 h	100
Doxiciclina 100 mg q12 h	Doxiciclina 100 mg q12 h	90-100

Abreviaturas. q6 h: cada 6 horas; q8 h: cada 8 horas; q12 h: cada 12 horas; q24 h: cada 24 horas.

* Dosis expresada en miligramos de trimetoprim.

A las consideraciones generales que deben tenerse en cuenta en cualquier estudio farmacoeconómico, hay que añadir en este caso una serie de consideraciones específicas de este grupo de fármacos. Aspectos como los cambios en la sensibilidad de los patógenos causantes de la infección y su diversidad en diferentes entornos geográficos pueden impedir la extrapolación de resultados de un área sanitaria a otra.

Además, otras particularidades como la situación común de desconocimiento de la etiología del agente infeccioso en una gran parte de las infecciones y la aparición de resistencias bacterianas, asociado al desarrollo de nuevas y más caras terapias alternativas, obligan a determinar una serie de requisitos básicos cuando se realizan estudios con antibióticos. Estos requisitos pueden centrarse en los siguientes puntos²⁸:

Diseño del estudio

Debido a los cambios tan rápidos que ocurren en las situaciones de resistencia, los estudios retrospectivos o que utilicen controles históricos tienen un valor limitado. El diseño óptimo de estos estudios debe ser prospectivo, controlado, aleatorio y preferiblemente ciego en el análisis de eficacia y seguridad. Debido a que se genera un gasto de medicamento en todos los pacientes que reciben el tratamiento, no debe permitirse la exclusión de casos. Se recomienda un análisis por intención de tratar para evaluar los resultados. Lógicamente, en este caso, se contempla la peor situación posible para el éxito terapéutico de los pacientes que no finalizan el tratamiento, sea cual sea la causa, lo que permitirá contrastar mejor el resultado de ambas alternativas en una situación de práctica clínica real.

Comparabilidad entre los grupos que tratar

Es esencial que los grupos sean comparables en términos demográficos, de enfermedad, gravedad y etiología de la infección. La aleatorización contribuye a conseguir este objetivo.

Vía de administración

En una gran parte de los ensayos clínicos se comparan antibióticos administrados por la misma vía intentando demostrar su eficacia y seguridad. Los estudios con un análisis farmacoeconómico son menos frecuentes y tienen un valor relativo cuando sólo se incluye a pacientes con gérmenes susceptibles al antibiótico utilizado, ya

que éste no es habitualmente el escenario real de utilización. Es frecuente diseñar estudios aleatorios con un nuevo antibiótico oral (quinolonas, por ejemplo) frente a otro inyectable. Estos estudios suelen confirmar un enorme beneficio económico para la rama oral, es decir, demuestran lo obvio. Pero para ser válidos han de considerar si la estancia hospitalaria (incluida en el análisis) es consecuencia directa del tratamiento antibiótico o está condicionada por otros tratamientos o medidas terapéuticas concomitantes. Aquellos estudios que demuestran una evidente ventaja con medicamentos que requieren menos administraciones, o permiten el alta del paciente han de confirmar que realmente son equivalentes en términos de eficacia, seguridad y sobreinfecciones.

Punto final

Desde un punto de vista farmacoeconómico, hay que aplicar medidas de coste de adquisición, administración, yatrogenia, etc. Para una adecuada validez del estudio las alternativas en estudio –en este caso, el tratamiento antibiótico convencional frente al secuencial– también han de ser comparados en términos de eficacia, habitualmente referida como la mejoría o la curación del paciente. No obstante, han aparecido otras medidas de efectividad novedosas, como la propuesta por Paladino²⁹ para quinolonas, basada en el ajuste de tratamiento según el AUC obtenida, parámetro que a su juicio puede permitir estimar claramente si se producirá respuesta al tratamiento o si, por el contrario, se es-

tán utilizando pautas posológicas inadecuadas que pueden conducir a la aparición de resistencias. Respecto a las necesidades de personal, si se incluyen los costes asociados al mismo en la evaluación dentro de un sistema público de salud, debe demostrarse que el tiempo ahorrado puede dedicarse a otros aspectos del cuidado del paciente. Si una alternativa permite disminuir la estancia hospitalaria parece demostrar su ventaja de forma evidente, pero no hay que olvidar considerar quién asume los costes según el paciente esté ingresado (su propio seguro médico) o ambulatorio (el propio paciente).

En un intento de unificar criterios a la hora de desarrollar estudios con antiinfecciosos, las nuevas guías o protocolos^{30,31} elaboradas por paneles de expertos son aconsejables a la hora de diseñar estos estudios e incluyen una gran parte de las recomendaciones descritas en el trabajo de Norrby²⁸. Estas guías han actualizado su contenido tanto en aspectos de metodología estadística como de desarrollo y seguimiento de los mismos, incluyendo recomendaciones relativas a estudios con antibióticos en terapia secuencial. La aplicación de sus recomendaciones en el diseño, seguimiento y análisis de los datos del estudio es la mejor garantía para que los resultados obtenidos con la evaluación farmacoeconómica sean válidos.

En lo que respecta al ahorro relacionado con la reducción de estancia hospitalaria, en un reciente metaanálisis³² en el que se incluyeron 121 artículos sobre terapia secuencial en neumonía comunitaria,

únicamente se identificaron 10 estudios prospectivos, intervencionales que incluyeran criterios de switch y de alta hospitalaria precoz. A pesar de la variabilidad existente entre los estudios y las limitaciones metodológicas en algún caso (utilizaban un control histórico), los resultados indican que cuando la estancia media del grupo control se ajusta a los patrones recomendados para este tipo de infección, el programa de terapia secuencial consigue disminuir significativamente la estancia hospitalaria en el grupo de pacientes intervenido.

No obstante, Davey³³, analiza recientemente los estudios de coste-efectividad con quinolonas e incluye una serie de consideraciones en relación a la terapia secuencial con estos antibióticos:

- Respecto a los costes de adquisición, es clara la reducción económica que se produce con el paso a terapia oral, pero es necesario demostrar que no existen costes adicionales derivados de una disminución de la eficacia, que está justificada la continuación del tratamiento antibiótico y que no existe una alternativa oral más barata.

- La potencial ventaja económica del acortamiento de la estancia hospitalaria habrá de demostrarse, siempre que el paciente no continúe ingresado por otras razones de comorbilidad o por problemas sociales o incluso sin una razón obvia que lo justifique.

- Deben considerarse todos los costes asociados a los fallos de tratamiento.

- En el análisis de eficacia de la terapia secuencial ha de quedar demostrada la

contribución real de la terapia oral al resultado terapéutico final.

– Es necesario que los estudios de biodisponibilidad de los antibióticos utilizados se confirmen en grupos especiales de pacientes (íleo postoperatorio, diarrea, sepsis, nutrición enteral).

– Y, por último, el valor económico de la reducción de la estancia hospitalaria no puede caer en las cinco falacias que comúnmente se cometen en este tipo de estudios: 1) los ahorros por día de estancia no son tales puesto que esas camas son ocupadas por pacientes más graves que consumirán, por tanto, mayores recursos; 2) no siempre se produce una disminución en las listas de espera que pueden estar influidas por otros factores; 3) el coste para el paciente ha de ser considerado; 4) supone un coste adicional para la comunidad; 5) y una carga adicional para la familia.

Estudios clínicos sobre terapia secuencial con antibióticos

La eficacia de los nuevos antibióticos orales frente a la administración parenteral clásica se ha evaluado en diferentes estudios. Aunque algunos de los trabajos recogidos por MacGregor y cols¹⁸, hacen referencia a la utilización exclusiva de antibióticos orales en diversas infecciones, como neumonía, otitis, sinusitis, cistitis, infecciones de piel y tejidos blandos, etc., la mayor parte de los trabajos realizados en esta última década en infecciones moderadas o graves utilizan un corto periodo inicial de tratamiento intravenoso seguido de antibiótico oral. La justifi-

cación de esta alternativa inicial radica en la situación clínica del paciente, hemodinámicamente inestable en las primeras horas, con síntomas de hipotensión, vómitos o diarrea que pueden afectar a la propia tolerancia oral o alterar la biodisponibilidad de los antibióticos orales.

