

Análisis de costos en una terapia switch en el tratamiento de la neumonía adquirida en comunidad

Cost-effectiveness analysis of a switch therapy for community-acquired pneumonia

Oscar Sáenz Morales⁽¹⁾; Francisco Gonzalez Acosta⁽²⁾; Rafael Miranda Jimenez⁽³⁾; Luis Alvarez Silva⁽⁴⁾; Camilo Manrique Martinez⁽⁵⁾

RESUMEN

La neumonía es un proceso infeccioso que resulta de la invasión y crecimiento de microorganismos en el parénquima pulmonar, con caída de las defensas y producción de exudados intra alveolares. El término neumonía adquirida en comunidad (NAC) se refiere a la aparición de la infección en población no hospitalizada. Hay aproximadamente 12 casos por cada 1000 habitantes de NAC al año, en el hemisferio norte, resultado en alrededor de un millón de hospitalizaciones. La duración de la hospitalización es un determinante clave respecto a los costos institucionales. La decisión respecto a la hospitalización debería ser basada en la estabilidad y condición clínica del paciente, riesgo de muerte y complicaciones, la presencia o ausencia de comorbilidad, y las características psicosociales. El paso de terapia intravenosa a oral (terapia switch) debe ser iniciado precozmente. En este estudio el tratamiento combinado con beta lactámico más macrólido por tres días y posterior terapia switch con macrólido oral por cinco días, demostró disminución global de costos.

Palabras clave: Neumonía adquirida en comunidad. Terapia switch, macrolidos, costos, gérmenes atípicos.

ABSTRACT

Pneumonia is an infectious process resulting from invasion and overgrowth of microorganisms in lung parenchyma, which causes breakdown of defenses and intraalveolar exudates. The term community-acquired pneumonia (CAP) refers to lung infection which appears outside the hospital setting. In the northern hemisphere there are approximately 12 cases of CAP per 1000 inhabitants per year, which account for about one million hospitalizations. The length of the hospital stay is one of the key determinants of institutional costs. The decision to hospitalize should be based on the patient's stability and clinical condition, as well as the risk of death and complications, the presence or absence of comorbidities, and the psychosocial characteristics. Switch therapy (intravenous to oral) must be initiated early. This study showed that combined treatment with intravenously administrated beta-lactam plus macrolide for three days, switched to an oral macrolide for five days, reduced global costs.

Key words: community-acquired pneumonia, switch therapy, macrolides, costs, atypical germs.

Rev. Colomb. Neumol. 2009; 21(2): 57-68.

(1) Internista Neumólogo. Cordinador servicio urgencias hospital santa clara. Cordinador servicio medicina interna saludcoop EPS, docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. oasm15@yahoo.com

(2) Farmacólogo. Bioeticista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. farmacologia@yahoo.com

(3) Médico Epidemiólogo. Servicio de urgencias Hospital Santa Clara. Cordinador triage. rafaelmirandaj@gmail.com

(4) Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. UCI Saludcoop EPS. Docente facultad de Medicina universidad el Bosque. luismisilin@yahoo.es

(5) Médico Internista. Servicio urgencias Hospital Santa Clara. Docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. camiloandresmanrique@gmail.com

Correspondencia: Dr. Oscar Sáenz, Correo electrónico: oasma15@yahoo.com

Recibido: Julio 3 de 2009. Aceptado: Agosto 12 de 2009.

INTRODUCCIÓN

La neumonía adquirida en la comunidad se define como aquella que afecta a personas que conviven en la comunidad y no han sido hospitalizadas en los últimos siete días, o bien la que se presenta en un paciente en las primeras 48 horas de su ingreso en un centro hospitalario. Su atención consume importantes recursos sanitarios, tanto en el medio hospitalario, como en el extra-hospitalario (1)

La neumonía sigue siendo uno de los principales problemas de morbilidad y mortalidad en el mundo. En el hemisferio norte la neumonía adquirida en la comunidad afecta a 12 de cada 1000 personas por año, especialmente en los extremos de la vida, y en periodo invernal. El grupo de 60-70 años presenta una prevalencia de 1%-2%, aumentando a 5% en el grupo de 71-85 años. En Colombia, desafortunadamente, no conocemos cuál es la incidencia real, pero podemos presumir que conserva una proporción similar (2).

El microorganismo más frecuentemente aislado es el *Streptococcus pneumoniae* (60%-70%) y aunque su prevalencia es variable en las diferentes series siempre es la más alta. De acuerdo al Consenso Nacional de Neumología, el germen causante de la NAC en las mejores condiciones sólo es inidentificable en 40% a 60% de las veces y de manera cotidiana puede llegar a ser menor, más aún cuando hasta 39% de la etiología de la NAC es mixta, siendo en Colombia hasta de 26% lo cual dificulta su aislamiento (3).

En los Estados Unidos, los costos de hospitalizar a un individuo con NAC aumentan por un factor de 15, comparado con el individuo manejado ambulatoriamente y su tiempo de hospitalización varía entre cuatro y nueve días (4).

Los factores que determinan la selección del antibiótico son su disponibilidad para uso en gran escala, el nivel de tolerancia, el grado de resistencia

bacteriana, los estudios etiológicos locales y los ensayos terapéuticos previos, ya que la mayoría de las veces su uso se basa en una indicación empírica que ha resultado efectiva.

