



Duración del tratamiento y administración oral de antimicrobianos en neumonía adquirida en la comunidad

Mónica A. Bernal-Vargas y Jorge A. Cortés

Duration of treatment and oral administration of antibiotics in community acquired pneumonia

Community acquired pneumonia (CAP) is an important cause of morbidity and mortality around the world, with high treatment costs due to hospitalization and complications (adverse events due to medications, antibiotic resistance, healthcare associated infections, etc.). It has been proposed administration of short courses and early switch of intravenous administration to oral therapy to avoid costs and complications. There are recommendations about these topics in national and international guidelines, based on clinical trials which do not demonstrate differences in mortality and complications when there is an early change from intravenous administration to the oral route. There are no statistically significant differences in safety and resolution of the disease when short and long treatment schemes were compared. In this review we present the most important guidelines and clinical studies, taking into account the pharmacological differences between different medications. It is considered that early switch from intravenous to oral administration route and use of short cycles in CAP is safe and brings benefits to patients and institutions.

Key words: Pneumonia, pneumonia/therapy, anti-bacterial agents, adult, therapy, drug administration routes, administration and dosage.

Palabras clave: Neumonía, neumonía/terapia, antibacterianos, adulto, terapia, vías de administración de medicamentos, administración y dosificación.

Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de
Colombia.

Departamento de Medicina Interna
(MAB-V, JAC).
Grupo de Investigación en
Enfermedades Infecciosas (JAC).

Los autores declaran que no
presentan conflicto de intereses.

Esta revisión no tuvo financiación
directa.

Recibido: 26 de enero de 2015
Aceptado: 3 de marzo de 2016

Correspondencia a:
Jorge Alberto Cortés
jacortesl@unal.edu.co

Introducción

Las enfermedades del tracto respiratorio bajo, dentro de las que se encuentra la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), causan 1,6 millones de muertes al año en adultos sobre 59 años¹. Esto corresponde al 4% de las muertes en el mundo; sin embargo, en Latinoamérica las infecciones del tracto respiratorio bajo causan 6% de los decesos¹.

En países de Sudamérica como Colombia, la NAC corresponde a la sexta causa de muerte, la primera por enfermedad infecciosa y ocupa el quinto lugar en las causas de hospitalizaciones². Por otra parte, las enfermedades respiratorias constituyen la tercera causa de muerte en Chile, siendo aproximadamente la mitad de éstas atribuibles a NAC³. En un estudio retrospectivo que incluyó adultos sobre 50 años de seis países de Latinoamérica⁴, se documentó que la incidencia de hospitalización por neumonía para el año 2009, fue de 413,1 casos/100.000 habitantes/año en México, 611,6 en Brasil, 738,5 en Chile, 401,1 en Argentina, 803,0 en Venezuela y 326,6 en Colombia. Este mismo estudio estableció que la tasa de mortalidad promedio en el año 2009 para estos seis países fue de 17,7%. Venezuela tuvo una tasa de muerte de 35,1%, Brasil 20,9%, México 16,2%, Argentina 12,9%,

Colombia 11,0 % y Chile 10,1%. La mayor parte de las muertes ocurrió en adultos sobre 75 años, representando 69,2% del total de fallecimientos⁴.

Se calcula que el tratamiento hospitalario es 20 veces más costoso con respecto al manejo ambulatorio². En Estados Unidos de América (E.U.A.) se estima que los gastos médicos directos por el cuidado de pacientes con NAC, son de aproximadamente 8,5 billones de dólares anuales. Un reciente estudio realizado en Colombia, calcula que el costo por NAC de un paciente que requiere hospitalización alcanza los 6.200 dólares, de los cuales 2.600 dólares aproximadamente corresponden al tratamiento médico, 44% del costo total. Del costo total por medicamentos, 36% correspondía al manejo antimicrobiano⁵.

Existen pocos estudios que evalúen el consumo de recursos económicos por la NAC en Latinoamérica¹. Dentro de los pocos disponibles, se encuentra un estudio multicéntrico observacional realizado en 2007, llevado a cabo en Chile, Brasil y Uruguay, en el que se estableció que la neumonía en niños generaba un costo por paciente entre 372 y 3.483 dólares⁶.

Por lo general, los pacientes que requieren hospitalización corresponden a pacientes en los extremos de la vida, bajo 5 años y sobre 65 años⁷. Se calcula que la población de personas sobre 60 años se triplicará, al pasar de 673



millones de personas en 2005 a 2 billones en 2050. La carga económica que representa esta enfermedad debe ser tenida en cuenta, especialmente en los países desarrollados en los que se espera que la población mayor incremente de 64 a 80%¹.

Además de los costos asociados al tratamiento médico de la NAC, se debe recordar que a estos gastos se suman los producidos por complicaciones relacionadas con la hospitalización del paciente. La probabilidad de desarrollar una infección asociada al cuidado de la salud en E.U.A., entre 1975 y 1995, era de 7,2 a 9,8 por 1.000 días de hospitalización⁸. Se sabe que en Chile se notifican alrededor de 70.000 infecciones intrahospitalarias cada año. Una infección intrahospitalaria puede prolongar la estancia en un promedio de 10 días, lo que significa que se emplean 700.000 días/cama para manejo de infecciones intrahospitalarias, calculando un costo aproximado de 70.000.000 dólares⁹. Además se conoce que uno de cada 10 pacientes hospitalizados puede adquirir una infección después del ingreso, lo que incrementa los costos, estimados para E.U.A. en 6,7 billones de dólares⁸.

Sumado a esto surge el problema del uso prolongado de antimicrobianos en este tipo de infecciones, que se ha relacionado con la emergencia de resistencia bacteriana. En Latinoamérica se han observado problemas con β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas. Para *Escherichia coli* se han reportado tasas de resistencia superiores a 10% en países como Venezuela, Chile y Argentina, y en Colombia valores cercanos a 10%^{10,11}. Y en *Klebsiella pneumoniae* las tasas de resistencia pueden alcanzar valores de resistencia por BLEE superiores a 50% de los aislados en hospitales de la región^{11,12}. Datos de Chile del año 2012 también muestran un panorama de resistencia elevada a cefalosporinas de tercera generación en *K. pneumoniae*, así como la aparición de cepas productoras de carbapenemasas¹³.