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

Esta alternativa de tratamiento es muy amplia y se ha evaluado en varios tipos de infecciones (del tracto respiratorio inferior, infecciones complicadas del tracto urinario, intraabdominales, piel y tejidos blandos, bacteriemia, infección pélvica, intraarticular y osteomielitis, entre otras).

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

Aspectos como la existencia de aleatorización en el estudio, el tamaño y la homo-

geneidad entre los grupos que comparar, la duración del tratamiento IV y las pautas posológicas utilizadas en el grupo de terapia secuencial, tipo de infección estudiada, la eficacia obtenida y los efectos adversos observados, el impacto sobre una reducción en la estancia hospitalaria y la existencia de un análisis económico de las alternativas deben de ser considerados al evaluar los diferentes estudios³⁴.

Desde una perspectiva cronológica podemos decir que el mayor auge de publicación de estos trabajos surge con posterioridad al año 1995, aunque el mayor grupo inicial de estudios se publica en el año 1989.

En 1988, Nightingale y cols³⁵. proponen las bases para la aplicación de la terapia secuencial con antibióticos en los hospitales, lo que ellos entienden como dinamización de la terapia, implicando en el desarrollo de esta estrategia a la Comisión de Farmacia y Terapéutica.

Los primeros estudios incluyen antibióticos como ciprofloxacino, ofloxacino y amoxicilina-ácido clavulánico, y en su mayoría tienen la particularidad de presentar una duración media de tratamiento IV de 6-7 días^{4,36-57}. En estos regímenes de terapia secuencial es muy difícil valorar la contribución real de la terapia oral. Cabe destacar un estudio multicéntrico (54 hospitales) en el que participaron 78 farmacéuticos clínicos⁴. En él se incluyen 766 pacientes que fueron tratados inicialmente con antibioterapia parenteral diversa para cuatro tipos de infecciones severas: del tracto urinario (UTI), respiratoria de vías bajas (RTI),

de piel y partes blandas (SSS) y ósea o de articulaciones (BJI). En todas ellas el farmacéutico clínico intervino para promover por parte del médico responsable del paciente el paso a la vía oral con ciprofloxacino cuando esta conversión era posible. Se calculó el ahorro asociado al cambio a la vía oral, así como el obtenido por una alta hospitalaria precoz. La mediana de antibioterapia parenteral fue 4, 6, 6 y 7,5 días para las cuatro infecciones anteriores, respectivamente. En cuanto a ciprofloxacino por vía oral la mediana de días hasta el alta hospitalaria fue 2, 2, 2 y 4 días, respectivamente. Los autores estiman 16.732 dosis de antibiótico parenteral evitadas, con un ahorro neto de 187.146 \$. Si se añadiera el ahorro asociado por 2.266 días de estancia hospitalaria evitados al pasar ciprofloxacino a vía oral, el ahorro global se elevaría a 980.246 \$. No se utilizó grupo control, lo que impide determinar el impacto real de la intervención, de manera que las estimaciones de días de tratamiento IV ahorrado se hacen partiendo de la duración promedio estimada para las diferentes infecciones; además falta la confirmación del éxito terapéutico final de los pacientes ambulatorios que continuaban con ciprofloxacino en su domicilio. El trabajo, sin embargo, pone de manifiesto las ventajas que pueden conseguirse con los nuevos antibióticos orales de elevada biodisponibilidad.

De los trabajos posteriores destaca especialmente el de Frighetto y cols²⁵., que en 1992 realizan uno de los estudios pioneros en el diseño de estrategias para promover el uso de la terapia secuencial intra-

hospitalaria. Se trata de un programa por los propios farmacéuticos clínicos. Los autores publican su experiencia durante cuatro años en la implantación en un hospital de 1.000 camas de un programa de terapia secuencial y la introducción de una aproximación al análisis de costes de los resultados del mismo.

Este programa se basaba en la intervención de un farmacéutico al tercer día del inicio de la antibioticoterapia IV, mediante la incorporación de una hoja informativa promoviendo el paso a terapia oral en la orden de tratamiento del paciente. La hoja documentaba en el anverso las ventajas de la terapia secuencial y en el reverso indicaba los perfiles farmacocinéticos de ambas vías de administración y el coste del tratamiento/día del antibiótico IV y PO.

Aunque la estimación de costes no puede considerarse muy fina (calculan el ahorro por el descenso en el uso del antibiótico IV y aumento del oral) puesto que no valora la posibilidad de cambios en el tipo de infección, los protocolos de tratamientos u otros factores posibles de confusión, el trabajo es muy novedoso ya que propone un método muy sencillo, no coercitivo y a la vez muy útil para promover el paso precoz a la vía oral.

De forma similar, aunque más atrevido, el trabajo de Allen y cols⁵⁸. describe una campaña educativa, promovida por farmacéuticos y aprobada por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital, que consiste en la colocación de pósters en diferentes salas de hospitalización con un

payaso dibujado y el mensaje «abierto de par en par», junto con una breve introducción del proyecto y los criterios para la conversión de IV a PO, a la vez que se introdujo información en el boletín informativo de medicamentos del hospital. Además, el farmacéutico de sala introducía una pegatina informativa en la carpeta de órdenes de tratamiento, que se retiraba en el momento en que se producía el cambio de vía de administración. El personal de farmacia auditó el uso de antibióticos IV antes y después de la campaña. El número de tratamientos IV prolongados innecesariamente descendió de 99 sobre un total de 1.121 antes de la campaña a 36 de 1.508 durante ésta ($p < 0,001$). La reducción anual en coste de antibióticos se estima en 69.839 \$. No obstante, el trabajo concluye que para mantener la validez de este tipo de campañas es necesario repetir las periódicamente para que el impacto inicial obtenido no disminuya con el tiempo.

Desde 1993 se observa que los estudios ya utilizan el concepto de terapia secuencial actual, caracterizado por un periodo breve de tratamiento IV inicial^{59,60}. En 1994, Janknegt y Van der Meer²⁶ publican una interesante revisión de diferentes trabajos sobre terapia secuencial con las nuevas cefalosporinas orales activas sobre bacterias gramnegativas: cefuroxima axetilo, cefpodoxima proxetil y cefixima. Su buena biodisponibilidad oral permite que puedan ser utilizadas como continuación al tratamiento IV con cefuroxima o ceftriaxona.

Las cefalosporinas como cefixima, cefetamet o cefpodoxima presentan con las pautas de administración oral recomendadas, una concentración sérica superior a la MIC de la mayor parte de los gérmenes sensibles durante 24 horas, siendo por lo tanto idóneas para estudios de terapia secuencial. Se analizan en el artículo los aspectos más importantes que deben tenerse en cuenta en el diseño de dichos estudios: la aleatorización, la justificación de la antibioticoterapia IV inicial, los criterios clínicos para el switch o para evaluar la evolución de los pacientes y el análisis de los posibles efectos adversos. Los estudios revisados en este artículo se han realizado en pacientes con infección comunitaria del tracto respiratorio inferior (neumonía y bronquitis) y se utilizan habitualmente cefalosporinas de segunda o tercera generación⁶¹⁻⁶⁵. Los autores reconocen estos estudios como esperanzadores, aunque entienden que no son ciegos, que se realizan sobre infección comunitaria y que, en algunos casos, la indicación de la vía parenteral o incluso de las cefalosporinas puede ser cuestionada. Consideran que son necesarios estudios posteriores para comprobar las posibilidades de las cefalosporinas en terapia secuencial en el tratamiento de la infección nosocomial.

Al margen de algún trabajo realizado en 1994⁶⁶⁻⁶⁸, la mayor cantidad de estudios con el actual concepto de terapia secuencial puede introducirse con el trabajo de Ramirez y cols¹¹, publicado en 1995. En este estudio se definen claramente los principios básicos de la terapia secuencial,

los criterios que debe cumplir el paciente para el paso a vía oral y, además, se demuestra la trascendencia que tiene este paso precoz a antibiótico por vía oral para reducir la estancia hospitalaria, con un 99% de éxito terapéutico. El trabajo se realiza sobre 120 pacientes con neumonía comunitaria que recibieron cefalosporinas de tercera generación por vía IV, durante 2,98 días de media, seguido de cefixima PO durante 10 días. Los autores encuentran que el 62% de los pacientes eran candidatos a terapia secuencial y recibieron entre 1 y 6 días de antibiótico IV. El estudio consigue reducir en 2 días la estancia hospitalaria, con una estancia media de 4 días. Esto permitió evitar 148 días totales de hospitalización con un ahorro global de 104.524 \$.