Debido a que la evidencia internacional muestra que el costo del tratamiento de NAC es muy sensible a modificaciones en las respectivas guías de manejo, es pertinente evaluar el impacto económico de implementar una guía de manejo estándar para NAC en el Hospital Santa Clara, con miras a racionalizar costos.

MARCO DE REFERENCIA

Definición, diagnóstico y clasificación

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es un proceso inflamatorio infeccioso agudo del parénquima pulmonar que se adquiere en el ambiente extrahospitalario (1).

El diagnóstico de NAC debe considerarse en cualquier paciente con sintomatología respiratoria (tos, expectoración, disnea) y que, además, presente fiebre y hallazgos anormales a la auscultación. Se debe tener especial cuidado en los pacientes de edad avanzada o inmunocomprometidos, en quienes la neumonía puede presentarse sin sintomatología respiratoria (Tabla 1) (2).

La evaluación del paciente con sospecha clínica de neumonía debe incluir la realización de una historia clínica completa y de estudios paraclínicos tales como Rx de tórax y cuadro hemático.

Los pacientes con diagnóstico de NAC pueden clasificarse en cuatro grupos, dependiendo de si el manejo es ambulatorio o intrahospitalario, la presencia de enfermedad cardiopulmonar concomitante, la presencia de factores modificadores del curso de la enfermedad. De este modo, la Asociación Americana del Tórax define los grupos así (5).

Tabla 1. Criterios diagnósticos de neumonía.

1. Clínico	a) Síntomas de infección respiratoria aguda:
	- Fiebre o hipotermia
	- Escalofrío
	- Tos con o sin expectoración
2. Radiográfico	- Dolor torácico
	- Disnea
	b) Signos de consolidación o estertores
	Infiltrado alveolar (consolidación) o infiltrados intersticiales

Tomado de: Neumonía adquirida en la comunidad Guías de Diagnóstico y Tratamiento (2).

I. Pacientes ambulatorios sin historia de enfermedad cardiopulmonar y sin factores modificadores.

II. Pacientes ambulatorios con enfermedad cardiopulmonar (insuficiencia cardíaca congestiva, o enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y/o con factores modificadores.

III. Pacientes hospitalizados que no requieren Unidad de Cuidado Intensivo (UCI). Este grupo se subdivide en dos categorías:

a. Pacientes con enfermedad cardiopulmonar y/o factores modificadores.

b. Pacientes sin enfermedad cardiopulmonar y sin factores modificadores.

IV. Pacientes admitidos en UCI.

a. Sin factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*.

b. Con factores de riesgo para *Pseudomonas aeruginosa*.

La Asociación Colombiana de Infectología clasifica la neumonía de acuerdo a la severidad en tres grupos (Tabla 2) (2).

Tratamiento

De acuerdo al Consenso Nacional de Neumología, el germen causante de la NAC se puede identificar en 40% a 60% de las veces y de manera cotidiana puede llegar a ser menor, más aún cuando hasta 39% de la etiología de la NAC es mixta. En Colombia, al rededor de 26% de las neumonías es de etiología mixta.6

Los gérmenes atípicos han sido identificados y descritos como causa de NAC en el país, aunque su frecuencia real se desconoce, pero pueden presentarse en una proporción importante de pacientes (2).

El tratamiento de la NAC se inicia de manera empírica, teniendo en cuenta el posible agente etiológico en cada uno de los grupos establecidos. Los agentes etiológicos que más se asocian con NAC típica son el *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, otros estreptococos, gramnegativos; con la NAC atípica se relacionan el *Mycoplasma pneumoniae*, la *Chlamydia pneumoniae* y los virus. La distribución por frecuencia de los agentes relacionados con NAC en Colombia se listan a continuación (Tabla 3) (6-9).

Tabla 2. Clasificación operativa de la severidad de la NAC

Grupo I Leve (tratamiento ambulatorio)	IA: Sin factores de riesgo IB: Con factores de riesgo
Grupo II Moderada (tratamiento intrahospitalario)	IIA: Sin factores de riesgo IIB: Con factores de riesgo
Grupo III Severa (tratamiento en UCI)	IIIA: Sin riesgo de <i>Pseudomonas spp</i> IIIB: Con riesgo de <i>Pseudomonas spp</i>

Tomado de: Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la Neumonía Adquirida en la Comunidad (2).

Tabla 3. Gérmenes frecuentes en NAC en Colombia.

Germen causante	Porcentaje			
	Morales (44)	Chaparro (32)	Giraldo (45)	Robledo (46)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,8	49	18	30,3
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	i	i	i	9,2
Virus	i	i	i	i
<i>Haemophilus influenzae</i>	8,4	6	9,6	3,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	7,4	9	11	2,6
Otros estreptococos	14,8	9	6,7	3,8
<i>Moraxella catarrhalis</i>	0	0	0	1,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	5	0	0
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0	0	2,6
Mixtas	0	0	0	26,2*
No identificado	48	16	34	31,5

Germen no investigado. * M. pneumoniae presente en 10,7% de éstas.