La problemática de la resistencia bacteriana descrita se relaciona con hospitalización prolongada y uso de antimicrobianos, entre los que la infección respiratoria es quizás una de las causas más frecuentes de prescripción⁸. Una publicación de 2010¹⁴ que evaluó la tendencia de uso de antimicrobianos en ocho países de Latinoamérica, desde 1997 hasta 2007, medida a través de los consumos en farmacias privadas, encontró que en 1997, México era el país con mayor utilización de antimicrobianos, con una DDD (dosis definidas diarias/1.000 habitantes/día) de 15,7, seguido por Argentina con una DDD de 14,4 y Chile con 14,1. Los países con la menor utilización de antimicrobianos en 1997 fueron Perú con 7,9 DDD, Brasil con 6,5 DDD y Uruguay con 5,4 DDD. Diez años después se estableció que en Argentina el uso de antimicrobianos fue de una DDD de 16,6, en Venezuela hubo una DDD 15,7 y Perú tuvo 13,5. El menor uso entre los ocho países en el 2007, se evidenció en Uruguay con una DDD de 8,9,

Colombia con una DDD de 8,1 y Brasil con 7,0. El mayor incremento en utilización de antimicrobianos se encontró en Perú, Uruguay y Venezuela, mientras que México y Colombia fueron los países con mayor descenso en su prescripción; Chile sólo logró una ligera disminución. El estudio también logró identificar la tendencia en el tipo de antimicrobianos utilizados, siendo de mayor consumo las penicilinas en los ocho países. Se evidencia así mismo la mayor utilización de quinolonas, macrólidos y lincosamidas en la región¹⁴.

También se debe tener en cuenta que el uso inadecuado de antimicrobianos se relaciona con la proliferación de cepas de *Clostridium difficile* cada vez más virulentas¹⁵. En un estudio realizado por Pepin y cols.¹⁶, se reportó que ha habido un incremento en la incidencia de diarrea asociada a *C. difficile* de 35,6/100.000 personas en 1991 a 156,3/100.000 personas en 2003, y en los adultos sobre 65 años ha aumentado de 102 a 886,5/100.000 personas.

Finalmente, se deben tener en cuenta otro tipo de efectos adversos que ocasiona el uso de antimicrobianos, como es el caso del uso de macrólidos y azálidas ampliamente utilizados en NAC y cuyo principal efecto adverso es la intolerancia gastrointestinal¹⁷. Los efectos adversos más comúnmente reportados por azitromicina son diarrea (3,6%), náuseas (2,6%), dolor abdominal (2,5%) y cefalea (1,3%). Los efectos adversos reportados por claritromicina son muy similares a los de azitromicina y no hay diferencia en relación con la frecuencia y el tipo de reacción adversa cuando se emplea la presentación de liberación prolongada vs liberación inmediata de claritromicina¹⁷. Adicionalmente, uno de los avances farmacológicos que permitieron la utilización de monodosis de azitromicina (el desarrollo de las microesferas) se asoció con la misma frecuencia de efectos adversos observada en la administración de dosis usuales de azitromicina.

Es importante recordar que el éxito de la terapia antimicrobiana radica en la adherencia del paciente a ésta, la que en gran parte está determinada por la duración del tratamiento. Se ha demostrado mejor adherencia en tratamientos antimicrobianos por menos de 7 días en comparación con mayores de 7 días¹⁸. Un estudio evaluando adherencia al manejo con penicilina oral para infección estreptocócica demostró que al tercer día de tratamiento, 44% de los pacientes tenía adecuada adherencia, mientras que al sexto día de tratamiento sólo 29% la conservaba y al noveno día, sólo 18% la tenía¹⁸.

Ante el panorama actual en el que el uso prolongado de antimicrobianos está relacionado con una mayor frecuencia de eventos adversos, estancia hospitalaria prolongada y aumento de costos, y ante la emergencia de microorganismos cada vez más resistentes a antimicrobianos disponibles, sin una producción de antimicrobianos a la par que puedan controlarlos, se han considerado estrategias para contrarrestar esta problemática¹⁹. Es así como,



dentro de la gerencia de antimicrobianos se ha planteado la administración de ciclos cortos y el cambio temprano de la antibiótico-terapia de vía endovenosa a oral.

Presentamos a continuación una revisión de la literatura científica disponible acerca del cambio temprano de vía de administración de antibiótico-terapia y el uso de ciclos corto de antimicrobianos en NAC en pacientes adultos, incluyendo las recomendaciones de diferentes guías y ensayos clínicos que contemplan diversos tipos de antimicrobianos.

Recomendaciones de guías clínicas de NAC en adultos: Cambio en la vía de administración de antimicrobianos y duración de tratamiento

En 2007 la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (*IDSA-Infectious Diseases Society of America*) publicó su guía para NAC en conjunto con la Sociedad Americana del Tórax (*ATS-American Thoracic Society*)²⁰, recomendando el cambio de antimicrobiano endovenoso a oral una vez que el paciente cumpla criterios de estabilidad hemodinámica definidos en la Tabla 1. Asimismo, el paciente debe tener una adecuada absorción gastrointestinal y debe ser capaz de ingerir los medicamentos²⁰. En lo referente al momento de suspensión del antimicrobiano, se plantea que la terapia debe durar mínimo cinco días, el paciente debe estar afebril por un tiempo no menor de 48 a 72 h y no debe tener más de un signo de inestabilidad clínica asociada a la neumonía²⁰.

Las guías de la Sociedad Británica del Tórax (*BTS-British Thoracic Society*) mencionan que no pueden plantear una recomendación estricta sobre el momento de cambiar la vía de administración del antimicrobiano y hacen referencia a la falta de estudios acerca de este punto. No obstante, proponen que el cambio se puede dar una vez que el paciente demuestre mejoría clínica, complete 24 h afebril, menciona los criterios planteados en la Tabla 1 y agrega la mejoría del recuento de leucocitos y la ausencia de evidencia de infección por *Legionella* spp., enterobacterias o *Staphylococcus aureus*^{20,21}.

Respecto a la duración del manejo antimicrobiano, estas guías postulan que cuando se trata de pacientes hospitalizados con NAC leve a moderada, deben recibir manejo antimicrobiano por 7 días, mientras que los pacientes con neumonía grave deben recibir manejo antimicrobiano por un tiempo aproximado de 7 a 10 días, que podría extenderse a 14-21 días según sea el criterio médico²¹.