Como puede verse por los numerosos trabajos publicados, la neumonía comunitaria es una de las infecciones pioneras en la utilización de la terapia secuencial^{8,13,69-76}, siendo menos numerosos los estudios sobre terapia secuencial que incluyen diferentes infecciones⁷⁷⁻⁸³.

Otra importante revisión es la realizada en 1995 por Mandell y cols²⁴, sobre 32 estudios publicados a lo largo de siete años (13 aleatorios, controlados y 19 no aleatorios). Para comprobar la efectividad de la terapia secuencial frente a la antibioticoterapia convencional los autores toman como un buen indicador de resultados la curación o mejoría clínica. La regla de decisión consistió en considerar que si ambas alternativas resultaban clínicamente equivalentes, la terapia oral era superior a

la IV. El metaanálisis incluyó cinco reglas de evidencia científica para evaluar la aplicabilidad y validez de los ensayos. Únicamente 6 de los 32 estudios cumplieron estos criterios. Los seis estudios evalúan quinolonas, usualmente ciprofloxacino IV/PO frente a ciprofloxacino parenteral u otros regímenes en el tratamiento de diversas infecciones graves. De los trabajos incluidos en la revisión, el de Kalager y cols. es el más amplio, mejor diseñado y de mayor rigor estadístico. En él se obtuvo igual eficacia para ciprofloxacino IV/PO o tobramicina/cefuroxima IV en el tratamiento de sepsis grave.

Entre los trabajos de intervención farmacéutica en programas de terapia secuencial cabe destacar este año el realizado por Hunter y Dormaier⁶. En este caso, la intervención tiene lugar sobre 10 medicamentos (6 de ellos antiinfecciosos, incluyendo clindamicina, cefuroxima y ciprofloxacino) y se realiza con ayuda de una hoja informativa indicando las ventajas de la terapia secuencial, la pauta recomendada y el ahorro que se obtiene para cada fármaco en concreto. El encargado de valorar si un paciente cumple criterios para el cambio a vía oral es el farmacéutico de sala, con la colaboración, cuando es preciso, de un especialista en enfermedades infecciosas. En un periodo de siete meses, los autores realizan 223 recomendaciones para el cambio a vía oral, de las que el 80% fueron aceptadas. El ahorro estimado fue de 37.000 \$ anuales, próximo al salario correspondiente a un farmacéutico con dedicación a tiempo completo. El artículo

incluye, además, las tablas correspondientes a las pautas recomendadas para el cambio de IV a PO y los criterios de inclusión y exclusión para la secuenciación. En la discusión analizan el impacto de la recomendación, que incluye la nota informativa para que el médico reconsidere la necesidad de continuar el medicamento por cualquiera de las vías, puesto que con su introducción una parte de estos tratamientos no son cambiados a PO, sino suspendidos.

En la misma línea, Laing y cols⁸⁴., evalúan el grado de aceptación de su política de terapia secuencial con la realización de tres estudios consecutivos, el primero sin intervención, el segundo con introducción de las recomendaciones de switch en la historia del paciente, y un tercero en el que las recomendaciones se introducían en la carpeta de órdenes de tratamiento. El equipo también estaba constituido por farmacéuticos y médicos especialistas en enfermedades infecciosas.

El trabajo de Cairns²¹ recoge cuál puede ser el papel del farmacéutico en el desarrollo de un programa de terapia secuencial. Después de analizar los beneficios ya conocidos para el paciente y el ahorro económico que supone, señala que es importante centrar la terapia secuencial como una parte dentro de una aproximación global a una mejor utilización de los antibióticos. En cuanto a la participación del farmacéutico, considera que es evidente en el proceso de selección de aquellos antibióticos más convenientes para el switch, también en la campaña educativa que

debe realizarse, incluso introduciendo notas informativas en la carpeta de tratamiento del paciente, y señala, además, su capacidad para detectar los tratamientos, gracias a la informatización de la terapéutica que le permite aproximarse al momento adecuado para efectuar el cambio. La ventaja de recurrir al farmacéutico de sala para conseguir una óptima implantación del programa reduce el tiempo y los recursos necesarios para realizarlo. En un intento de resumir, incluye las siguientes actividades, ya comentadas, desde las que el farmacéutico puede participar: Comisión de Farmacia, adquisición de fármacos, información y educación, auditoría del programa e intervención.

El año 1996 cuenta con un importante número de trabajos publicados sobre terapia secuencial con diferentes antibióticos. Un trabajo prospectivo, multicéntrico, aleatorio y doble ciego, interesante por la calidad de su diseño, presenta la novedad de estudiar la aplicación de la terapia secuencial al tratamiento de la infección intraabdominal complicada. En el mismo, Solomkin y cols⁸⁵. plantean la posibilidad de utilizar el switch con ciprofloxacino IV/PO asociado a metronidazol en el tratamiento de una infección que clásicamente era tratada con antibioticoterapia IV durante 7-10 días.

Otro grupo de estudios de divulgación sobre terapia secuencial han de considerarse interesantes en cuanto a que resumen la filosofía y ventajas de la misma como estrategia coste-efectiva para mejorar el uso de los antibióticos⁸⁶⁻⁹².

El trabajo de Ahkee y cols⁹³., también realizado por un equipo multidisciplinar en el que participan farmacéuticos, es interesante por permitir estimar qué porcentaje de pacientes hospitalizados que reciben antibiótico para el tratamiento de una infección o como profilaxis pueden ser candidatos a terapia secuencial. Estudian un total de 665 pacientes, durante seis meses consecutivos, de los que un 46% podían ser candidatos a este tipo de terapia. Sevinç y cols.⁹⁴ obtuvieron un porcentaje similar de pacientes candidatos.

En el año 1997 aparecen diferentes trabajos de farmacoeconomía con terapia secuencial con antibióticos, Jensen y Paladino⁹⁵ publican un análisis de coste-efectividad realizado con 187 pacientes hospitalizados, con infecciones serias, de una red integrada de salud (managed care) que participaron en ensayos clínicos controlados comparando el régimen de antibioticoterapia convencional con terapia secuencial (2-4 días de tratamiento IV) con ciprofloxacino o enoxacino oral. En este estudio y otro posterior del mismo autor⁹⁶, se introducen parámetros actuales de un análisis de coste-efectividad. El trabajo publicado también ese año por Przybylski y cols¹⁷. es un estudio de minimización de costes aplicado a un programa de terapia secuencial realizado durante 12 meses, en el que el farmacéutico intervenía en el tercer día de terapia IV, contactando con el clínico responsable del paciente para potenciar, en aquellos pacientes que fuesen candidatos, el paso a terapia oral. Aunque el estudio económico no es muy detalla-

do, obtienen una reducción de estancia con antibiótico oral de 1,53 días en el grupo de tratamiento secuencial ($p < 0,003$). Esto se traduce en un ahorro de 1.023 \$ por paciente. Otros estudios farmacoeconómicos publicados realizan análisis de minimización de costes^{27,97,98} o estiman costes evitados⁹⁹, o bien incluyen costes asociados y de reducción de estancias en el cálculo del ahorro¹⁰⁰⁻¹⁰³.

Entre los más recientes estudios puede comentarse, por su objetivo en demostrar la no necesidad de un periodo observacional en el hospital después del switch, un estudio prospectivo realizado sobre 204 pacientes consecutivos con diferentes infecciones¹⁰⁴, de los que 94 cumplieron criterios para ser incluidos en el análisis, por no presentar motivos adicionales para continuar ingresados en el hospital después del cambio a terapia antibiótica oral. Los autores concluyen que no está justificado mantener de forma sistemática a los pacientes ingresados 24 horas después del paso a tratamiento PO, debido a que dicho periodo de tiempo no es suficiente para detectar efectos adversos asociados a esta vía de administración, que por otra parte suelen ser leves, ni tampoco para detectar fallos de tratamiento.