La ATS recomienda, en sus guías, que todos los pacientes deben recibir tratamiento para infecciones atípicas con un macrólido (o tetraciclina) en pacientes ambulatorios, o un macrólido intravenoso en pacientes hospitalizados sin factores de riesgo para estreptococo penicilina resistente, infección por gram-negativos o broncoaspiración. En pacientes con factores de riesgo, pero que no están en UCI se recomienda iniciar con una combinación de B-lactámico + macrólido o con una fluoroquinolona antineumococo sola. La ATS también recomienda que todo paciente hospitalizado debe recibir la primera dosis antibiótica dentro de las primeras 8 horas de haber llegado al hospital (5).

Varios estudios clínicos han evaluado la eficacia y seguridad de claritromicina comparada con azitromicina en las dosis y regímenes aprobados para NAC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tablas 4 y 5) (10,11).

En este análisis, la mayoría de pacientes tiene una respuesta adecuada al manejo antibiótico endovenoso dentro de las primeras 72 horas de tratamiento. A partir de ese momento, se debe realizar el cambio hacia medicación oral (terapia switch), cumpliendo los siguientes criterios: 1. Ausencia de fiebre por más de 8 horas; 2. Leucocitos con tendencia a normalizarse, y 3. Tolerancia a la vía oral (2).

Macrólidos

Los macrólidos están indicados en las infecciones del tracto respiratorio superior (faringitis estreptocócica, sinusitis y otitis) e inferior (neumonía de adquisición extrahospitalaria y exacerbaciones de la neumopatía crónica obstructiva) y las de piel y tejido celular subcutáneo. Estos medicamentos han demostrado una eficacia similar y comparable a la observada con betalactámicos.

Las características farmacocinéticas más favorables, en especial la posología cada 12 h o incluso en dosis única diaria durante 3 a 5 días, asociadas a una mayor eficacia frente a *H. influenzae*, hacen a los nuevos macrólidos uno de los agentes terapéuticos de elección en muchos de estos procesos infecciosos, aprovechando sus propiedades inmunomoduladoras. (1,2).

La actividad de los macrólidos frente a *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* es variable en función del área geográfica. En Europa se han documentado cifras elevadas de resistencia en estas especies (12).

Con referencia a los macrólidos (claritromicina), la resistencia global del neumococo, tanto para adultos como para niños (1994-2003), es inferior a 6%. Cuando se escogen los aislamientos recuperados de neumonía en poblaciones pediátricas, los datos no cambian; sin embargo, en los adultos, en 2001, la resistencia a macrólidos se incrementó a 13%, en 2002 bajó a 6% y en 2003 todos los aislamientos son sensibles a estos antibióticos (2, 11, 12).

En otros países la resistencia a eritromicina estudiada en 1.054 cepas de *S. pyogenes* mostró un incremento de 0,7% en 1985 a 3,9% en 1992. En los últimos años, se han comprobado cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos que superan 10% en muchas áreas geográficas de países europeos en tanto que el Consenso Nacional de Neumología, realizado en Colombia, no muestra que la haya (2).

La azitromicina y la claritromicina, los macrólidos de reciente introducción mejor estudiados, son absorbidas por el tracto gastrointestinal mejor que la eritromicina, ofreciendo una biodisponibilidad de 37% y de 55%, respectivamente. La azitromicina se debe administrar en ayunas o al cabo de 2 h de la ingesta, mientras que la claritromicina no ve alterada su absorción digestiva por la presencia de alimentos (12).

Tabla 4. Tasas de remisión por patógeno para claritromicina y azitromicina, 14 a 21 días pos-tratamiento.

Organismo	Claritromicina Tasa de erradicación		Aziitromicina Tasa de erradicación	
	Porcentaje	Número (n/N)*	Porcentaje	Número (n/N)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	92,6	25/27	89,5	17/19
<i>Moraxella catarrhalis</i>	60	3/5	100	8/8
<i>Haemophilus influenzae</i>	88,5	23/26	93,3	14/15
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	95,2	20/21	96,2	25/26
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	93,5	29/31	90,5	19/21

*Número (n/N) indica los pacientes curados/el total de pacientes.

Tabla 5. Tratamiento de primera elección (2).

Ambulatorio		Hospitalizado en piso		Cuidados intensivos	
Sin factores de riesgo	Factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Factores de riesgo	Sin factores de riesgo	Factores de riesgo
Grupo IA	Grupo IB	Grupo IIA	Grupo IIB	Grupo IIIA	Grupo IIIB
Macrólidos** o ketólidos***	Cefuroxima o ampicilina/sulbactam o amoxicilina/clavulanato	Macrórido EV o penicilina EV	Cefalosporina de tercera generación + macrórido EV	Cefalosporina e tercera generación + macrórido EV	Ceftazidima o cefepime o piperacilina
Alternativa: Doxiciclina o Fluroquinolona antineumococo (FQAN)*	+ Macrórido Alternativa FQAN	o ampicilina EV Alternativa FQAN	Alternativa FQAN	Alternativa FQAN	tazobactam + amikacina o tobramicina + macrórido o FQAN + ciprofloxacina

*Moxifloxacina, levofloxacina

** Eritromicina, claritromicina, azitromicina

*** Telitromicina, rokitromicina

La claritromicina alcanza concentraciones plasmáticas algo superiores a la azitromicina y similares a la eritromicina, aunque su vida media de alrededor de 4 h permite su dosificación cada 12 h.

