

Original

Utilización hospitalaria de levofloxacino

X. Castells¹, A. Vallano¹, D. Company², D. Rigau¹ y J.M. Arnau¹

¹Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia;

²Servicio de Farmacia Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona

RESUMEN

El objetivo del estudio fue evaluar el uso de levofloxacino después de su inclusión en la guía hospitalaria de medicamentos. Fue un estudio observacional prospectivo (julio 2000-junio 2001) en el cual se seleccionaron los pacientes tratados con levofloxacino en un hospital universitario. Mediante un cuestionario estructurado se recogieron datos sobre las características demográficas y comorbilidad de los pacientes, indicaciones de uso y uso previo de otros antibióticos. Además, se analizó la adecuación a las indicaciones de uso recomendadas por la subcomisión de antibióticos del hospital y el uso de otros antibióticos alternativos. Se trataron 97 pacientes (edad mediana 67 años, rango 17-93; 64 hombres), de los cuales 83 (85,6%) tenían comorbilidad y 51 (52,6%) una posible alergia a los betalactámicos. Se inició el tratamiento después del uso de otros antibióticos en 47 (48,5%) pacientes. Las principales indicaciones clínicas fueron neumonía (54; 55,7%) y sobreinfecciones respiratorias (25; 25,8%). En 56 (57,7%) pacientes era posible el uso de otros antibióticos alternativos y sólo en 41 (42,3%) se utilizó según las indicaciones recomendadas. Levofloxacino se utiliza sobre todo en el tratamiento de pacientes con infecciones respiratorias, alérgicos a los betalactámicos y tratados previamente con otros antibióticos, aunque en muchos casos todavía sea posible el uso de otros antibióticos. Dentro de la política de antibióticos es necesario definir las indicaciones para los nuevos antibióticos introducidos en el hospital y el desarrollo de estudios de seguimiento después de su inclusión.

Palabras clave: Fármacos hospitalarios - Antibióticos - Uso terapéutico - Quinolonas

Use of levofloxacin in the hospital

SUMMARY

Levofloxacin is a new, recently commercialized fluoroquinolone. We aimed to assess the use of levofloxacin after its inclusion in the hospital drug guide. In a prospective observational study, patients treated with levofloxacin in a university hospital were selected from July 2000 to June 2001. Using a structured questionnaire, data were recorded on patients' demographic characteristics and comorbidities, indications for levofloxacin use and previous use of other antibiotics. In addition, the adherence to the instructions for use as recommended by the antibiotic subcommittee of the hospital, and the use of other alternative antibiotics were analyzed. Ninety-seven patients were treated [mean age 67 years; range 17-93; 64 men], of whom 83 (85.6%) had comorbidity and 51 (52.6%) a possible allergy to the betalactam antibiotics. The treatment began after the use of other antibiotics in 47 (48.5%) patients. The main clinical indications were pneumonia (54; 55.7%) and acute exacerbation of chronic bronchitis (25; 25.8%). The use of other antibiotics was possible in 56 (57.7%) patients, and levofloxacin was only used according to the recommended indications in 41 (42.3%). Levofloxacin is mainly used in the treatment of patients with respiratory infections, those who are allergic to the betalactam antibiotics and those previously treated with other antibiotics; however, in many cases, the use of other antibiotics may still be possible. As part of the antibiotic policy, it is necessary to define the indications of use for new antibiotics introduced in the hospital and surveillance studies need to be developed.

Key words: Inhospital medications - Antibiotics - Therapeutic use - Quinolones

INTRODUCCIÓN

Levofloxacin es una fluoroquinolona que, en comparación con ciprofloxacino, tiene una mejor actividad microbiológica frente a microorganismos grampositivos, similar frente a enterobacterias y peor frente a *Pseudomonas aeruginosa* (1). La eficacia clínica de levofloxacin se ha evaluado en el tratamiento de las infecciones respiratorias, las infecciones urinarias y las infecciones cutáneas y de tejidos blandos (1, 2).