En los últimos años han aparecido trabajos de terapia secuencial que demuestran su eficacia en infecciones nuevas y de mayor gravedad (infección abdominal¹⁰⁵, infección del tracto urinario grave¹⁰⁶, infecciones óseas¹⁰⁷ o de articulaciones¹⁰⁸, absceso cerebral¹⁰⁹, pacientes oncológicos o hematológicos con neutropenia febril¹¹⁰⁻¹¹²,

neumonía comunitaria por neumococo con bacteriemia¹¹³), algunas de ellas tradicionalmente restringidas al campo de la terapéutica IV convencional demostrando así las posibilidades presentes y futuras de este tipo de programas.

PROGRAMAS DE TERAPIA SECUENCIAL CON OTROS GRUPOS FARMACOLÓGICOS

Como ya se ha comentado, el mayor número de trabajos sobre terapia secuencial corresponde al grupo farmacológico de los antibióticos. Sin embargo, ya en la década de los noventa aparecieron diversos trabajos que proponían programas de conversión de terapia intravenosa a oral con otros grupos farmacológicos^{6,114,115}.

A diferencia de los estudios con antibióticos, estos programas en la mayoría de los casos eran promovidos por farmacéuticos de hospital y abarcan una diversidad de grupos terapéuticos (antiulcerosos, diuréticos, analgésicos, corticosteroides y antieméticos, entre otros). Un estudio de implantación de estos programas⁷ realizado en 26 hospitales de Washington D.C. mostró que un 81% realizaban algún programa de conversión IV-PO, siendo el sistema utilizado el de comunicación mediante notas informativas. Un 81% de los hospitales realizaban seguimiento de antihistamínicos H2; el 71%, de fluoroquinolonas; un 29%, de otros antibióticos y un 5%, de ketorolaco.

Criterios para el cambio a vía oral con estos medicamentos

A diferencia de lo que ocurre en el campo de los antiinfecciosos, los criterios para el

paso del medicamento IV a vía oral en otros grupos farmacológicos son menos restrictivos. Los aspectos relativos a la evolución del paciente habitualmente no se recogen, si bien parece obvio que éste no puede presentar inestabilidad hemodinámica en el momento del cambio a terapia oral. Para aquellos estudios en los que el programa se realiza sobre diferentes fármacos, incluyendo también antiinfecciosos, los autores suelen añadir criterios adicionales exclusivos a este grupo, ya comentados, que sí recogen la evolución clínica del paciente. En la mayor parte de los estudios publicados, se incluyen básicamente los siguientes criterios:

- El tracto gastrointestinal del paciente ha de ser funcional (ausencia de síndrome de malabsorción, íleo posquirúrgico o hemorragia digestiva).
- El paciente debe ser capaz de comer o ingerir medicamentos por vía oral en las últimas 24 horas.
- Ausencia de náuseas, vómitos, riesgo de aspiración o diarrea severa.
- En pacientes con nutrición enteral, residuo gástrico ha de ser inferior al 50 % de la cantidad infundida por hora.

Por lo que se refiere al medicamento, deberá presentar las siguientes características:

- Formulación oral disponible (sólidos con posibilidad de ser triturados, líquidos).
- Elevada biodisponibilidad de la vía oral.

Medicamentos candidatos a terapia secuencial

Entre los medicamentos que tradicionalmente se incluyen en programas de conversión IV-PO destacan, como ya se ha comentado, de manera importante los antiulcerosos (antihistamínicos H₂ y, más recientemente, pantoprazol y omeprazol).

En uno de los primeros programas con ranitidina, famotidina y cimetidina, Kirking y cols¹¹⁵, obtienen una disminución de la duración media del tratamiento parenteral en el grupo intervenido de 2,7 días, con un ahorro de costes asociado de 53.950 \$. Los autores señalan el efecto positivo de la intervención sobre el hábito de los prescriptores, ya que ellos mismos acababan iniciando la conversión por decisión propia. También con famotidina, Finnell y cols¹¹⁶, en un estudio de intervención farmacéutica con conversión automática, consiguen un ahorro anual de 65.000 \$. La conversión a vía oral se realiza manteniendo la misma dosis total de medicamento, aunque el intervalo posológico habitualmente mejora (cada 12 o cada 24 horas). Con respecto a los inhibidores de la bomba de protones, los trabajos son más escasos. En un estudio con pantoprazol¹¹⁷ (administrado IV durante un periodo inicial de 5-7 días) sobre pacientes con moderado o severo reflujo gastroesofágico, los autores obtuvieron una respuesta superior al 97% en los síntomas de la enfermedad al cabo de dos semanas. La pauta posológica era de 40 mg día por ambas vías de administración. El programa de intervención realizado por Combeau y cols¹¹⁸, en 42 pa-

Tabla 3.
Medicamentos, biodisponibilidad oral y regímenes de tratamiento secuencial propuestos

Medicamento IV	Medicamento oral	Biodisponibilidad oral (%)
Azatioprina 100 mg q24 h	Azatioprina 100 mg q24 h	41-47
Enalapril 0,625-1,25 mg q6 h	Enalapril 2,5-5 mg q24 h	53-73
Famotidina 20 mg q6 h	Famotidina 40 mg q12 h	40-50
Famotidina 20 mg q12 h	Famotidina 20 mg q12 h	40-50
Ranitidina 50 mg q6 h	Ranitidina 150 mg q12 h o 300 mg q24h	50
Ranitidina 50-100 mg q8 h	Ranitidina 150 mg q12h o 300 mg q24 h	50
Pantoprazol 40 mg q24 h	Pantoprazol 40 mg q24 h	77
Omeprazol 40 mg q24 h	Omeprazol 20 mg q24 h	40-79
Omeprazol 40 mg q8 h	Omeprazol 40 mg q24 h	40-79
Propacetamol 2 g q6 h	Paracetamol 1 g q6 h	60-98
Ketorolaco 30 mg q6 h	Ketorolaco 30 mg q6 h	80-100
Ondasetron 8 mg q8 h	Ondasetron 8 mg q8 h	60

Abreviaturas. q6 h: cada 6 horas; q8 h: cada 8 horas; q12 h: cada 12 horas; q24 h: cada 24 horas.

cientes pediátricos incluye omeprazol entre los fármacos intervenidos obteniendo un 72% de conversión IV-PO con este fármaco.

Si nos centramos en la utilización de analgésicos en terapia secuencial, existen estudios publicados con ketorolaco¹¹⁹ y, más recientemente, con paracetamol¹²⁰. La pauta secuencial propuesta con paracetamol en el trabajo de Ripoteau y cols.¹²⁰ era de propacetamol, 2 g IV, seguida de paracetamol asociado a dextropropoxifeno, ambos por vía oral. El ahorro anual estimado en función de las dosis IV evitadas fue de 15.100 libras. Estos autores proponen la asociación de dos analgésicos orales para la terapia secuencial. Si bien este aspecto llama la atención, hay que tener presente que la bioequivalencia analgésica en

el postoperatorio inmediato entre 2 g de propacetamol IV y 1 g de paracetamol oral es cuestionada por algunos autores.

La tabla 3 recoge algunas pautas de conversión IV a oral con estos medicamentos.

Programas específicos de terapia secuencial centrados en la actividad del farmacéutico. Sistemas de intervención

Como ya se ha comentado, lo habitual en estos programas de conversión promovidos por farmacéuticos es que se incluyan varios medicamentos^{6,118,121}. Solamente en los tres últimos congresos de la ASHP se han presentado más de 30 comunicaciones sobre programas de conversión IV-PO. La sencillez y buena aceptación de la terapia secuencial por parte de los clínicos podría ser la causa de este auge. Además, la metodo-

HOSPITAL DO MEDAGIBIRO SERVIÇO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

CIPROFLOXACINO

CIPROFLOXACINO ORAL ES:

- BIEN TOLERADO
- MÁS ECONOMICO -VER REVERSO-
- BIEN ABSORBIDO

Criterios de terapia secuencial debe considerarse la terapia oral si:

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

IV ORAL

REGIMEN SECUENCIAL RECOMENDADO:

- +200 mg IV cada 12 horas → 250 mg PO cada 12 horas
- +400 mg IV cada 12 horas → 500-750 mg PO cada 12 horas
- +1500 mg PO
- 800 mg IV [suplemento 400mg]

DOSIS MAXIMA DIARIA:

POR FAVOR CAMBIE A LA VIA ORAL CUANDO SEA POSIBLE

NOTA: no hacer cambios abruptos en el tratamiento de los pacientes con insuficiencia renal o hepática para evitar el desarrollo de efectos adversos. La necesidad de utilizar la dosis superiora queda a juicio del facultativo en función de la gravedad de la infección.