Las guías estadounidenses recomiendan como terapia de primera elección para los casos leves, el uso de macrólidos de espectro extendido, como claritromicina, pues estos agentes brindan eficacia contra muchos de los neumococos resistentes, *Streptococcus pneumoniae* sensibles, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*), por lo cual se tendría cobertura para los gérmenes que se sospechan en los principales grupos de neumonía I,II,III por ATS (5,13).

Si hay buena respuesta al tratamiento (disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general), después de los 3 primeros días, se aconseja, en la mayor parte de los casos, proseguir el tratamiento por vía oral.

Ampicilina sulbactam

La ampicilina más el inhibidor de beta lactamasas -sulbactam-, amplia el espectro a gérmenes productores de beta lactamasas resistentes a ampicilina; esta combinación tiene efectividad contra gérmenes comunes productores de beta lactamasas, mas no contra gérmenes atípicos, que sí son cubiertos por macrólidos (13,14).

En Colombia, se ha logrado, desde la década de los noventa, establecer resistencia a penicilina hasta de 27%, con referencia a los macrólidos se ha logrado

establecer en series ser menor a 6% en el 2002 y para el 2003 no presentar ningún tipo de resistencia (Consenso Nacional de Neumología). Aunque, últimamente, han aumentado las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos, ello no se ha observado en nuestro medio, por lo cual se podría considerar una opción en sospecha de estreptococo resistente (2,15).

OBJETIVOS

Objetivo general

Realizar un análisis de costos que compare los efectos del tratamiento conjugado en NAC con Claritromicina + Ampicilina Sulbactam comparada con la monoterapia con Ampicilina Sulbactam.

Objetivos específicos

- Comparar la eficacia clínica de los protocolos de manejo para neumonía adquirida en comunidad utilizados durante los años de 2006 y 2007 en el Hospital Santa Clara.

- Estimar los costos médicos directos asociados de cada una de las alternativas terapéuticas.

MATERIALES Y METODOS

Diseño

Se realizó un análisis de minimización de costos, en el cual se compararon los protocolos de manejo de Neumonía Adquirida en Comunidad usados en el

Hospital Santa Clara, durante el año 2006 y 2007. Las características generales del diseño fueron: análisis de tipo retrospectivo en el que compararon base de datos obtenidas de las historias clínicas, y se realizó un modelo, mediante un árbol de toma de decisiones.

Población de estudio

Pacientes hospitalizados en el servicio de urgencias del Hospital Santa Clara durante el año 2006 y 2007, con diagnóstico clínico y radiológico de Neumonía Adquirida en Comunidad.

Se excluyeron del estudio pacientes en quienes por razones clínicas (ej., hipersensibilidad a macrólido o betalactámicos) recibieron manejo diferente al de los protocolos, quienes a su ingreso fueron trasladados a UCI o fallecidos en las primeras horas.

Intervenciones

Se evaluaron las estrategias contempladas en los protocolos de manejo de NAC 2006 y 2007 del Hospital Santa Clara:

1) Ampicilina Sulbactam: 1,5 g I.V C/ 6 horas por 7 días, año 2006.

2) Claritromicina: 500 mg I.V C/12 h por tres días + Ampicilina Sulbactam 1,5 g I.V C/ 6 horas por tres días seguido de Claritromicina 500 mg V.O cada 12 por 5 días, año 2007.

Desenlace de interés

Para el presente análisis se tomó como medida de efectividad la resolución clínica del cuadro neumónico, dado por disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general, modulación de SIRS, y el egreso de la institución. Se definió fracaso cuando se agravaron los síntomas y fue necesario iniciar otro tratamiento alternativo, traslado a UCI o en caso de muerte.

Tipo de evaluación

Puesto que no se encontraron diferencias entre el desenlace de interés de los grupos, el tipo de análisis utilizado fue de minimización de costo.

Perspectiva considerada y horizonte temporal

Se consideró como perspectiva principal la de la entidad prestadora del servicio de salud, teniendo en cuenta los costos directos producidos por estancia, laboratorio clínico y tratamiento; y un horizonte temporal ajustado a la duración del tratamiento para evaluar la eficacia en 28 días.

Fuentes de datos y estimaciones

Estimación de la efectividad y de los costos

Para la estimación de la efectividad se realizó una búsqueda de la literatura de ensayos clínicos y metanálisis, que compararan la administración de monoterapia con Ampicilina Sulbactam frente al manejo combinado con Ampicilina Sulbactam y Claritromicina para el tratamiento intrahospitalario de la NAC, sin encontrar resultados.

Considerando que ambas alternativas terapéuticas contemplan el tratamiento con Ampicilina Sulbactam, la efectividad para alcanzar la resolución del cuadro neumónico se consideró no diferencial independientemente del manejo utilizado.

Adicionalmente se hizo una revisión retrospectiva de la base de datos del Hospital Santa Clara de 2006 y 2007 para obtener datos del efecto de estas estrategias terapéuticas, en cuanto a la reducción de la estancia hospitalaria.

Para la estimación del consumo de recursos, con cada una de las estrategias terapéuticas, se tomó el protocolo de manejo 2006 del Hospital Santa Clara, donde todos los pacientes eran manejados con Ampicilina Sulbactam, y se comparó con el protocolo implementado en 2007 que combina la Ampicilina Sulbactam con la Claritromicina.