Las guías de la Sociedad Europea Respiratoria (*ERS-European Respiratory Society*) y de La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y de Enfermedades Infecciosas (*ESCMID-European Society of Clinical Microbiology and*

Tabla 1. Criterios clínicos para cambio de vía de administración de antimicrobianos a vía oral en neumonía adquirida en la comunidad, de las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas

Criterios de estabilidad clínica en NAC

Temperatura $\leq 37,8$ °C

Frecuencia cardíaca ≤ 100 latidos/min

Frecuencia respiratoria ≤ 24 respiraciones/min

Presión arterial sistólica ≥ 90 mmHg

Saturación arterial de oxígeno $\geq 90\%$ o $PO_2 \geq 60$ mmHg al aire ambiente

Tolerancia a la vía oral^a

Estado mental normal^a

^aCriterio de importancia para determinar egreso o cambio de antimicrobiano a vía oral, pero no necesariamente para determinar no respuesta al antimicrobiano. Traducido de Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (S2): S27-92²⁰. Con autorización de Oxford University Press.

Infectious Diseases) publicadas en el año 2011, recomiendan considerar el cambio de vía de administración de antimicrobiano endovenoso a oral, en todos los pacientes con NAC, excepto los que cursan con cuadros muy graves²². Sostienen, además, que el momento óptimo para realizar este cambio aún no se ha establecido con claridad, por lo que sugieren que esta decisión se base en la resolución de la mayoría de los síntomas y signos clínicos que estaban presentes en el momento de la admisión del paciente. En lo que se refiere a la duración del manejo, plantean que éste no debe tener una duración mayor a ocho días en los pacientes que demuestran adecuada respuesta. Sin embargo, manifiestan que el uso de biomarcadores puede guiar la duración de tratamientos más cortos, especialmente con el uso de procalcitonina²².

En 2012, la publicación de las guías de la Sociedad Sueca de Enfermedades Infecciosas, recomendó el cambio de vía de administración de antimicrobiano de parenteral a enteral, tan pronto como hubiera mejorado la condición clínica del paciente y se encontrara con una temperatura menor de 38 °C²³. La recomendación acerca de la duración del tratamiento menciona que para pacientes con neumonía no grave, así como pacientes con neumonía grave de etiología desconocida y con un curso clínico sin complicaciones, la duración debiera ser de siete días. Si se tratara de neumonía por *Legionella* spp. se debiera dar un curso de 10 días de manejo antimicrobiano y en el caso de tratarse de neumonía de respuesta lenta o que presentara complicaciones como empiema o absceso, el tratamiento antimicrobiano debiera prolongarse, sin que se defina en la guía cuál debiera ser la duración específica²².



En Latinoamérica se cuenta con las guías de Neumonía Aguda Adquirida en la Comunidad en Adultos de Consenso Sur II. Éstas refieren que el momento seguro para realizar el cambio de vía de administración de antimicrobiano de endovenoso a oral, está determinado principalmente por la capacidad del paciente de tolerar la vía oral, y que el cambio no se debe realizar antes de haber completado tres días de manejo endovenoso²⁴. Agregan que el cambio se debe realizar exclusivamente en pacientes con estabilidad clínica y que presenten una respuesta favorable al manejo antimicrobiano instaurado, como por ejemplo disminución de la producción de esputo y de la tos y resolución de la fiebre. Además, la guía sugiere que cuando se realice este tipo de cambios se verifique la adecuada biodisponibilidad del medicamento oral, especialmente en pacientes con NAC grave y no recomienda realizar cambio de vía de administración en pacientes críticamente enfermos²⁴. Por otra parte estas guías tienen recomendaciones muy claras sobre la duración del tratamiento antimicrobiano según la gravedad de la NAC que va de cinco hasta 10 días, o en casos de *Legionella* spp., hacen la misma recomendación que las guías suecas y no amplían la discusión acerca de la suspensión temprana del manejo antimicrobiano²⁴.

Por su parte, las guías colombianas de NAC en paciente inmunocompetente coinciden con las recomendaciones norteamericanas acerca del cambio de vía de administración de antimicrobiano de endovenoso a oral y agregan que debe haber ausencia de embolismo séptico o diseminación hematogena de la enfermedad para considerar el cambio, así como debe haber estabilidad de las co-morbilidades del paciente. Asimismo, incluyen la recomendación sobre dar egreso hospitalario 24 h después de haber alcanzado la estabilidad clínica². En cuanto a esto último se ha documentado que es poco el beneficio que ofrece mantener al paciente hospitalizado una vez ha logrado la estabilidad clínica y favorece al aumento de los costos²⁵. Por lo anterior, la guía IDSA no incluye dentro de sus recomendaciones la estancia por 24 h más tras haber alcanzado la estabilidad clínica y haber hecho el cambio de vía de administración del antimicrobiano, ya que reconoce la poca información disponible acerca del tema²⁰. También la guía colombiana recomienda individualizar el tratamiento antimicrobiano, según las características de cada paciente; en términos generales sugiere una duración aproximada de 5 a 7 días, recomendación similar a la propuesta por la IDSA y las guías suecas².

Según Ramírez y cols.²⁵, en una experiencia que incluyó 75 pacientes adultos con diagnóstico de NAC, la mayoría de los pacientes (2/3) alcanzó estabilidad clínica a los tres días de tratamiento. El estudio, en el que se iniciaba manejo con cefalosporinas de tercera generación endovenosas, para luego continuar manejo con cefalosporina oral, puso en evidencia, adicionalmente, una reducción de dos días en la estancia hospitalaria en el

grupo de pacientes en quienes se realizó el cambio de vía de administración del antimicrobiano de forma temprana. También, tras el seguimiento, se encontró que en estos pacientes fue seguro el cambio temprano con una tasa de cura de 99%. Un ensayo clínico similar, aleatorio, abierto, realizado entre 1997 y 1998, comparó la eficacia y tolerancia del tratamiento endovenoso con ceftriaxona 1 g/día por 10 días vs ceftriaxona 1 g/día por 3 días con cambio posterior a cefitibuteno 400 mg/día vía oral. El estudio incluyó paciente con NAC clasificada como grupo III según la ATS, sin requerimiento de manejo en la unidad de cuidado intensivo, y para ser asignado en forma aleatoria al tercer día de manejo antimicrobiano, debían encontrarse afebriles, con tendencia a normalizar el recuento de leucocitario y sin deterioro radiológico. Los resultados del estudio demostraron que el éxito terapéutico fue similar para ambos grupos, con recuento de leucocitos y evolución radiológica sin diferencias estadísticamente significativas al finalizar el tratamiento. Adicionalmente hubo adecuada tolerancia al manejo oral y se documentó la importante reducción de costos con la administración del tratamiento oral²⁶.