La subcomisión de antibióticos de nuestro hospital propuso la inclusión de levofloxacin en la guía de medicamentos del centro porque valoró favorablemente su perfil de actividad microbiológica frente a microorganismos grampositivos en comparación con otras fluoroquinolonas, así como también su eficacia en el tratamiento de las neumonías. No obstante, la subcomisión de antibióticos lo consideró como un antibiótico de reserva o de uso restringido, y sólo lo recomendó en indicaciones clínicas específicas, porque había otros fármacos de primera elección definidos por la política de antibióticos del hospital que todavía eran efectivos, así como para evitar un incremento de las resistencias bacterianas por una sobreutilización. Por otra parte, la subcomisión de antibióticos planteó la necesidad de un seguimiento del uso de este antibiótico tras su introducción en la oferta de antibióticos del hospital. En España no hay datos publicados de experiencias previas similares que evalúen la utilización de levofloxacin tras su inclusión en la oferta hospitalaria de antibióticos. Por este motivo, el objetivo del estudio fue analizar el uso de levofloxacin en un hospital y evaluar su adecuación a las recomendaciones de la subcomisión de antibióticos del hospital. Por otra parte, un objetivo secundario fue evaluar los factores relacionados con un mayor seguimiento de las recomendaciones elaboradas por la subcomisión de antibióticos.

MÉTODO

Se diseñó un estudio observacional descriptivo y prospectivo. Se seleccionaron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con levofloxacin en el área general del Hospital Universitario Vall d'Hebron (718 camas) durante un año (desde el 1 de julio de 2000 al 30 de junio de 2001). La identificación de los pacientes se realizó por el registro de las prescripciones del servicio de farmacia. La fuente de obtención de los datos fue la revisión de las historias clínicas de los pacientes, y cuando estos datos eran insuficientes se solicitó información adicional al personal médico y de enfermería. Sólo fueron excluidos los pacientes cuyos datos de la historia clínica eran insuficientes y no se consi-

Tabla 1. Indicaciones de uso de levofloxacin según las recomendaciones de la subcomisión de antibióticos.

- Neumonía de adquisición comunitaria en pacientes alérgicos a los betalactámicos.
- Neumonía de adquisición comunitaria en pacientes con mala respuesta clínica a un tratamiento con betalactámicos.
- Neumonía de adquisición comunitaria en pacientes que han respondido a un tratamiento empírico con una asociación de betalactámico y macrólido (cambio de vía parenteral a oral).
- Neumonía intrahospitalaria en pacientes con estancia inferior a cinco días y alérgicos a los betalactámicos.

guió obtener información del personal sanitario. Mediante un cuestionario estructurado se recogieron diferentes variables clínicas, farmacológicas y microbiológicas. De los pacientes se recogieron la edad, el sexo, los antecedentes de alergias a los betalactámicos, la comorbilidad, la enfermedad infecciosa que motivó la administración de levofloxacin y el servicio en que estaban ingresados. Del tratamiento farmacológico con levofloxacin se anotó la vía de administración, la dosificación, la pauta de administración y la duración. Del curso clínico se recogió la evolución de las infecciones y la toxicidad asociada al tratamiento. Además, se recogió información sobre tratamiento previo con otros antibióticos. Otras variables analizadas fueron la solicitud de cultivos microbiológicos, los microorganismos aislados y los resultados de los antibiogramas.

Se evaluó la adecuación del tratamiento prescrito a las indicaciones de uso recomendadas por la subcomisión de antibióticos del hospital (Tabla 1), que fueron elaboradas según los criterios de selección de medicamentos (eficacia, seguridad, conveniencia y coste) y según estándares internacionales. En los pacientes diagnosticados de neumonía que fueron tratados con levofloxacin y cuya prescripción no seguía las recomendaciones de la subcomisión de antibióticos se evaluó el antibiótico de elección.