Se asignaron consumos representativos de manejo clínico para cada evento caracterizado en el árbol. Posteriormente, se asignaron valores monetarios a cada consumo representativo, teniendo en cuenta los costos de manejo local desde la perspectiva del tercer pagador (aseguradoras). Todos los valores monetarios se expresaron en pesos colombianos.

Costos

Los costos de adquisición de los medicamentos fueron referidos por una institución de tercer nivel en Bogotá. Los costos asociados a la administración del medicamento y los costos derivados de la hospitalización y atención de la neumonía se consideraron como no diferenciales y se tomaron como referencia los costos de hospitalización de un hospital de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (Tablas 6 y 7).

ANÁLISIS DE DECISIONES

Se construyó un árbol de decisiones donde se caracterizó el curso clínico de la NAC para cada uno de las alternativas de manejo clínico en consideración, se modelaron las respectivas probabilidades de ocurrencia, los consumos representativos de medicamentos y

Tabla 6. Costos hospitalización.

Recurso	Costo/día
Habitación	\$ 119,400
Laboratorio clínico	\$ 26,383
Laboratorio pulmonar	\$ 11,208
Imagenología	\$ 11,566
Terapia respiratoria	\$ 42,600
Oxígeno	\$ 33,366
Total día	\$ 244,523

Tabla 7. Costo medicamentos.

Antibiótico	Costo unidad	Costo día
Claritromicina oral	\$10,000	
Claritromicina IV	\$36,444	\$72,888
Ampicilina Sulbactam	\$16,000	\$64,000

procedimientos en cada rama del árbol, y, finalmente, de los costos de atención. Los costos se estimaron desde la perspectiva del pagador (Figura 1).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico fue llevado a cabo en el programa SPSS® versión 15.0., donde se realizó el cálculo para las variables cuantitativas expresados en promedios, DE y las cualitativas en porcentajes. Se procedió a un análisis de comparación de medias utilizando la prueba *t student* a dos colas (para las cuantitativas) y *ji2* (para las cualitativas); con un 95% de intervalo de confianza (IC). La *p* fue considerada estadísticamente significativa cuando toma un valor de $< 0,05$.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra (n) = 310 pacientes, 203 casos diagnosticados de NAC que fueron manejados con el protocolo del año 2006 y 107 casos diagnosticados en 2007 a los cuales se les aplicó el protocolo de su respectivo año. 13 casos fueron excluidos del protocolo de 2006 por empeoramiento del cuadro y uno por fallecimiento. Se evaluaron 4 variables (edad, sexo, días estancia y protocolo asignado) para el análisis estadístico.

La duración de la estancia hospitalaria se encontró que el promedio para el año 2006 fue de 5,7 días (DE=3,3). Durante el año 2007 el promedio de estancia hospitalaria fue 3,38 días (DE=3,1).

La diferencia en el promedio de estancia hospitalaria no fue estadísticamente significativa entre grupos. De la misma manera, no se encontraron diferencias significativas al comparar las otras dos variables según el año (Tabla 8).

La no significancia en el valor de *p* se interpretó como una no diferencia entre las medias, por lo que se asumió que ambos grupos fueran comparables.

Análisis económico

El costo total de un paciente tratado con monoterapia fue de \$ 1,761,666 pesos, mientras que con terapia conjugada \$ 1,251,028 pesos, (20% y 35% del valor corresponde a la terapia antimicrobiana respectivamente), esto significa que por cada paciente tratado con terapia conjugada existirá un ahorro de 510,638 pesos.

En la tabla 9 se presenta el consumo de recursos en cada estrategia terapéutica, y se evidencia que al no haber diferencias en el promedio de estancia hospitalaria, el manejo con terapia combinada utilizada en el protocolo del año 2007 resulta más económico que el manejo con monoterapia.

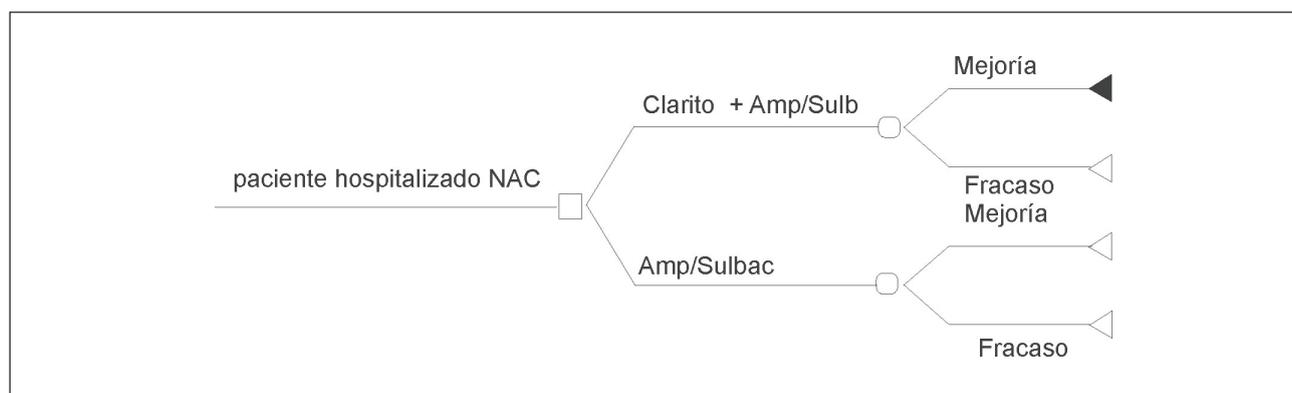
**Figura 1.** Arbol de decisiones.