Un estudio prospectivo, observacional, publicado en el año 2004^{26,27}, que incluyó 180 pacientes adultos con NAC, evaluó la efectividad del cambio temprano de vía de administración de antimicrobiano parenteral a oral, una vez se lograran 72 h sin fiebre y mejoría de síntomas respiratorios. El 97% de los pacientes tuvo cura clínica. La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en el grupo V de los pacientes evaluados con el índice de gravedad en neumonía (PSI por sus siglas en inglés o índice de Fine por el primer autor de esta publicación)²⁸, con respecto a los grupos I a IV, con una diferencia estadísticamente significativa. Además se demostró que independientemente de la gravedad de la neumonía, no hubo diferencias en la duración de la antibiótico-terapia. Este último es otro punto importante dentro de la discusión acerca del cambio de vía de administración en NAC.

El tipo de pacientes a quienes se les puede realizar el cambio temprano de vía de administración del antimicrobiano no es claro en las guías. Sin embargo, en algunas se plantea la posibilidad de realizar un cambio temprano en pacientes con neumonía grave. Esta propuesta se analizó en el estudio de Oosterheert y cols., publicado en 2006, que incluyó pacientes con NAC grave, definida por un PSI IV o V, o que cumplieren criterios de gravedad definidos por la ATS, excluyendo pacientes que requirieron ventilación mecánica en la unidad de cuidado intensivo. Se asignó en forma aleatoria un grupo para cambio temprano de antibiótico-terapia parenteral a oral en pacientes con estabilidad clínica y otro grupo de pacientes se manejó con antimicrobiano endovenoso durante siete días. En el primer grupo hubo una falla del tratamiento de 17% mientras que en el grupo con administración parenteral



exclusiva, fue de 15%, diferencia que no fue estadísticamente significativa²⁹.

Otro aspecto importante es determinar la seguridad de hacer un cambio temprano de vía de administración del tratamiento para NAC, así como también evaluar el beneficio en reducción de costos. En un ensayo clínico multicéntrico realizado en tres hospitales españoles entre 1997 y 1999, se evaluó la seguridad y eficacia del cambio temprano de antimicrobiano intravenoso a oral en NAC grave, definida como pacientes con hipoxemia (presión parcial de oxígeno menor a 60 mmHg o relación de presión parcial de oxígeno sobre fracción inspirada de oxígeno menor a 286, o menor a 262 si se trataba de pacientes con enfermedad pulmonar crónica), frecuencia respiratoria igual o superior 30 respiraciones por minutos, frecuencia cardíaca igual o superior a 125 latidos por minutos, presión arterial sistólica menor a 90 mmHg, temperatura superior a 40 grados, compromiso multilobar, estado mental alterado o pacientes que luego de 72 h de tratamiento apropiado no mejoraran o presentaran deterioro respiratorio o infeccioso. En este estudio no se logró establecer diferencia en cuanto a mortalidad entre el grupo de pacientes que recibían manejo antimicrobiano endovenoso por dos días, con posterior cambio a manejo con antimicrobiano oral, comparado con el grupo de pacientes que completo el tratamiento de 10 días por vía endovenosa³⁰. Tampoco se encontraron diferencias en el tiempo de resolución de morbilidad. Sin embargo, sí se hallaron diferencias con respecto a días de estancia hospitalaria. En promedio, la estancia hospitalaria en pacientes con manejo parenteral fue de 11 días, mientras que para los pacientes con cambio de vía de administración temprana fue de 6 días ($p < 0,001$). El impacto se vio claramente reflejado en los costos, ya que se encontró una reducción de 586 euros (aproximadamente unos 780 dólares) en el grupo de intervención con respecto al grupo control ($p < 0,001$). Finalmente, también lograron encontrar 28% menos de eventos adversos en pacientes con cambio a vía oral temprana con respecto al grupo control ($p = 0,01$)³⁰.

Un estudio publicado el año 2009 encontró que con el cambio temprano de vía parenteral a enteral en la antibiótico-terapia en pacientes hospitalizados en sala general por NAC, había una reducción en el número de aplicaciones de medicación por parte del personal de enfermería, que disminuía 350 h de trabajo al año, lo que representaba el salario de dos meses de una enfermera para la época de la publicación, con una disminución de costos de \$5.439 euros/ anuales (cerca de \$7.215 dólares/año)³¹.

Con alta frecuencia, y a pesar de las recomendaciones, los pacientes reciben tratamiento por períodos más largos³², pero existen ensayos clínicos controlados que demuestran que manejos por períodos más cortos se obtienen los mismos resultados que por períodos más largos. Sin embargo, existen dificultades para generar una

recomendación homogénea acerca de la duración óptima de la antibiótico-terapia, dado que el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de cada clase de antimicrobiano influencia esta decisión. Es el caso de azitromicina que puede ser administrada por un período corto, debido a que tiene una vida media larga (cercana a 3 días)¹⁷. Así mismo, el comportamiento de la resolución de la neumonía podría diferir según el patógeno implicado; se ha considerado que la infección por microorganismos intracelulares (microorganismos “atípicos”) responde más lentamente, por lo que podría tomar dos semanas²¹. Estas recomendaciones se resumen en la Tabla 2.

También hay información limitada en relación a los pacientes con neumonía bacteriémica. La mayor parte de los datos se refieren a la infección por *Streptococcus pneumoniae* con diseminación sanguínea. Los estudios sugieren que la presencia de bacteriemia se asocia con un mayor tiempo requerido para alcanzar la estabilidad clínica³³. En los estudios clínicos, usualmente la bacteriemia se identificó en menos de 13% de los pacientes incluidos; un meta-análisis de dichos estudios no encontró diferencias en la mortalidad entre los pacientes con tratamiento largo vs tratamiento cortos³³. Un estudio en Chile confirmó lo mencionado, con una frecuencia de bacteriemia de 12,6%, más frecuentemente causada por *S. pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, y con una mayor frecuencia de alteraciones hemodinámicas o de marcadores de gravedad³⁴.