ETIQUETA

HOSPITAL DO MEDAGIBIRO SERVIÇO DE FARMACIA
PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

CIPROFLOXACINO

DISPONIBILIDAD DE CIPROFLOXACINO ORAL VS PARENTERAL

Concentraciones séricas en estado de equilibrio de ciprofloxacino tras la administración de dosis equivalentes PO e IV.
[Referencia de Gossens y cols (1991) y Kojouhar y cols (1992)]

COSTE TERAPIA ORAL VS PARENTERAL

Cifiprofloxacino 400 mg IV
c/12 h → 3.425 pts. / día

Cifiprofloxacino 500 mg PO
c/12 h → 261 pts. / día

RECOMENDACIONES EN LA ADMINISTRACION

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

VIA ORAL E IV: el ciprofloxacino disminuye el metabolismo de lasoflitas en un 30%. se recomienda monitorización de lasoflitas.

Figura 3. Hoja informativa de terapia secuencial con ciprofloxacino. Anverso y reverso

logía de la intervención es relativamente sencilla para un servicio de farmacia con un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias informatizado.

En cuanto al método de intervención, los primeros estudios proponían, después de la detección informática de los pacientes candidatos en las primeras 48-72 horas del inicio del tratamiento IV, la introducción de una nota informativa, que de manera atractiva proponía las ventajas de la terapia secuencial y la pauta recomendada para la conversión IV-PO. Ésta la introducía el farmacéutico en la carpeta de órdenes médicas del paciente al tercer día de inicio del tratamiento IV. Este fue el sistema utilizado por nosotros¹²² y en la figura 3 se recoge un ejemplo de nota informativa. Algunos programas incluyen, además, el contacto directo con el facultativo responsable del paciente para conseguir mejores resultados

en la aceptación, aunque hay que considerar que ello requiere disponer de un tiempo adicional por paciente intervenido.

Recientemente, con objeto de mejorar los resultados de estos programas, se han propuesto sistemas de cambio IV-PO automático^{116,121}. Previamente, mediante consenso, se pactaban los criterios de switch por el equipo multidisciplinar. Una vez detectado el paciente, se introducía una nota informativa recordando el programa de conversión aprobado, estableciendo el paso automático a vía oral si no se recibía orden médica en contra. En algún caso, el propio médico escribía previamente el paso a vía oral en la orden médica para autorizar que se produjera en el momento óptimo con advertencias como: «cambiar a analgesia oral tan pronto como el paciente coma o tome medicamentos orales»¹²⁰, facilitando así la toma de decisión

a las propias enfermeras, una estrategia especialmente útil con analgésicos.

La última propuesta publicada consiste en introducir mediante un programa informático con prescripción informatizada un sistema de identificación de candidatos para terapia secuencial al que se incorporan los criterios de switch. Este sistema proporciona un listado diario de pacientes que incluye exclusivamente a los susceptibles de intervención. La auditoría realizada por un especialista en enfermedades infecciosas permitió incrementar el número de pacientes elegibles al 83% y reducir el retraso en el paso a terapia oral en un día de mediana¹²³.

RECOMENDACIONES PARA LA IMPLANTACION DE UN PROGRAMA DE TERAPIA SECUENCIAL

El éxito de cualquier programa de terapia secuencial implantado desde el servicio de farmacia puede optimizarse considerando ordenadamente una serie de pasos que permiten obtener los mejores resultados del programa¹. Paralelamente a esta estrategia de trabajo, Wong-Beringer y cols¹. proponen un algoritmo de decisión para ayudar al farmacéutico como el que recoge la figura 4. Esto permitiría unificar el procedimiento de la intervención y proporcionar una mayor consistencia al mismo. Como en cualquier otro proceso relacionado con la terapéutica,

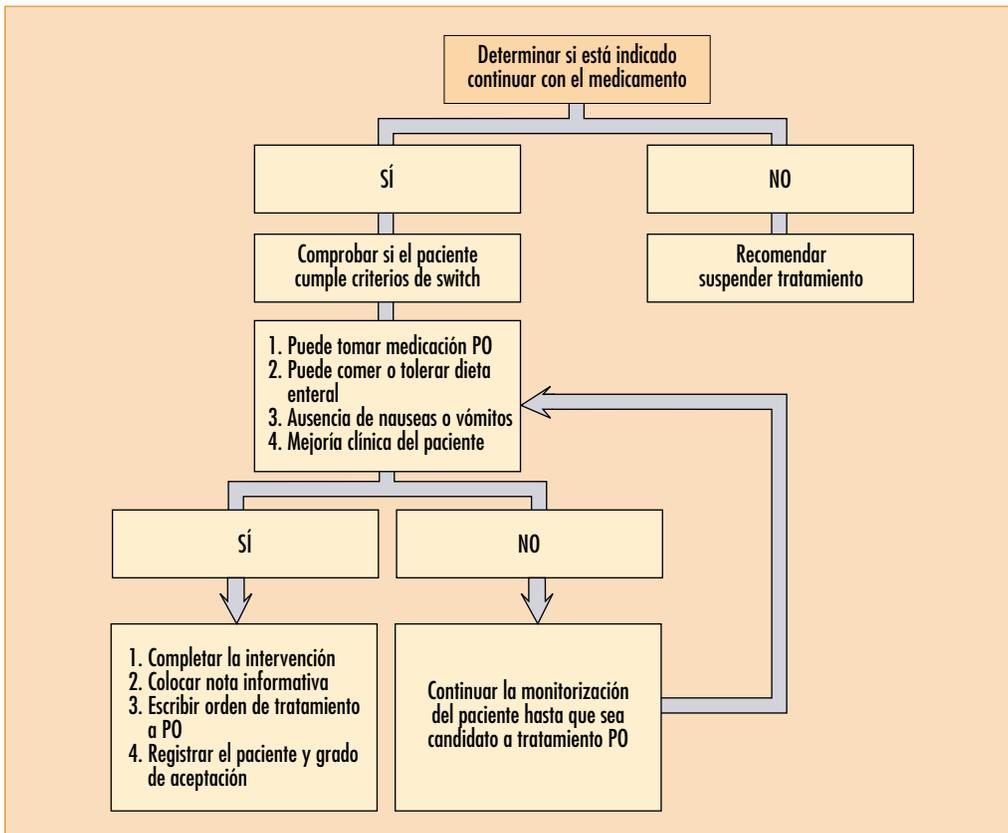


Figura 4. Algoritmo de decisión para la actuación del farmacéutico en un programa de terapia secuencial

el consenso y el trabajo multidisciplinar re-frendado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del hospital será un factor decisivo en el resultado final.

Pasos para la implantación de un programa de conversión de tratamiento IV a oral

– Identificar aquellos medicamentos más adecuados para la terapia secuencial. El medicamento debe tener una elevada biodisponibilidad oral, la pauta posológica para la conversión tiene que ser simple, la diferencia de coste entre la administración IV y oral ha de ser sustancial, debe elegirse un medicamento de elevada prescripción en el hospital y con un porcentaje importante de uso inapropiado de la vía IV.

– Comprender a los prescriptores. Estudiar el grado de conocimiento que tienen acerca de los principios de la terapia secuencial y de los costes del tratamiento. Determinar las razones por las que se mantiene el tratamiento IV, e identificar los criterios clínicos para recomendar la terapia secuencial.

– Adecuar el esfuerzo educacional a las necesidades e intereses de los prescriptores. La tarea educacional debe dirigirse a todo el personal implicado en el programa (médicos, enfermeras) y dicha información debe estar disponible por escrito.

– Definir el papel del farmacéutico en el programa y el sistema de comunicación utilizado para la notificación (notas informativas sobre terapia secuencial, comunicación telefónica, verbal, sistemas informatizados, etc.).

– Comunicarse con todos los prescriptores antes de iniciar el programa. Explicar la justificación del mismo, sus objetivos y el papel del farmacéutico. Una carta informativa a todo el personal implicado puede ser un buen método.