Tabla 8. Característica de la población y análisis estadístico.

Variable	2006 n= 203	2007 n= 107	p*	IC
EDAD (años)			0,296	-10,454 – 3,196
media	50,15	54,39		
DesvStandard	21,75	19,88		
Rango	17-90	21-90		
SEXO	n, %		0,680	
Masculino	107, (52)	61, (57)		
Femenino	96, (48)	46, (43)		
Días Estancia			0,202	-0,337 – 1,581
Media	5,71	3,28		
DesvStandard	3,23	3,109		

*el valor de p para la comparación entre edad y días estancia con el año del protocolo utilizo la prueba t student; mientras que el Ji2 comparo el sexo con el protocolo asignado.

Tabla 9. Costo minimización: manejo combinado (ampicilina sulbactam + claritromicina) vs. monoterapia (ampicilina sulbactam).

	Manejo Combinado	Monoterapia A/S
Hospitalización	244,523	244,523
Claritromicina	72,888	
Ampicilina Sulbactam	64,000	64,000
Subtotal /día	381,411	308,523
Días hospitalización (media)	3,28	5,71
Total costo Hospitalización*	1,251,028	1,761,666

DISCUSIÓN

Por qué macrólidos

La actividad de los macrólidos frente a *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* es variable en función del área geográfica y, así, en Europa se han comunicado cifras elevadas de resistencia en estas especies. En otros países la resistencia a eritromicina en 1.054 cepas estudiadas de *S. pyogenes* se incremento de 0,7% en 1985 a 3,9% en 1992. De igual modo, en los últimos años se han comprobado unas cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a los macrólidos que superan 10% en muchas áreas geográficas de países europeos, en tanto que el Consenso Nacional de Neumología no muestra que la haya (2,18).

En Colombia se ha logrado, desde la década de los noventa, establecer resistencia a penicilina hasta de 27%, con referencia a los macrólidos se ha logrado es-

tablecer en series ser menor a 6% en el 2002, y para el 2003 no presentar ningún tipo de resistencia (consenso nacional de neumología) 2. Aunque últimamente han aumento las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a los macrólidos, ello no se ha observado en nuestro medio, por lo cual se podría considerar una opción en sospecha de Streptococo resistencia. Además, la situación en Colombia muestran que el germen más frecuente es el *S.pneumoniae*, además los gérmenes atípicos si han sido identificados en nuestro país aunque su frecuencia se desconoce, pero pueden presentarse en una proporción importante de pacientes y no se puede decir que no los hay hasta que se hagan suficientes estudios sistemáticos con paraclínicos destinados para el aislamiento de los mismos, donde confirmen su ausencia, la etiología mixta debe considerarse y se debe contemplar la presencia de *Mycoplasma*; el aislamiento de *Legionella* en el país se consideró había sido adquirido fuera del país y hasta el momento no se ha documentado en forma autóctona (2).

La **monoterapia** hospitalaria con claritromicina puede indicarse en pacientes jóvenes (menores de 40 años) con neumonías leves, sin compromiso pleural y con bajo riesgo de que el agente causal sea un bacilo gram negativo, que no tengan riesgo de infección por *S. pneumoniae* resistente (de acuerdo a la resistencia regional en cada sitio puede considerarse elección), enfermedad cardiovascular de base o aspiración, o si la sospecha etiológica es alta para «gérmenes atípicos». Las guías norteamericanas recomiendan como terapia de primera elección para los casos leves el uso de macrólidos de espectro extendido, como claritromicina, pues estos agentes brindan eficacia contra muchos de los neumococos resistentes, *Streptococcus pneumoniae* sensibles, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Branhamella catarrhalis*, microorganismos atípicos (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) por lo cual se tendría cobertura para los gérmenes que se sospechan en los principales grupos de neumonía I,II,III por ATS (13).

Si hay buena respuesta al tratamiento (disminución de tos y expectoración, descenso de la temperatura, mejoría del estado general), después de los 3 primeros días se aconseja, en la mayor parte de los casos, proseguir el tratamiento por vía oral (19).

Mecanismo anti-inflamatorio

Numerosos estudios han proporcionado interesantes hipótesis para tratar de explicar el efecto inmunomodulador que exhiben los macrólidos en diversas condiciones respiratorias; probablemente no existe un único mecanismo ya que estas drogas actúan a lo largo de toda la cascada inflamatoria in vitro e in vivo (20).

Modulación de la cascada inflamatoria. Los macrólidos inhiben la producción y secreción de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8 y TNFA) tanto en modelos in vitro como en muestras de sangre y lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes con PBD.