Estudios recientes

Ante la falta de consenso acerca de la duración de la antibiótico-terapia en NAC, se ha realizado un gran número de estudios intentando establecer una respuesta más concreta a este interrogante. En los siguientes párrafos se exponen los diferentes estudios clasificados según la clase de antimicrobianos y los resultados de comparar la administración de regímenes cortos de tratamiento versus largos.

β -lactámicos

Un ensayo clínico, doble ciego, de asignación aleatoria, publicado en 1999³⁵, comparó la administración de cefuroxima endovenosa administrada durante dos días, seguido de administración oral por los siguientes ocho días, versus la administración por cinco días de cefuroxima oral, seguido por tres días de placebo, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad de moderada intensidad a grave. Dentro de los resultados del estudio no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cura, siendo 90,9% para los pacientes que recibieron el curso de antimicrobiano largo y 87,5% en los pacientes que recibieron el curso de antimicrobiano



Tabla 2. Recomendaciones de duración y momento para administración por vía oral de antimicrobianos en neumonía adquirida en la comunidad

Guía	Duración de la terapia	Observación	Cambio a vía oral	Observación	Referencia
IDSA/ATS 2007	Mínimo 5 días	Sin fiebre por un tiempo no menor de 48-72 h No debe haber más de un signo de inestabilidad clínica			(20)
BTS 2009	Neumonía leve a moderada: 7 días Neumonía grave: 7-10 días		Mejoría clínica, 24 h sin fiebre	Ausencia de evidencia de infección por <i>Legionella</i> spp, enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus</i>	(21)
ERS/ESCMID 2011	Menor de 8 días	En pacientes que demuestren adecuada respuesta a manejo antimicrobiano Guía por biomarcadores	Decisión basada sobre resolución de signos y síntomas	Considerar en TODOS los pacientes, excepto en cuadros graves	(22)
Sociedad Sueca de Enfermedades Infecciosas 2012	7 días	En <i>Legionella</i> spp. debe darse curso de 10 días En caso de neumonía con respuesta lenta o complicaciones, prolongar manejo	Tan pronto haya mejoría clínica y T° < 38°		(23)
Consen Sur II 2010	5 a 10 días	<i>Legionella</i> spp debe darse curso de 10 días	Definido por tolerancia a la vía oral No realizar antes de haber administrado tres días de manejo endovenoso	Realizar cambio sólo cuando haya estabilidad clínica y respuesta favorable a manejo instaurado Siempre verificar bio-disponibilidad de medicación oral	(24)
Guías colombianas NAC en paciente inmunocompetente 2013	5 a 7 días				(2)

corto. Tampoco hubo recurrencias tardías de la neumonía en los dos grupos, luego de un seguimiento por 6 semanas.

Otro estudio más reciente comparó la efectividad de discontinuar la antibiótico-terapia a los tres días versus ocho días en pacientes con NAC de leve a moderada-grave, con puntaje en la escala de neumonía (PSI) menor a 110 puntos³⁶. Este ensayo doble ciego controlado, con asignación aleatoria, de no inferioridad, se llevó a cabo en Países Bajos entre los años 2000 y 2003, en nueve hospitales, eligiendo pacientes mayores de 18 años, con signos clínicos de neumonía y temperatura mayor de 38 °C, además de evidencia radiológica de nuevos infiltrados que fueran consistentes con neumonía. De los pacientes elegidos que iniciaron manejo con amoxicilina endovenosa, se evaluó su evolución sintomática y mejoría del estado general, a través de una escala de cinco ítems, a las 72 h de iniciado el antimicrobiano. Los pacientes con mejoría de dos puntos o más en la escala y temperatura inferior a 38 °C se les distribuyó en forma aleatoria en dos grupos. Uno de los grupos recibió 750 mg de amoxicilina oral tres veces al día durante cinco días; el otro grupo recibió placebo durante el mismo tiempo. En el seguimiento a 10 días, la cura clínica para ambos

grupos fue de 93% y la cura radiológica fue de 86% para el grupo de administración de amoxicilina oral y 83% para el grupo de placebo, sin diferencia estadísticamente significativa. A los 28 días de seguimiento tampoco hubo diferencias en cura clínica ni en éxito radiológico entre los dos grupos.

Existen estudios en niños que demuestran la eficacia de un ciclo corto de antibiótico-terapia en NAC. El estudio MASCOTS y el Estudio ISCAP, de Pakistán e India respectivamente, indicaron que un curso corto de amoxicilina era equivalente a un ciclo por cinco días con este mismo antimicrobiano, sin diferencias estadísticamente significativas en presentación de recaídas o en eventos adversos³⁷. No obstante, estos resultados tienen aplicabilidad limitada en adultos, debido a las diferencias epidemiológicas y los factores de riesgo de este grupo etario.

Macrólidos y azálidas

Los estudios disponibles sobre macrólidos/azálidas, en general comparan ciclos cortos de azitromicina contra ciclos largos de macrólidos, pero también se hacen com-



paraciones contra otras clases de antimicrobianos³⁸. Las dificultades con estudios con azálidas, donde se compara azitromicina como ciclo corto, se deben al perfil farmacológico de este medicamento, ya que tiene una vida media de aproximadamente 60 a 68 h y una buena penetración a tejido pulmonar, lo que le permite alcanzar concentraciones en el parénquima pulmonar por encima de la concentración inhibitoria mínima para patógenos respiratorios. Una dosis única de 500 mg de azitromicina puede tener un cubrimiento apropiado hasta por cuatro días^{37,39}. A diferencia de macrólidos, también se ha demostrado un efecto dependiente de concentración de azitromicina⁴⁰. La formulación en micro-esferas ha permitido aumentar la dosis tolerada por el paciente⁴¹. Al administrar 2 g en una sola dosis, se garantizan concentraciones adecuadas por más de una semana y un efecto bactericida mayor que el que se obtiene al administrar dosis menores cada 24 h⁴¹, con un perfil de efectos adversos similar al de las dosis más bajas. Una limitación adicional en los estudios que incluyen macrólidos/azálidas se debe a las variaciones regionales en las resistencias. Por ejemplo, en Latinoamérica se han observado frecuencias de resistencia más altas, a macrólidos en aislados en Chile (18%) que en Colombia (5,7-6,9%)^{42,43}. Aunque no es claro el impacto de la resistencia en las neumonías por *S. pneumoniae*⁴⁴, eventualmente el sitio de realización del estudio podría afectar el desenlace observado.