– Implantar el programa de una manera escalonada, iniciar con un medicamento o un grupo reducido de medicamentos y unos servicios clínicos determinados. Reajustar el programa si se han detectado problemas no previstos con anterioridad.

– Recoger periódicamente el impacto del programa en la evolución de los pacientes y en el coste.

– Dar a conocer periódicamente los resultados del programa a los clínicos y a los gestores del hospital.

– Dar continuidad al programa en el tiempo. Si la informatización no permite su incorporación a la rutina de trabajo del servicio de farmacia, una solución aceptable puede ser repetir de forma periódica la intervención con objeto de que los resultados educacionales obtenidos no se pierdan con el tiempo. ■

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Wong-Beringer A, Nguyen KH, Razeghi J. Implementing a program for switching from IV to oral antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 2001; 58: 1.146-1.149.
- 2- John JF Jr, Fishman NO. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 471-485.
- 3- Quintiliani R, Nightingale CH, Sullivan MC. Use of pharmacodynamic concepts in developing a cost-effective dosing method for piperacillin. *Clin Ther* 1993; 15(Supl A): 44-49.
- 4- Grasela TH Jr, Paladino JA, Schentag JJ, Huepenbecker D, Rybacki J, Purcell JB y cols. Clinical and economic impact of oral ciprofloxacin as follow-up to parenteral antibiotics. *DICP* 1991; 25: 857-862.
- 5- Kirking DM, Bickley SK, Wasserman ML. Physician opinion of pharmacist-initiated change from injectable to oral administration of histamine H2-receptor antagonists. *Am J Hosp Pharm (USA)* 1991; 48: 1.722-1.727.
- 6- Hunter KA, Dormaier GK. Pharmacist-managed intravenous to oral step-down program. *Clin Ther* 1995; 17: 534-540.
- 7- Goldwater SH, Neal-Janifer A, Milkovich G, Chatelain F. Smoothing the path for IV-to-oral conversion. *Am J Health-Syst Pharm* 1997; 54: 200, 205.
- 8- Vogel F. Sequential therapy in the hospital management of lower respiratory infections. *Am J Med* 1995; 99(Supl 6B): 14S-9.
- 9- Quintiliani R, Cooper BW, Briceland LL, Nightingale CH. Economic impact of streamlining antibiotic administration. *Am J Med* 1987; 82(Supl 4A): 391-394.
- 10- Tse CST, Madura AJ, Bates P. How effective are antibiotic streamlining programs in reducing length of stay and cutting hospital costs? *Hosp Formul* 1993; 28: 868-870.
- 11- Ramírez JA, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff MJ. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1.273-1.276.
- 12- Hitt CM, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Streamlining antimicrobial therapy for lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Supl 2): S231-7.
- 13- Ramírez JA. Switch therapy in community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 22: 219-223.
- 14- Craig WA, Andes DR. Parenteral versus oral antibiotic therapy. *Med Clin North Am* 1995; 79(3): 497-508.
- 15- Nathwani D, Tillotson G, Davey P. Sequential antimicrobial therapy: The role of quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997; 39: 441-446.
- 16- Parker SE, Davey PG. Pharmacoeconomics of intravenous drug administration. *PharmacoEconomics* 1992; 1: 103-115.
- 17- Przybylski KG, Rybak, MJ, Martin PR, Weingarten CM, Zaran FK, Stevenson JG y cols. A pharmacist-initiated program of intravenous to oral antibiotic conversion. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 271-276.
- 18- MacGregor RR, Graziani AL. Oral administration of antibiotics: A rational alternative to parenteral route. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 457-467.
- 19- Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: Rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
- 20- Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1.073-1.081.
- 21- Cairns C. Implementation of sequential therapy programmes a pharmacist's view. *J Infect* 1998; 37(Supl 1): 55-59.
- 22- MacGowan AP, Bowker KE. Sequential antimicrobial therapy: Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in sequential therapy. *J Infect* 1998; 37(Supl 1): 30-36.
- 23- Wilcox MH. Implementation of sequential therapy programs - a microbiologist's view. *J Infect* 1998; 37(Supl 1): 51-54.
- 24- Mandell LA, Bergeron MG, Gribble MJ, Jewesson PJ, Low DE, Marrie TJ y cols. Sequential antibiotic therapy: effective cost management and patient care. *Can J Infect Dis* 1995; 6: 306-315.
- 25- Frighetto L, Nickoloff D, Martinusen SM, Mamdani FS, Jewesson PJ. Intravenous-to-oral stepdown program: four years of experience in a large teaching

- hospital. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1.447-1.451.
- 26- Janknegt R, Van der Meer JWM. Sequential therapy with intravenous and oral cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 169-177.
 - 27- Zamin MT, Pitre MM, Conly JM. Development of an intravenous-to-oral route conversion program for antimicrobial therapy at a Canadian tertiary care health facility. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 564-570.
 - 28- Norrby SR. Pharmacoeconomic studies on antibiotics. *Current controversies. Pharmacoeconomics* 1994; 5: 274-277.
 - 29- Paladino JA. Pharmacoeconomics of antimicrobial therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1999; 56(Supl 3): S25-8.
 - 30- Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. General guidelines for the clinical evaluation of anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Supl 1): S5-32.
 - 31- Beam TR, Gilbert DN, Kunin CM. European guidelines for anti-infective drug products. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 787-788.
 - 32- Rhew DC, Tu GS, Ofman J, Henning JM, Richards MS, Weingarten SR. Early switch and early discharge strategies in patients with community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2001; 161: 722-727.
 - 33- Davey P. Cost effectiveness of quinolones in hospitals and the community. *Drugs* 1999; 58(Supl 2): 71-77.
 - 34- Martínez Vázquez MJ. Tesis doctoral: Impacto clínico y económico de una intervención farmacéutica para promover el uso de la terapia secuencial con cuatro antibióticos. ISBN 84-8121-929-0. Servicio de Publicaciones e Intercambio Científico. Universidad de Santiago de Compostela. Septiembre 2001. Tablas comentadas sobre los estudios de terapia secuencial, revisadas y disponibles. Solicitarlas al e-mail: maria.jose.martinez.vazquez@sergas.es
 - 35- Nightingale CH, Gousse GC. Streamlining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul* 1988; 23(Supl B): 32-37.
 - 36- Khan FA, Basir R. Sequential intravenous-oral administration of ciprofloxacin vs ceftazidime in serious bacterial respiratory tract infections. *Chest* 1989; 96: 528-537.
 - 37- Menon L, Ernst JA, Sy ER, Flores D, Pacia A, Lorian V. Brief report: sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with intravenous ceftazidime in the treatment of serious lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87 (Supl 5A): 119S-20.
 - 38- Haddow A, Greene S, Heinz G, Wantuck D. Ciprofloxacin (intravenous/oral) versus ceftazidime in lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 113S-5.
 - 39- Trenholme GM, Schmitt BA, Spear J, Gvazdinskas LC, Levin S. Randomized study of intravenous/oral ciprofloxacin versus ceftazidime in the treatment of hospital and nursing home patients with lower respiratory tract infections. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 116S-8.
 - 40- 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(Supl 5A): 169S-75.
 - 41- Peacock JE, Pegram PS, Weber SF, Leone PA. Prospective, randomized comparison of sequential intravenous followed by oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of serious infections. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 185S-90.
 - 42- Cox CE. Brief report: Sequential intravenous and oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of complicated urinary tract infections. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 157S-9.
 - 43- Gentry LO, Koshdel A. Intravenous/oral ciprofloxacin versus intravenous ceftazidime in the treatment of serious Gram-negative infections of the skin and skin structure. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 132S-5.
 - 44- Leal Del Rosal P, Leal Del Rosal L, Riosvelasco CA, Nesbitt FC, Alanis VS. Brief report: Prospective, controlled, randomized, non-blind comparison of intravenous/oral ciprofloxacin with intravenous ceftazidime in the treatment of severe surgical infections. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 183S-4.
 - 45- Büchi W, Casey PA. Experience with parenteral an sequential parenteral-oral amoxicillin/clavulanate (Augmentin) in hospitalized patients. *Infection* 1988; 16: 306-312.