Se cree que este efecto se produce por la inhibición del factor nuclear kappa B (NF-Kb), una proteína esencial para la transcripción de genes que codifican moléculas pro-inflamatorias como IL-8, la cual es liberada como respuesta a los lipopolisacáridos, complejos inmunes y otras citocinas. La IL-8 es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos, eosinófilos y otros mediadores inflamatorios. En general, los macrólidos inhiben la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa inducible disminuyendo la formación de anión superóxido y de radicales libres, lo que puede tener algún rol en condiciones pulmonares crónicas con predominio del componente oxidativo como la FQ (21).

Efecto en los neutrófilos. Diversos estudios han mostrado una disminución de la migración y actividad quimiotáctica de los neutrófilos luego de la exposición con macrólidos, ya que inhiben la formación de citocinas, leucotrieno B4 y otras macromoléculas necesarias para la adhesión de estas células, como las ICAM. En modelos *in vitro*, la eritromicina incrementa los niveles de AMPc en neutrófilos a manera dosis-dependiente, lo cual acelera los fenómenos de apoptosis celular, con una marcada reducción del número de neutrófilos en el esputo (22).

Los neutrófilos mediadores esenciales en la inflamación se han visto involucrados en una serie de reacciones moleculares como blancos esenciales en las patologías de inflamación crónica de las vías aéreas, estos son la fuente primaria de IL-8, citocina implicada en la adhesión de neutrófilos y en la hiperreactividad bronquial de las vías aéreas; no sólo las citocinas son liberadas por parte de los neutrófilos reclutados en la vía aérea, estos también liberan enzimas tipo proteasas y aniones superóxido, dentro de las proteasas las más importantes son elastasa y la proteinasa 3 las cuales estimulan la degranulación de las glándulas submucosas.

Hay divergencia en cuanto al efecto de los macrólidos sobre la migración de neutrófilos ya que diversos estudios tanto *in vivo* como *in vitro* han mostrado diferencias importantes en sus conclusiones sobre la actividad de estos antibióticos sobre moléculas de adhesión. Kawasaki y colaboradores demostraron que el uso de Roxitromicina en pacientes con hiperreactividad bronquial disminuir de manera importante la expresión de ICAM 1 moléculas de adhesión neutrofilicas, atenuando de esta manera la respuesta inflamatoria.

Estudios *in vivo* en cerdos mostraron la atenuación de la respuesta inductora de los neutrófilos en base a la estimulación por parte de LPS (lipopolisacáridos) de *E coli*, posterior a ello se trataron con claritromicina evidenciando una gran disminución en el conteo de neutrófilos tomados a diferente horas posterior al tratamiento, sin embargo estos cambios no se evidenciaron con el tratamiento con amoxicilina.

Otra manera que se ha visto implicada en la regulación de la respuesta inflamatoria por parte de los macrólidos, se ha descrito a nivel de la regulación de factores nucleares de transcripción como blancos desencadenantes de las reacciones inflamatorias. Esta acción se ha visto involucrada sobre la inhibición del factor nuclear KB (NF-Kb) por parte de la claritromicina en una relación directamente proporcional a sus concentraciones plasmáticas (6-8).

Es ya conocido el potencial benéfico y devastante que puede generar el óxido nítrico a nivel del epitelio

pulmonar por las reacciones de peroxidación que puede sufrir el mismo hasta el metabolito peroxinitrito perjudicial para la célula, los estudios han demostrado la inhibición por parte de los macrólidos de la enzima ONSi (óxido nítrico sintetasa inducible) la cual es la principal encargada de generar toda la respuesta inflamatoria a nivel de células pulmonares a diferencia de estudios realizados con cefalosporinas y amoxicilina, los cuales no logran una inhibición adecuada de la enzima anteriormente mencionada (23-25).

El biofilm. La colonización permanente por *P. aeruginosa* (mucoide y no mucoide) ocurre en casi el 70% de los pacientes con PBD y alrededor de 80% de los pacientes con FQ en algún momento de la enfermedad. Esta colonización reduce la supervivencia de los pacientes a medida que se incrementa el número de polimorfonucleares y proteasa en el esputo y, por consiguiente, se incrementa el daño pulmonar. Los macrólidos modifican la virulencia de la *P. aeruginosa*, disminuyendo la liberación de elastasa, proteasa, fosfolipasa y exotoxinas. La *P. aeruginosa* mucoide produce alginato, formando un biofilm que hace difícil la erradicación de esta bacteria; se comporta como un antígeno que induce una reacción antígeno-anticuerpo específica en la superficie de la vía aérea. Recientemente se ha reportado la producción de alginato en otras formas de *P. aeruginosa*. La azitromicina disminuye los complejos inmunes séricos, la inflamación secundaria y la adherencia de la *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio de la vía aérea.

Algunos estudios randomizados y controlados en pacientes con fibrosis quística (FQ), demostraron que el tratamiento diario con azitromicina por al menos 3 meses, disminuye el número de exacerbaciones respiratorias sin alterar significativamente la flora respiratoria. Este efecto es más evidente en los pacientes infectados por *P. aeruginosa*. Las dosis empleadas son inferiores a la concentración inhibitoria mínima contra este germen, lo cual hace suponer que el efecto antibacteriano no es el responsable y sugiere la presencia de algún otro mecanismo. Un estudio que comparó, *in vitro*, la combinación ciprofloxacina y azitromicina vs ciprofloxacino demostró que la terapia combinada incrementó la erradicación de *P. aeruginosa*, sugiriendo una mayor penetración de la quinolona al biofilm, probablemente favorecida por la acción del macrólido (26).