El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa SPSS versión 9.0. Se realizó un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes y del tratamiento prescrito. El análisis de las características clínicas de los pacientes y del seguimiento de las recomendaciones de la subcomisión de antibióticos se realizó mediante la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Características clínicas de los pacientes

Durante el periodo de estudio fueron tratados con levofloxacin cien pacientes, de los cuales se excluyeron tres

por falta de información. En la Tabla 2 se muestran las características de los enfermos que recibieron levofloxacin. La mediana de edad de los 97 pacientes incluidos en el estudio fue de 67 años (mínima 17 y máxima 93 años), y 64 (66%) de ellos eran hombres. La mayoría de los pacientes (83; 85,6%) tenían comorbilidad asociada y la mitad (51; 52,6%) antecedentes de alergia a los betalactámicos.

Indicaciones de uso

La infección que motivó la prescripción de levofloxacin fue de origen comunitario en 85 pacientes (87,6%). Las indicaciones clínicas en que se utilizó levofloxacin se presentan en la Tabla 3. Las principales indicaciones fueron el tratamiento de las neumonías (55,6%) y de las sobreinfecciones respiratorias (25,8%). Cabe destacar que en cinco pacientes (5,2%) se prescribió como profilaxis postquirúrgica. En los servicios de medicina interna y otras especialidades médicas (n=87) las indicaciones más frecuentes fueron las infecciones respiratorias (87%), mientras que en los servicios de cirugía general y otras especialidades quirúrgicas fueron otras infecciones distintas de las respiratorias (70%).

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes tratados.

Características	Pacientes, n (%)
Sexo	
Hombres	64 (66)
Mujeres	33 (34)
Edad mediana (mínima y máxima)	67 (17-93)
Alergia a betalactámicos	51 (52,6)
Antecedentes patológicos	
Respiratorios	50 (51,5)
Cardiovasculares	37 (38,1)
Hepáticos	23 (23,7)
Diabetes <i>mellitus</i>	23 (23,7)
Insuficiencia renal	14 (14)
Origen de la infección	
Comunitaria	85 (87,6)
Nosocomial	7 (7,2)
Profilaxis quirúrgica	5 (5,2)
Uso previo antibióticos	47 (48,5)
Uso antibióticos	
Tratamiento empírico	87 (89,7)
Tratamiento etiológico	10 (10,3)
Servicios	
Medicina interna y especialidades	87 (89,7)
Cirugía general y especialidades	10 (10,3)
Total	97 (100)

Tabla 3. Indicaciones clínicas en las que se utilizó levofloxacin.

Indicación	Pacientes, n (%)
Neumonía	54 (55,6)
Sobreinfección respiratoria	25 (25,8)
Profilaxis postquirúrgica	5 (5,2)
Fiebre de origen desconocido	3 (3,1)
Artritis séptica	2 (2,1)
Celulitis	2 (2,1)
Infección urinaria	1 (1)
Empiema	1 (1)
Sinusitis	1 (1)
Endocarditis	1 (1)
Sepsis	1 (1)
Infección pie diabético	1 (1)
Total	97 (100)

Pauta de tratamiento

El tratamiento con levofloxacin se inició de forma empírica en 87 pacientes, y en 10 tras identificarse el microorganismo causante de la infección. En 50 enfermos (51,5%) el primer tratamiento antibiótico que se prescribió fue levofloxacin y, de éstos, 36 (72%) tenían antecedentes de alergia a los betalactámicos. En 47 (48,5%) casos se inició tras haberse empleado otros antibióticos y, de éstos, 15 (32%) tenían antecedentes de alergia a los betalactámicos. Los antibióticos más utilizados antes de la prescripción de levofloxacin fueron un betalactámico en 18 pacientes, un macrólido en ocho, una combinación de betalactámico con macrólido en diez, otra quinolona en seis y otro tratamiento antibiótico en cinco. La vía de administración inicial fue oral en 37 casos (38,1%) e intravenosa en 60 (61,9%); en 40 casos se continuó la administración por vía oral tras retirar la vía intravenosa. La dosificación diaria de levofloxacin fue de 0,5 g (69; 71,1%) y 1 g (28; 28,9%). La mediana de la duración media del tratamiento fue de siete días (mínimo un día y máximo 39 días). No se observaron diferencias de duración del tratamiento en relación con las distintas indicaciones de uso.