Dadas las características mencionadas de azitromicina, es difícil hacer comparaciones con macrólidos, y aún más, compararla contra otra clase de antimicrobianos. De los pocos estudios que compara macrólidos/azálidas se encuentra el publicado en 1998 que compara la eficacia de azitromicina 500 mg al día por un ciclo de tres días versus claritromicina 250 mg dos veces al día por 10 días en pacientes adultos con NAC leve a moderada³⁹. Este ensayo clínico con asignación aleatoria, no ciego, fue llevado a cabo en 28 centros de cuatro países, e incluyó pacientes adultos con neumonía clínicamente diagnosticada con evidencia radiológica de nuevos infiltrados o consolidaciones en radiografía de tórax. Se excluyeron pacientes con patologías terminales, así como pacientes con alteraciones gastrointestinales que limitaran la absorción de antimicrobiano o alteraciones hepáticas. Se evaluó la respuesta clínica al día 12 y 16, con una respuesta satisfactoria en 94% de los pacientes tratados con azitromicina, y en 95% de los pacientes tratados con claritromicina, sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,518$). La incidencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento en ambos grupos fue similar ($p = 0,815$).

Otro estudio, multicéntrico, con asignación aleatoria, doble ciego, publicado recientemente, compara una dosis única de 2 g de azitromicina con posterior administración de placebo por seis días, contra 1 g/día de claritromicina de liberación prolongada administrado

durante siete días en pacientes adultos con NAC leve a moderada⁴⁵. Se eligieron pacientes sobre 16 años de edad, en quienes el tratamiento oral ambulatorio fuera indicado con diagnóstico de neumonía, demostrado por signos y síntomas y con un puntaje en la escala de neumonía (PSI) menor a 70 puntos (pacientes con bajo riesgo de complicaciones). Se excluyeron pacientes con condiciones que pudiesen complicar el curso de evaluación del proceso infeccioso, que hubiesen estado hospitalizados dos semanas antes del inicio del estudio o que fuesen residentes de unidades de cuidado crónico. La respuesta clínica se evaluó a las dos semanas de iniciado el estudio, con 92,6% para el grupo manejado con azitromicina y 94,7% para el grupo tratado con claritromicina (95% IC-6,9 a 2,6). En el seguimiento a los 28 días, 0,6% del grupo de azitromicina y 2,8% del grupo de claritromicina se reportaron como recaídas.

Es muy importante tener en cuenta el grupo de antimicrobiano incluido en las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Se debe considerar la farmacocinética y farmacodinamia de los antimicrobianos, como por ejemplo el caso previamente mencionado de azitromicina, que por su vida media prolongada y adecuada penetración en el parénquima pulmonar, puede administrarse en ciclos cortos con éxito, ciclos de incluso un día. En el año 2007 se publicó un meta-análisis sobre la eficacia de ciclos cortos para el manejo de NAC³⁸. Se incluyeron 15 ensayos clínicos, de los cuales 10 comparaban ciclos cortos de azitromicina con otros antimicrobianos; de éstos siete correspondían a ciclos largos con otros macrólidos, los demás a diferentes clases de antimicrobianos, lo que hace difícil la comparación. Esto lleva a que existan dificultades a la hora de plantear recomendaciones fuertes en las guías sobre la administración por períodos cortos de antibiótico-terapia en NAC. Sin embargo, otro meta-análisis más reciente, del año 2008, en el que se incluyeron siete ensayos clínicos comparando antimicrobianos de la misma clase, con la definición de ciclo corto como menor de siete días y ciclo largo como mayor de siete días, no mostró diferencias entre cursos cortos y largos, tanto en adultos como en niños. Del mismo modo, tampoco encontró diferencias en la seguridad de su uso⁴⁶. No obstante, en este meta-análisis, el análisis de mortalidad se basó sobre muy pocas muertes, lo que resultó en un amplio intervalo de confianza. Sumado a esto, se incluyeron ensayos, tanto realizados en adultos como en niños, y en la mayoría de los estudios se excluyeron pacientes con formas graves de la enfermedad, con signos vitales inestables. Por otra parte, hubo poca población ambulatoria. Por lo anterior, extrapolar los datos de dicha publicación se debe hacer con mesura y teniendo en cuenta sus limitaciones, para poder utilizar estos resultados a la hora de la toma de decisiones clínicas⁴⁶.



Fluoroquinolonas

Existen pocos estudios que comparen tratamiento de cursos cortos y largos con quinolonas. En 2003, se publicó un ensayo clínico, doble ciego, con asignación aleatoria, de no inferioridad, realizado en E.U.A. El estudio incluyó pacientes de 18 años en adelante con diagnóstico de NAC leve a grave clasificadas según PSI. Se asignaron a un grupo que se recibía levofloxacina 750 mg/día por cinco días, con posterior administración de placebo por cinco días más, y a un segundo grupo que recibía 500 mg de levofloxacina al día, durante 10 días. Se demostró que un ciclo de antimicrobiano en NAC con 750 mg de levofloxacina por cinco días no es inferior a administrar un ciclo de 10 días de levofloxacina de 500 mg, independiente de la gravedad de la infección. Incluso, se encontró que la defervescencia era más temprana en pacientes con 750 mg cada día, con respecto a los que recibían 500 mg: la defervescencia en el primer grupo se alcanzó a los tres días ($p = 0,006$)⁴⁷. Esto se atribuye al efecto farmacodinámico dependiente de dosis de las quinolonas^{32,48}.

Otro estudio publicado por File y cols. en el año 2007⁴⁹, comparó la administración de 320 mg gemifloxacina oral, una vez al día durante cinco días versus la misma dosis por siete días. El ensayo controlado doble ciego, con asignación aleatoria, fue llevado a cabo entre los años 2004 y 2005, reclutando pacientes adultos de 68 centros de nueve países, con NAC. Se encontró que el régimen de gemifloxacina por cinco días no es inferior al régimen extendido, de siete días. El grupo con administración de gemifloxacina por cinco días tuvo 95,5% de respuesta al final del tratamiento y en el grupo de administración por siete días, la respuesta clínica se dio en 95,8% de los pacientes. En el seguimiento, el grupo de tratamiento por cinco días tuvo 95% de respuesta clínica y en el grupo de administración por siete días la respuesta se dio en 92,1% de los pacientes.