- 46- Marhoum El Filali K, El M'Daghri N, El Kabli H, Hajji H, Benbachir M, Him-mich H. Efficacité et tolérance de l'a-moxicilline/acide clavulanique (Aug-mentin) en injection intra-veineuse chez l'adulte. *Pharmatherapeutica* 1989; 5: 329-337.
- 47- Whittaker J, Tehan S. Augmentin (intra-venous then oral) compared with cefuro-xime followed by cephalexin for chest in-fections in hospitalised patients. *J Drug Dev* 1989; 2(Supl 1): 71-77.
- 48- Khajotia R, Drlicek M, Vetter N. A com-parative study of ofloxacin and amoxici-llin/clavulanate in hospitalized patients with lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Supl D): 83-91.
- 49- Crombleholme WR, Schachter J, Ohm-Smith M, Luft J, Whidden R, Sweet RL. Efficacy of single-agent therapy for the treatment of acute pelvic inflammatory disease with ciprofloxacin. *Am J Med* 1989; 87(Supl 5A): 142S-7.
- 50- Thadepalli H, Mathai D, Scotti R, Bansal MB, Savage E. Ciprofloxacin monother-apy for acute pelvic infections: A compa-ri-son with clindamycin plus gentamicin. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 696-701.
- 51- Landers DV, Wolner-Hanssen P, Paavon-en J, Thorpe E, Kiviat N, Ohm-Smith M y cols. Combination antimicrobial ther-apy in the treatment of acute pelvic in-flammatory disease. *Am J Obstet Gyne-col* 1991; 64: 849-858.
- 52- Paladino JA, Sperry HE, Backes JM, Gel-ber JA, Serrienne DJ, Cumbo TJ y cols. Clinical and economic evaluation of oral ciprofloxacin after an abbreviated course of intravenous antibiotics. *Am J Med* 1991; 91: 462-470.
- 53- Feist H. Sequential therapy with IV and oral ofloxacin in lower respiratory tract infections: A comparative study. *Infec-tion* 1991; 19(Supl 7): S380-3.
- 54- Lentino JR, Augustinsky JB, Weber TM. Therapy of serious skin and soft tissue in-fections with ofloxacin administered by intravenous and oral route. *Chemotherapy* 1991; 37: 70-76.
- 55- Khajotia RR, Vetter N, Harazim H. Oflo-xacin in the treatment of lower respira-tory tract infections: report of a prospec-tive, comparative trial. *Clin Ther* 1991; 13: 460-466.
- 56- Peters HJ. Sequential therapy with ofloxa-cin in complicated urinary tract infections: A randomized comparative study with ci-profloxacin. *Infection* 1992; 20: 172-173.
- 57- Gentry LO, Rodriguez-Gomez G, Kohler RB, Khan FA, Rytel MW. Parenteral follo-wed by oral ofloxacin for nosocomial pneumonia and community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 31-35.
- 58- Allen B, Naismith NW, Manser AJ, Moulds RFW. A campaign to improve the timing of conversion from intravenous to oral admi-nistration of antibiotics. *Aust J Hosp Pharm* 1992; 22: 343-349.
- 59- Heppt W, Lutz H. Clinical experiences with ofloxacin sequential therapy in ch-ronic ear infections. *Eur Arch Otorhino-laryngol* 1993; 250: S19-21.
- 60- Gelfand MS, Simmons BP, Craft RB, Gro-gan J, Amarshi N. A sequential study of in-travenous and oral fleroxacin in the treat-ment of complicated urinary tract infection. *Am J Med* 1993; 94(Supl 3A): S126-30.
- 61- Reginer B. Étude comparative du céfixime en relais oral de la ceftriaxone intraveineu-se versus ceftriaxone seule dans le traite-ment des infections urinaires hautes sévè-res. *Presse Med* 1989; 18: 1.617-1.621.
- 62- Britton M. A comparative study of iv ce-furoxime followed by cefuroxime axetil versus Augmentin (iv then oral) in the treat-ment of lower respiratory tract infec-tions. Seventh Mediterranean Congress of Chemotherapy 1990, Barcelona, España.
- 63- Kastanakis S. A comparative study of amoxicillin-clavulanic acid (iv and oral) versus iv cefuroxime, followed by cefuroxi-me axetil in the treatment of lower respi-ratory tract infections. Abstract 1817. Seventeenth International Congress of Chemotherapy 1991, Berlín, Alemania.
- 64- Brambilla C, Kastanakis S, Knight S, Cunningham K. Cefuroxime and cefuroxi-me axetil versus amoxicillin plus clavula-nic acid in the treatment of lower respira-tory tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 118-124.
- 65- Kohl FV. A multicentre clinical trial to compare 2 antibiotic regimes in patients with lower respiratory tract infections: Cefuroxime IV followed by cefuroxime axetil orally versus cefotiam iv. Abstract 160. Eighth Mediterranean Congress of Chemotherapy 1992, Atenas, Grecia.

- 66- Vogel F, The multicentre trial group. Efficacy and tolerance of cefotaxime followed by oral cefixime versus cefotaxime alone in patients with lower respiratory tract infection. *Curr Ther Res* 1994; 55(Supl A): 42-48.
- 67- Weingarten SR, Riedinger MS, Varis G, Noah MS, Belman MJ, Meyer RD y cols. Identification of low-risk hospitalized patients with pneumonia. Implications for early conversion to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1994; 105: 1.109-1.115.
- 68- Dagan R, Syrogiannopoulos G, Ashkenazi S, Engelhard D, Einhorn M, Gatzola-Karavelli M y cols. Parenteral-oral switch in the management of paediatric pneumonia. *Drugs* 1994; 47(Supl 3): 43-51.
- 69- Chan R, Hemeryck L, O'Regan M, Clancy L, Feely J. Oral versus intravenous antibiotics for community acquired lower respiratory tract infection in a general hospital: open, randomised controlled trial. *BMJ* 1995; 310: 1.360-1.362.
- 70- Johnson RH, Levine S, Traub SL, Echols RM, Haverstock D, Arnold E y cols. Sequential intravenous/oral ciprofloxacin compared with parenteral ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin Prac* 1996; 5: 265-272.
- 71- Weingarten SR, Riedinger MS, Hobson P, Noah MS, Johnson B, Giugliano G y cols. Evaluation of a pneumonia practice guideline in an interventional trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.110-1.115.
- 72- Van den Brande P, Vondra V, Vogel F, Schlaeffer F, Staley H, Holmes C. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in community-acquired pneumonia. *Chest* 1997; 112: 406-415.
- 73- Vogel F, Droszez W, Vondra V, Reisenberg K, Marr C, Staley H. Sequential therapy with cefuroxime followed by cefuroxime axetil in acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40: 863-871.
- 74- File TM, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Williams RR y cols. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1.965-1.972.
- 75- Al-Eidan FA, McElnay JC, Scott MG, Kearney MP, Troughton KEU, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother* 1999; 44: 709-715.
- 76- Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A, Sherman BW, Arnow PM, Gezon JA y cols. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The azithromycin intravenous clinical trials group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1.796-1.802.
- 77- Bassaris H, Akalin E, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Milicevic M y cols. A randomised, multinational study with sequential therapy comparing ciprofloxacin twice daily and ofloxacin once daily. *Infection* 1995; 23: 227-233.
- 78- Hendrickson JR, North DS. Pharmacoeconomic benefit of antibiotic step-down therapy: converting patients from intravenous ceftriaxone to oral cefpodoxime proxetil. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 561-565.
- 79- Amodio-Groton M, Madu A, Madu CN, Briceland LL, Seligman M, McMaster P y cols. Sequential parenteral and oral ciprofloxacin regimen versus parenteral therapy for bacteremia: a pharmacoeconomic analysis. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 596-602.
- 80- Bailey RR, Begg EJ, Smith AH, Robson RA, Lynn KL, Chambers ST y cols. Prospective, randomized, controlled study comparing two dosing regimens of gentamicin/oral ciprofloxacin switch therapy for acute pyelonephritis. *Clin Nephrol* 1996; 46: 183-186.
- 81- Malfair SC, Frighetto L, Nickoloff DM, Martinusen SM, Jewesson PJ. Evaluation of the use of cefuroxime and cefuroxime axetil in an intravenous-oral stepdown program. *Ann Pharmacother* 1996; 30: 337-342.
- 82- Krumpel PE, Cohn S, Garreltes J, Ramirez J, Coulter H, Haverstock D y cols. Intravenous and oral mono- or combination-therapy in the treatment of severe infections: ciprofloxacin versus standard antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (supl A): 117-128.
- 83- Milkovich G. Intravenous-to-oral transition therapy in the community-acquired pneumonia: The INOVA Health System experience. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7 Pt 2): 83S-8.