En 69 casos (71,1%) se realizaron diversos procedimientos para la identificación de los microorganismos: 22 hemocultivos, 21 cultivos de esputo, 16 serologías, siete cultivos de broncoscopias, un cultivo de úlcera cutánea, un cultivo de líquido pleural y un cultivo de líquido articular. Se identificó algún microorganismo en 28 casos y los más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* (cinco), *P. aeruginosa* (cinco), *Mycoplasma pneumoniae* (tres), *Chlamydia pneumoniae* (dos) y *Streptococcus pneumoniae* (dos). En nueve casos se dispuso de datos del antibiograma y en todos el

microorganismo era sensible al resto de los antibióticos probados, pero no se modificó el tratamiento en ningún caso. En todos los pacientes diagnosticados de neumonía la evolución clínica fue favorable excepto en uno. En general, el tratamiento con levofloxacinó fue bien tolerado, aunque siete pacientes presentaron algún efecto adverso (flebitis en cuatro, eritema y picor en dos, y mareo en uno). No se detectó ningún caso de hepatotoxicidad ni de cardiotoxicidad.

Seguimiento de las recomendaciones

En 41 casos (42,3%) se utilizó levofloxacinó según las recomendaciones de la subcomisión de antibióticos del hospital (Tabla 4). De éstas, la neumonía comunitaria en pacientes con antecedentes de alergia a los betalactámicos supuso la indicación más habitual y representó el 65,9% de las indicaciones adecuadas al protocolo del hospital. En doce pacientes diagnosticados de neumonía el uso no fue adecuado según las recomendaciones; en estos casos hubiera sido posible el uso de otros antibióticos de primera elección (un tratamiento combinado con un betalactámico y un macrólido en siete pacientes, y sólo un betalactámico en cinco). En la Tabla 5 se presenta el cumplimiento de las recomendaciones de uso en función de diferentes factores demográficos y clínicos. De los factores analizados, sólo se asociaron a un mayor cumplimiento de las recomendaciones de uso la prescripción en los servicios de medicina interna y especialidades médicas y el tratamiento de las neumonías.

DISCUSIÓN

Levofloxacinó ha tenido un uso limitado durante el año siguiente a su inclusión en la guía de medicamentos del hospital y se ha indicado sobre todo para el tratamiento empírico de las infecciones respiratorias en pacientes con comorbilidad respiratoria asociada, alérgicos a los betalactámicos y que han recibido previamente otros tratamientos antibióticos. Sin embargo, en muchos casos todavía es posible el uso de otros antibióticos convencionales, siguiendo las recomendaciones de la política de antibióticos hospitalaria.

Aunque en otros países se han realizado estudios para evaluar el uso hospitalario de levofloxacinó (3-6), en España no se han llevado a cabo. Así pues, este estudio aporta los primeros datos sobre las diferentes indicaciones en que se utiliza este antibiótico en la práctica clínica hospitalaria de nuestro país. En un estudio similar realizado en un hospital universitario norteamericano, Belliveau y cols. (3) también constataron que el levofloxacinó se utilizó sobre todo

Tabla 4. Idoneidad del uso de levofloxacinó según las recomendaciones del hospital.

Indicación	Pacientes, n (%)
Neumonía comunitaria en pacientes alérgicos a betalactámicos	25 (25,8)
Fracaso terapéutico con antibióticos previos en pacientes diagnosticados de neumonía	9 (9,3)
Cambio a vía oral en pacientes con neumonía y tratados previamente con betalactámicos y macrólidos por vía parenteral	6 (6,2)
Neumonía intrahospitalaria en pacientes alérgicos a los betalactámicos	1 (1)
<i>Indicaciones adecuadas (subtotal)</i>	<i>41 (42,3)</i>
Pacientes con neumonía y sin factores clínicos de indicación	12 (12,4)
Pacientes con otras infecciones	44 (45,4)
<i>Indicaciones no adecuadas (subtotal)</i>	<i>56 (57,7)</i>

Tabla 5. Factores clínicos y seguimiento de las recomendaciones de uso.