Conclusiones

El cambio temprano de la vía de administración de antimicrobianos de una vía endovenosa a oral y la disminución de la duración de los ciclos de antibiótico-terapia, en los casos adecuados de NAC, representa beneficios significativos, tanto para los pacientes como para las instituciones. Por una parte, disminuyen los eventos adversos, tanto relacionados con la administración del medicamento, como por ejemplo la flebitis, como también los asociados con la estancia hospitalaria, como son las

infecciones asociadas al cuidado de la salud. Igualmente se reduce la estancia hospitalaria prolongada, lo que representa un ahorro significativo en los costos que genera la NAC. No hay diferencias en cuanto a mortalidad y complicaciones en los esquemas de cambio temprano de vía de administración de antimicrobiano. Así como tampoco hay diferencias estadísticamente significativas entre el uso corto y prolongado de antimicrobianos en cuanto a resolución clínica de la enfermedad y así como tampoco las hay en cuanto a seguridad.

Con la evidencia disponible comentada a lo largo de esta revisión, se pueden considerar como seguras las prácticas, tanto de cambio temprano de vía de administración, así como el uso de ciclos cortos de antimicrobiano en pacientes con NAC leve a moderada. Para esto último, no se debe perder de vista las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas de los antimicrobianos⁵⁰, por lo que generalizar en cuanto a número exacto de días de duración del tratamiento no es posible. La determinación de la duración del manejo se debe orientar según datos epidemiológicos, posibilidad de aislamiento microbiano, y las condiciones clínicas y de gravedad del paciente⁸.

Agradecimientos. Los autores agradecen a María Paula Bernal Vargas por la lectura crítica del texto y Anita María Montañez por el apoyo con las referencias.

Resumen

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo, con costos elevados por cuenta de las hospitalizaciones y las complicaciones (infección asociada al cuidado de la salud, efectos adversos de medicamentos, resistencia antimicrobiana, etc.). Ante este panorama se ha propuesto administrar ciclos cortos y el cambio temprano de la vía de administración de antimicrobianos de endovenosa a oral. Existen recomendaciones acerca de los puntos anteriores en guías locales e internacionales, así como ensayos clínicos que no demuestran diferencias en cuanto a mortalidad y complicaciones cuando se realiza un cambio temprano de vía de administración de endovenosa a oral en NAC. Tampoco hay diferencias estadísticamente significativas en seguridad y resolución de enfermedad cuando se compararon esquemas cortos y prolongados. En esta revisión se presentan las guías y estudios más importantes, considerando las diferencias farmacológicas de los diferentes medicamentos. Se considera que el cambio temprano de vía de administración y el uso de ciclos cortos en NAC es seguro y presenta beneficios para pacientes e instituciones.