- 84- Laing RBS, Mackenzie AR, Shaw H, Gould IM, Douglas JG. The effect of intravenous-to-oral switch guidelines on the use of parenteral antimicrobials in medical wards. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42: 107-111.
- 85- Solomkin JS, Reinhart HH, Dellinger EP, Bohnen JM, Rotstein OD, Vogel SB, y cols. Results of a randomized trial comparing sequential intravenous/oral treatment with ciprofloxacin plus metronidazole to imipenem/cilastatin for intra-abdominal infections. *Ann Surg* 1996; 223: 303-315.
- 86- Cunha BA. Community-acquired pneumonia: Cost-effective antimicrobial therapy. *Postgrad-Med* 1996; 99 (1): 109-122.
- 87- Norvell M. Antibiotic streamlining: Monitoring and compliance. *Pharm Pract Manage Q* 1996; 16: 41-51.
- 88- Ramírez JA. Antibiotic streamlining: Development and justification of an antibiotic streamlining program. *Pharm Pract Manage Q* 1996; 16: 19-24.
- 89- Cunha BA. Intravenous-to-oral antibiotic switch therapy. *Postgrad-Med* 1997; 101: 111-112, 115-118, 122-123 passim.
- 90- Ramírez JA. Switch therapy with β -lactam/ β -lactamase inhibitors in patients with community-acquired pneumonia. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (supl): S22-6.
- 91- Siegel RE. Strategies for early discharge of the hospitalized patient with community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20: 599-605.
- 92- Ramírez JA. Managing antiinfective therapy of community-acquired pneumonia in the hospital setting: focus on switch therapy. *Pharmacotherapy* 2001; 21(7 Pt 2): 79S-82
- 93- 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: 569-575.
- 94- Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PNJ, Bossuyt PMM, Dankert J y cols. Early switch from intravenous to oral antibiotics: guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 601-606.
- 95- Jensen KM, Paladino JA. Cost-effectiveness of abbreviating the duration of intravenous antibacterial therapy with oral fluoroquinolones. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 64-74.
- 96- Partsch DJ, Paladino JA. Cost-effectiveness comparison of sequential ofloxacin versus standard switch therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1.137-1.145.
- 97- Bailey TC, Ritchie DJ, McMullin ST, Kahn M, Reichley RM, Casabar E y cols. A randomized, prospective evaluation of an interventional program to discontinue intravenous antibiotics at two tertiary care teaching institutions. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 277-281.
- 98- Salewski E, Bassaris HP, Calangu S, Kitzes R, Kosmidis J, Raz R y cols. Cost-minimization analysis of sequential treatment with ofloxacin or ciprofloxacin in hospitalised patients. *Pharmacoeconomics* 1997; 11: 359-366.
- 99- Rhew DC, Hackner D, Henderson L, Ellrodt AG, Weingarten SR. The clinical benefit of in-hospital observation in «low-risk» pneumonia patients after conversion from parenteral to oral antimicrobial therapy. *Chest* 1998; 113: 142-146.
- 100- Omidvari K, de Boisblanc BP, Karam G, Nelson S, Haponik E, Summer W. Early transition to oral antibiotic therapy for community-acquired pneumonia: duration of therapy, clinical outcomes, and cost analysis. *Respir Med* 1998; 92: 1.032-1.039.
- 101- Solomkin JS, Dellinger EP, Bohnen JM, Rostein OD. The role of oral antimicrobials for the management of intra-abdominal infections. *New Horiz* 1998; 6 (Supl 2): S46-52.
- 102- Walters DJ, Solomkin JS, Paladino JA. Cost effectiveness of ciprofloxacin plus metronidazole versus imipenem-cilastatin in the treatment of intra-abdominal infections. *Pharmacoeconomics* 1999; 16(5 Pt 2): 551-561.
- 103- Ramírez JA, Vargas S, Ritter GW, Brier ME, Wright A, Smith S y cols. 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: 2.449-2.454.
- 104- Beumont M, Schuster MG. Is an observation period necessary after intravenous antibiotics are changed to oral administration? *Am J Med* 1999; 106: 114-116.

- 105- Cohn SM, Lipsett PA, Buchman TG, Cheadle WG, Milsom JW, O'Marro S y cols. Comparison of intravenous/oral ciprofloxacin plus metronidazole versus piperacillin/tazobactam in the treatment of complicated intraabdominal infections. *Ann Surg* 2000; 232: 254-262.
- 106- Mombelli G, Pezzoli R, Pinoja-Lutz G, Monotti R, Marone C, Franciolli M. Oral vs intravenous ciprofloxacin in the initial empirical management of severe pyelonephritis or complicated urinary tract infections: a prospective randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 1999; 159: 53-58.
- 107- Swiontkowski MF, Hanel DP, Vedder NB, Schwappach JR. A comparison of short- and long-term intravenous antibiotic therapy in the postoperative management of adult osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81: 1.046-1.050.
- 108- Kim HK, Alman B, Cole WG. A shortened course of parenteral antibiotic therapy in the management of acute septic arthritis of the hip. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 44-47.
- 109- Skoutelis AT, Gogos CA, Maraziotis TE, Bassaris HP. Management of brain abscesses with sequential intravenous/oral antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19: 332-335.
- 110- Vallejo C, Caballero MD, García-Sanz R, Hernández JM, Vázquez L, Cañizo MC y cols. Sequential intravenous-oral ciprofloxacin plus amoxicillin/clavulanic acid shortens hospital stay in infected non severe neutropenic patients. *Hematol Cell Ther* 1997; 39: 223-227.
- 111- Paganini HR, Sarkis CM, De Martino MG, Zubizarreta PA, Casimir L, Fernández C y cols. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88: 2.848-2.852.
- 112- Shenep JL, Flynn PM, Baker DK, Hetherington SV, Hudson MM, Hughes WT y cols. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2000; 32: 36-43.
- 113- Ramírez 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: 848-850.
- 114- Santora J, Kitrenos JG, Green ER. Pharmacist intervention program focused on IV ranitidine therapy *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 1.346-1.349.
- 115- Kirking DM, Svinte MK, Berardi RR, Cornish LA, Ryan ML. Evaluation of direct pharmacist intervention on conversion from parenteral to oral histamine H2-receptor antagonist therapy. *DICP, Ann Pharmacother* 1991; 25: 80-84.
- 116- Finnell DL, Taylor DH, Miller EC. Development, implementation, and financial impact of an H2 receptor antagonist ASHP Midyear Clinical Meeting, Dec 2000; 35: P-37D.
- 117- Wurzer H, Schutze K, Bethke T, Fischer R, Luhmann R, Riesenhuber C. Efficacy and safety of pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease using an intravenous-oral regimen. *Austrian Intravenous Pantoprazole Study Group. Hepatogastroenterology* 1999; 46: 1.809-1.815.
- 118- Combeau D, Faure C, Duval M, Fontan JE, Brion F. Step down from IV to oral therapy in pediatrics. *J Pharm Clin* 1999; 18(Supl): 88-89.
- 119- Teich JM, Petronzio AM, Gerner JR, Seeger DL, Shek C, Fanikos J. An information system to promote intravenous-to-oral medication conversion. *Proc AMIA Symp* 1999: 415-419.
- 120- Ripoteau C, Conort O, Lamas JP, Auleley GR, Hazebrucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: controlled, prospective, before and after study. *BMJ* 2000; 321: 1.460-1.463.
- 121- Beckwith MC, Fox ER, Tyler LS. Assessing the cost savings of a pharmacy administered automatic intravenous (IV) to oral (PO) therapeutic interchange. *ASHP Midyear Clinical Meeting, Dec 2000; 35: P-189D.*
- 122- Martínez MJ, Castro I, Inaraja MT, Cuiña JR, Freire A, Rodríguez I, Bardan B, Morano LE, García J, Del Campo V. Análisis coste-efectividad de la implantación de un programa de terapia secuencial con antibióticos. *Farm Hosp* 1997; 21: 99-110.
- 123- 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; 46: 518-519.