Factores clínicos	Seguimiento de las recomendaciones	
	Sí, n (%)	No, n (%)
Sexo		
Hombres	26 (26,8)	38 (39,2)
Mujeres	15 (15,5)	18 (18,6)
Edad		
<65 años	16 (16,5)	27 (27,8)
≥65 años	25 (25,8)	29 (29,9)
Indicación		
Neumonía	41 (42,3)	13 (13,4)*
Otras infecciones	0 (0)	43 (44,3)
Alergia a betalactámicos		
Sí	25 (25,8)	26 (26,8)
No	16 (16,5)	30 (30,9)
Origen infección		
Comunitario	40 (41,2)	45 (46,4)
Nosocomial	1 (1)	6 (6,5)
Antibiótico previo		
Sí	22 (22,7)	25 (25,8)
No	19 (19,6)	31 (32,0)
Comorbilidad		
Sí	35 (36,1)	48 (49,5)
No	6 (6,2)	8 (8,2)
Enfermedad respiratoria		
Sí	17 (17,5)	33 (34,0)
No	24 (24,7)	23 (23,7)
Servicio		
Medicina	41 (42,3)	46 (47,4)**
Cirugía	0 (0)	10 (10,3)
Total	41 (42,3)	56 (57,7)

* $\chi^2=56,551$; $p<0,001$.

** $\chi^2=5,514$; $p=0,004$.

como tratamiento empírico de los pacientes con neumonía que tenían antecedentes de alergia a los betalactámicos, y que en una proporción notable de los casos todavía era posible el uso de otros antibióticos convencionales. Aunque el levofloxacin también fue incluido como un antibiótico de reserva y para indicaciones de uso protocolizadas, es importante señalar que en ese centro se establecieron, además de la neumonía, otras indicaciones de uso (infecciones urinarias y cutáneas). Este hecho puede explicar que el número de prescripciones fuera muy superior al de nuestro centro, así como también su uso en otras infecciones, como las urinarias y las abdominales (alrededor de un 65%), que fueron mucho menos frecuentes en nuestro hospital. Por otra parte, el estudio de Ortega y cols. (7) en España evaluó la tolerabilidad de levofloxacin, pero sólo en quince pacientes con infecciones de material protésico osteoarticular y osteomielitis crónica, y no se analizaron otras indicaciones.

Las fluoroquinolonas con elevada actividad frente a *S. pneumoniae*, como levofloxacin, han sido recomendadas para el tratamiento de los pacientes con neumonías comunitarias y sospecha etiológica de microorganismos multiresistentes. No obstante, hay que destacar que en estos pacientes todavía hay poca experiencia de uso en comparación con los clásicos antibióticos betalactámicos y macrólidos. Así, cabe señalar que recientemente se han descrito diversos fracasos terapéuticos en pacientes con neumonías neumocócicas que fueron tratados con levofloxacin (8-11). Además, también se han identificado algunos factores asociados con la presencia de cepas de neumococos resistentes al levofloxacin, como la bronquitis crónica, las infecciones nosocomiales y el tratamiento previo con otras fluoroquinolonas (12). Por otra parte, en nuestro país (13) hay un incremento progresivo del uso de quinolonas (de 0,5 a 2,4 DDD por 1000 habitantes y día desde 1985 hasta el año 2000) que tal vez podría aumentar el riesgo de fracasos terapéuticos con levofloxacin en un futuro no muy lejano. Así pues, con la finalidad de preservar la efectividad de este antibiótico en nuestro hospital se ha introducido como antibiótico de reserva y en indicaciones muy específicas, a diferencia de otras guías internacionales que proponen el uso de levofloxacin como antibiótico de elección para el tratamiento de la neumonía (14-19).