Referencias bibliográficas

- 1.- Isturiz R E, Luna C M, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. *Int J Infec Dis* 2010; 14: e852-6.
- 2.- Montufar F E, Varón F A, Giraldo L F, Sáenz O A, Rodríguez A, Alarcón A M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento, y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio* 2013; 17: 1-38.
- 3.- Ministerio de Salud de Chile. Indicadores básicos de salud. Santiago de Chile 2011.
- 4.- Buzzo A R, Roberts C, Mollinedo L G, Quevedo J M, Casas G L, Soldevilla J M. Morbidity and mortality of pneumonia in adults in six Latin American countries. *Int J Infec Dis* 2013; 17: e673-7.
- 5.- Calderón C, Dennis R. Costos económicos de neumonía adquirida en comunidad, meningitis y bacteriemia por *Streptococcus pneumoniae* en una población adulta que requirió hospitalización en Bogotá, Colombia. *Biomédica* 2014; 34: 92-101.
- 6.- Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Pública* 2007; 22: 268-78.
- 7.- Blasi F, Tarsia P. Value of short-course antimicrobial therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26 Suppl 3: S148-55.
- 8.- Weber D J. Collateral damage and what the future might hold. The need to balance prudent antibiotic utilization and stewardship with effective patient management. *Int J Infec Dis* 2006; 10: S17-S24.
- 9.- Brenner P, Nercelles P, Pohlentz M, Otaíza F. Costo de las infecciones intrahospitalarias en hospitales chilenos de alta y mediana complejidad. *Rev Chilena Infectol* 2003; 20: 285-90.
- 10.- González L, Cortés J A. Revisión sistemática de la farmacoresistencia en enterobacterias de aislamientos hospitalarios en Colombia. *Biomédica* 2014; 34: 180-97.
- 11.- Bantar C, Curcio D, Fernández Canigia L, García P, Blanco G M, Leal A L. Comparative *in vitro* activity of tigecycline against bacteria recovered from clinical specimens in Latin America. *J Chem* 2009; 21: 144-52.
- 12.- García C, Horna G, Linares E, Ramírez R, Tapia E, Velásquez J, et al. Antimicrobial drug resistance in Peru. *Emerg Infec Dis* 2012; 18: 520-1.
- 13.- Cifuentes D M, Silva F, García P, Bello H, Briceno I, Calvo A M, et al. Susceptibilidad antimicrobiana en Chile 2012. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31: 123-30.
- 14.- Wirtz V J, Dreser A, Gonzáles R. Trends in antibiotic utilization in eight Latin American countries, 1997-2007. *Rev Panam Salud Pública* 2010; 27: 219-25.
- 15.- Polk R, Fishman N. Antimicrobial stewardship. En: Mandell G, Bennett JED, R., editores. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7 ed: Elsevier; 2009. p. 677-85.
- 16.- Pepin J, Valiquette L, Alary M E, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *Can Med Assoc J* 2004; 171: 466-72.
- 17.- Zuckerman J M. Macrolides and ketolides: azithromycin, clarithromycin, telithromycin. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18: 621-49.
- 18.- Kardas P. Patient compliance with antibiotic treatment for respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 897-903.
- 19.- Dellit T H, Owens R C, McGowan J E Jr, Gerding D N, Weinstein R A, Burke J P, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159-77.
- 20.- Mandell L A, Wunderink R G, Anzueto A, Bartlett J G, Campbell G D, Dean N C, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 2: S27-72.
- 21.- Lim W S, Baudouin S V, George R C, Hill A T, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64 Suppl 3: iii1-55.
- 22.- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-full version. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 Suppl 6: E1-59.
- 23.- Spindler C, Stralin K, Eriksson L, Hjerdt-Goscinski G, Holmberg H, Lidman C, et al. Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults-Swedish Society of Infectious Diseases 2012. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 885-902.
- 24.- Bantar C, Curcio D, Jasovich A, Bagnulo H, Arango A, Bavestrello L, et al. Neumonía aguda adquirida en la comunidad en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado en la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (ConsenSur II). *Rev Chilena Infectol* 2010; 27 Suppl 1: S9-S38.
- 25.- Ramírez J A, Srinath L, Ahkee S, Huang A, Raff M J. Early switch from intravenous to oral cephalosporins in the treatment of hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1273-6.
- 26.- Fernández P, San Martín L. Neumonía adquirida en la comunidad: Terapia secuencial de cefalosporina intravenosa a cefalosporina oral. *Rev Med Chile* 2000; 128: 267-72.
- 27.- van der Eerden M M, de Graaff C S, Vlasplolder F, Bronsveld W, Jansen H M, Boersma W G. Evaluation of an algorithm to identify low-risk patients in clinical practice in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2004; 26: 294-303.
- 28.- Fine M J, Auble T E, Yealy D M, Hanusa B H, Weissfeld L A, Singer D E, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
- 29.- Oosterheert J J, Bonten M J, Schneider M M, Buskens E, Lammers J W, Hustinx W M, et al. Effectiveness of early switch from intravenous to oral antibiotics in severe community acquired pneumonia: multicentre randomised trial. *Br Med J* 2006; 333: 1193.
- 30.- Castro-Guardiola A, Viejo-Rodríguez A L, Soler-Simon S, Armengou-Arxe A, Bisbe-Company V, Penarroja-Matutano G, et al. Efficacy and safety of oral and early-switch therapy for community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2001; 111: 367-74.
- 31.- Mertz D, Koller M, Haller P, Lampert M L, Plagge H, Hug B, et al. Outcomes of early switching from intravenous to oral antibiotics on medical wards. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 188-99.
- 32.- Mandell L A, File T M, Jr. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761-3.
- 33.- Takada K, Matsumoto S, Kojima E, Iwata S, Ninomiya K, Tanaka K, et al. Predictors and impact of time to clinical stability in community-acquired pneumococcal pneumonia. *Respiratory Med* 2014; 108: 806-12.
- 34.- Saldías P F, Reyes B T, Sáez B J, Rain M C, Illanes C M, Briceno V C, et al. Predictores clínicos de bacteriemia en adultos inmunocompetentes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Med Chile* 2015; 143: 553-61.
- 35.- Siegel R E, Alicea M, Lee A, Blaiklock R. Comparison of 7 versus 10 days of antibiotic therapy for hospitalized patients with uncomplicated community-acquired pneumonia: a prospective, randomized, double-blind study. *Am J Ther* 1999; 6: 217-22.
- 36.- el Moussaoui R, de Borgie C A, van den Broek P, Hustinx W N, Bresser P, van den Berk G E, et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *Br Med J* 2006; 332: 1355.
- 37.- Scalera N M, File T M, Jr. How long should we



- treat community-acquired pneumonia? *Curr Opin Infect Dis* 2007; 20: 177-81.
- 38.- Li J Z, Winston L G, Moore D H, Bent S. Efficacy of short-course antibiotic regimens for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 783-90.
- 39.- O'Doherty B, Muller O. Randomized, multicentre study of the efficacy and tolerance of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of adults with mild to moderate community-acquired pneumonia. Azithromycin Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 828-33.
- 40.- Babl F E, Pelton S I, Li Z. Experimental acute otitis media due to nontypeable *Haemophilus influenzae*: comparison of high and low azithromycin doses with placebo. *Antimicrobial Agents Chemother* 2002; 46: 2194-9.
- 41.- Chandra R, Liu P, Breen J D, Fisher J, Xie C, LaBadie R, et al. Clinical pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability of a novel extended-release microsphere formulation of azithromycin. *Clin Pharmacokinetics* 2007; 46: 247-59.
- 42.- Hidalgo M, Santos C, Duarte C, Castañeda E, Agudelo C I. Incremento de la resistencia a eritromicina de *Streptococcus pneumoniae*, Colombia, 1994-2008. *Biomedica* 2011; 31: 124-31.
- 43.- Aguilera R C, González R G, Bello T H, Mella M S, Blamey D R, Chabauty G H, et al. Susceptibilidad antimicrobiana, serotipos capsulares y relación clonal entre cepas invasoras de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de pacientes adultos de la Región del Bío-Bío, Chile: Período 2005-2006. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27: 392-7.
- 44.- Cilloniz C, Albert R K, Liapikou A, Gabarrus A, Rangel E, Bello S, et al. The effect of macrolide resistance on the presentation and outcome of patients hospitalized for *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 2015; 191: 1265-72.
- 45.- Drehobl M A, De Salvo M C, Lewis D E, Breen J D. Single-dose azithromycin microspheres vs clarithromycin extended release for the treatment of mild-to-moderate community-acquired pneumonia in adults. *Chest* 2005; 128: 2230-7.
- 46.- Dimopoulos G, Matthaïou D K, Karageorgopoulos D E, Grammatikos A P, Athanassa Z, Falagas M E. Short-versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 2008; 68: 1841-54.
- 47.- Dunbar L M, Wunderink R G, Habib M P, Smith L G, Tennenberg A M, Khashab M M, et al. High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: a new treatment paradigm. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-60.
- 48.- Garzón J R, Cuervo M S, Gómez R J, Cortés J A. Farmacocinética y farmacodinamia de antimicrobianos: a propósito de pacientes con neutropenia y fiebre. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 537-45.
- 49.- File T M, Jr., Mandell L A, Tillotson G, Kostov K, Georgiev O. Gemifloxacin once daily for 5 days versus 7 days for the treatment of community-acquired pneumonia: a randomized, multicentre, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 112-20.
- 50.- File T M, Jr. Clinical efficacy of newer agents in short-duration therapy for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 3: S159-64.