Un comentario especial merece el escaso seguimiento de las recomendaciones de uso sugeridas por la subcomisión de antibióticos. En menos de la mitad de los casos evaluados las indicaciones del levofloxacin se adecuaban a las recomendaciones de uso elaboradas por la subcomisión de antibióticos del hospital, y además, en muchos casos todavía era posible el uso de otros antibióticos de primera

elección. Este reducido cumplimiento de los protocolos del hospital puede obedecer a su desconocimiento, que es una de las causas que ya han sido propuestas por otros autores (20). En este sentido, las diferencias observadas entre los distintos servicios del hospital probablemente reflejan el grado de desconocimiento de las recomendaciones. Así, por ejemplo, el seguimiento de los protocolos fue más elevado en el servicio de enfermedades infecciosas, que participó activamente en su elaboración, que en los otros servicios hospitalarios en los cuales la difusión de las recomendaciones se realizó mediante el envío de una nota informativa. Este hallazgo plantea la necesidad de desarrollar programas más activos en el desarrollo y difusión de las recomendaciones de uso de los antibióticos. En esta línea, algunas experiencias previas sugieren que cuando la elaboración de guías se acompaña de activas campañas de participación e información a sus destinatarios se logra mejorar el seguimiento de los protocolos (21-25).

Por otra parte, cabe distinguir entre aquellas indicaciones de uso para las que hay pruebas científicas (neumonía, bronquitis aguda, sinusitis, infección urinaria e infección cutánea y de tejidos blandos) (1, 2), y que justifican la indicación del levofloxacin a pesar de no seguir las recomendaciones propuestas por la subcomisión de antibióticos del hospital, de aquellas indicaciones que no están sustentadas por pruebas científicas. En este sentido, las primeras representaron el 87% de las indicaciones de uso de levofloxacin, mientras que las segundas sólo el 13%. Otro dato a destacar son los pacientes que habían recibido previamente otro antibiótico (alrededor de la mitad de los enfermos del estudio). En la mayoría de ellos el cambio de tratamiento fue por motivos de comodidad o conveniencia (sobre todo es frecuente el cambio de la asociación de un betalactámico y un macrólido administrados por vía parenteral a levofloxacin administrado por vía oral), lo cual se argumenta como una de las principales ventajas del levofloxacin en el tratamiento de la neumonía.

La principal limitación de nuestro estudio es su validez externa, porque se limita a los resultados de un solo centro hospitalario, donde el antibiótico se ha introducido para indicaciones restringidas. Así pues, desconocemos si estos resultados son o no similares a los de otros hospitales de nuestro país, y por tanto la extrapolación debe realizarse con extrema cautela. Asimismo, el diseño del estudio no permitió identificar los problemas de infrautilización de este antibiótico porque la fuente de identificación de los datos fueron las prescripciones y no los diagnósticos clínicos de los pacientes. Finalmente, otra limitación del estudio ha sido que no se han analizado en profundidad las consecuencias prácticas (efectividad, riesgos y costes) relacionadas con el uso de levofloxacin.

En conclusión, el presente estudio, que fue promovido por la subcomisión de antibióticos del hospital, ha permitido conocer las indicaciones de uso del levofloxacino, las características de los enfermos tratados y el cumplimiento de las recomendaciones de uso de la institución. Esta información es útil porque permite identificar problemas y generar propuestas para mejorar el uso de los medicamentos. En el contexto de la política de antibióticos hospitalaria es preciso definir las indicaciones de uso de los nuevos antibióticos incluidos en la oferta del hospital y el desarrollo de estudios de seguimiento después de su inclusión.

Correspondencia: Antonio Vallano Ferraz, Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tfno: 93 428 30 29 / 93 428 31 76; Fax: 93 498 41 09; e-mail: tv@icf.uab.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Wimer, S.M., Schoonover, L., Garrison, M.W. *Levofloxacin: A therapeutic review*. Clin Ther 1998; 20: 1049-1070.
2. Martin, S.J., Jung, R., Garvin, C.G. *A risk-benefit assessment of levofloxacin in respiratory, skin and skin structure, and urinary tract infections*. Drug Saf 2001; 24: 199-222.
3. Belliveau, P.P., Brennan, W.P., Rothman, A.L. *Levofloxacin use at an academic teaching institution*. Am J Health Syst Pharm 2000; 57: 1791-1793.
4. Clark, L.C., Davis, C.W. *Experiences at a large teaching hospital with levofloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia*. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57 (Suppl. 3): S10-13.
5. Glemaud, I. *Use of a physician order entry system to identify opportunities for intravenous to oral levofloxacin conversion*. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57 (Suppl. 3): S14-16.
6. Halley, H.B. *Approaches to drug therapy, formulary, and pathway management in a large community hospital*. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57 (Suppl. 3): S17-21.
7. Ortega, M., Soriano, A., García, S. y cols. *Perfil de tolerabilidad y seguridad de levofloxacino en tratamientos prolongados*. Rev Esp Quimioterap 2000; 13: 263-266.
8. Empey, P.E., Jennings, H.R., Thornton, A.C., Rapp, R.P., Evans, M.E. *Levofloxacin treatment failure in a patient with pneumococcal pneumonia*. Ann Pharmacother 2001; 35: 687-690.
9. Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 346: 747-750.
10. Kays, M.B., Smith, D.W., Wack, M.F., Denys, G.A. *Levofloxacin treatment failure in a patient with fluorquinolone-resistant streptococcus pneumoniae pneumonia*. Pharmacotherapy 2002; 22: 395-399.
11. Ross, J.J., Worthington, M.G., Gorbach, S.L. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 347: 65-66.
12. Ho, P.L., Tse, W.S., Tsang, K.W. y cols. *Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant Streptococcus pneumoniae: A case-control study*. Clin Infect Dis 2001; 32: 701-707.
13. Lázaro Bengoa, E., Madurga Sanz, M., de Abajo Iglesias, F.J. *Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000*. Med Clin (Barc) 2002; 118: 561-568.
14. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults*. Thorax 2001; 56 (Suppl. 4): IV1-64.
15. Mandell, L.A., Marrie, T.J., Grossman, R.F., Chow, A.W., Hyland, R.H., Canadian Infectious Disease Society. *Summary of Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Disease Society and the Canadian Thoracic Society*. Can Respir J 2000; 7: 371-382.
16. Mandell, L.A., Marrie, T.J., Grossman, R.F., Chow, A.W., Hyland, R.H. *Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: An evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group*. Clin Infect Dis 2000; 31: 383-421.
17. Niederman, M.S., Mandell, L.A., Anzueto, A. y cols. *Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention*. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730-1754.
18. Bernstein, J.M. *Treatment of community-acquired pneumonia—IDSA guidelines*. Infectious Diseases Society of America. Chest 1999; 115 (3, Suppl.): 9S-13S.
19. Bartlett, J.G., Dowell, S.F., Mandell, L.A., File, Jr., T.M., Musher, D.M., Fine, M.J. *Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults*. Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2000; 31: 347-382.
20. Nathwani, D., Rubinstein, E., Barlow, G., Davey, P. *Do guidelines for community-acquired pneumonia improve the cost-effectiveness of hospital care?* Clin Infect Dis 2001; 32: 728-741.
21. Harvey, K., Stewart, R., Hemming, M., Moulds, R. *Use of antibiotic agents in a large teaching hospital. The impact of Antibiotic Guidelines*. Med J Aust 1983; 2: 217-221.
22. Thuong, M., Shortgen, F., Zazempa, V., Girou, E., Soussy, C.J., Brun-Buisson, C. *Appropriate use of restricted antimicrobial agents in hospitals: The importance of empirical therapy and assisted re-evaluation*. J Antimicrob Chemother 2000; 46: 501-508.
23. Grimshaw, J.M., Russell, I.T. *Effect of clinical guidelines on medical practice: A systematic review of rigorous evaluations*. Lancet 1993; 342: 1317-1322.
24. Malone, D.C., Shaban, H.M. *Adherence to ATS guidelines for hospitalized patients with community-acquired pneumonia*. Ann Pharmacother 2001; 35: 1180-1185.
25. Battleman, D.S., Callahan, M., Thaler, H.T. *Rapid antibiotic delivery and appropriate antibiotic selection reduce length of hospital stay of patients with community-acquired pneumonia: Link between quality of care and resource utilization*. Arch Intern Med 2002; 162: 682-688.