Aspectos del moco. Los macrólidos inhiben la expresión de genes productores de mucina de las células del epitelio bronquial, disminuyendo por lo tanto, la producción de moco por las células caliciformes. En los pacientes con FQ colonizados por *P. aeruginosa*, los macrólidos disminuyen hasta un 80% la viscosidad

del moco comparado con placebo, probablemente relacionado con la disminución en la producción de alginato. Rubin y colaboradores, compararon la secreción de mucus en pacientes sanos vs. rinitis purulenta; después de 2 semanas de terapia con claritromicina, se observó una disminución de la secreción del mucus en ambos grupos pero en el grupo con rinitis purulenta, disminuyó también la viscosidad.

Este mecanismo con efecto benéfico de la claritromicina que se ha evidenciado en la disminución de producción de moco y a su vez en la consistencia del esputo en pacientes con panbronquiolitis difusa, bronquitis crónica o bronquiectasias. En un estudio realizado por Tagaya el tratamiento con claritromicina a bajas dosis (200 mg) dos veces al día, comparado con amoxicilina 500 mg cada 12 horas y con cefaclor 250 mg dos veces al día mostró una evidencia a favor de claritromicina en pacientes con bronquitis crónica y bronquiectasias (27).

Broncoconstricción. Los macrólidos disminuyen la expresión de endotelina-1, un potente vasoconstrictor y broncoconstrictor natural. Un estudio *in vitro* demostró que la administración de eritromicina inhibe la contracción de las células musculares lisas del epitelio bronquial humano en respuesta al estímulo eléctrico. Esta acción la ejercería probablemente al inhibir la respuesta colinérgica, ya que la administración de acetilcolina bloquea este efecto biológico.

La función antimicrobiana de los macrólidos viene acompañada de una variedad de efectos a nivel de mediación de respuesta inflamatoria e inmunomoduladora, todo esto en el contexto de ser reguladores de factores de transcripción nucleares, ser moduladores de la expresión de genes de mediadores inflamatorios y a nivel blanco específicos a nivel celular.

Son diversos los estudios y diferentes las patologías estudiadas para evidenciar el beneficio de los macrólidos, entre ellos la claritromicina, como mediador de la respuesta inflamatoria y atenuador de la respuesta inmunomoduladora a nivel celular, sin embargo aunque no existe en la actualidad un nivel de evidencia claro sobre un uso con fines diferentes a su actividad antimicrobiana, los estudios son convincentes en cuanto a sus propiedades en ciertas patologías como la panbronquiolitis difusa, sinusitis

bacteriana crónica, asma, bronquitis crónica y en algunos casos de exacerbaciones de EPOC; sin embargo faltarían más estudios de controlados y aleatorizados con un tamaño de muestra mayor para concluir un nivel de evidencia definitivo para su uso como mediador antiinflamatorio e inmunomodulador.

Los estudios en enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), han mostrado diversos resultados y diferencias con respecto al uso de claritromicina y las variables medidas en los estudios.

Benerjee y colaboradores no encontraron diferencias en las variables medidas posterior al tratamiento con claritromicina por 3 meses, dos veces al día, en pacientes con EPOC moderado a severo. Las principales variables tomadas fueron inflamación de la vía aérea, colonización bacteriana, función pulmonar medida por espirometría, tolerancia al ejercicio (28).

Hallazgos diferentes se encontraron en el estudio desarrollado por Nixon y colaboradores, donde utilizando las mismas dosis de claritromicina pero con duración de dos semanas y en pacientes con exacerbación aguda de EPOC, sí encontraron diferencias significativas en la espirometría pre y post tratamiento en 25 pacientes estudiados (29).

La mayor parte del beneficio de este tipo de medicamentos se ha notado en otro tipo de enfermedades como la panbronquiolitis difusa. De etiología desconocida y de alta incidencia en Japón, los diversos estudios realizados demostraron un incremento importante en la tasa de supervivencia a los 10 años en pacientes tratados con macrólidos, pasando de una tasa de supervivencia de 26% a los 5 años a una total de 94% a los 10 años con el tratamiento, además de documentarse una evidente mejoría en la calidad de vida de los pacientes al disminuirse la cantidad de exacerbaciones atribuido a cambios en la colonización bacteriana, además de un efecto antiinflamatorio. Estos efectos parecen estar relacionados con la disminución de citocinas inflamatorias en el lavado bronco alveolar de estos pacientes, así como una notable disminución del conteo total de neutrófilos en estos pacientes (29,30).

Bronquiectasias. Un estudio doble ciego que evaluó a 21 adultos con bronquiectasias no asociadas a FQ, demostró que el uso de macrólidos a dosis bajas por 8 semanas produjo un incremento del VEF1 y CVF ~15%, y una disminución del volumen de esputo en 24 horas, pero no existió un paralelismo en la mejoría de gérmenes en el esputo, recuento de leucocitos, IL-1 alfa, IL-8, TNFA o leucotrieno B4. En niños, sólo hay un estudio reportado que no encontró diferencias en las pruebas de función pulmonar en el seguimiento de pacientes tratados con macrólidos por 12 semanas, en donde se observó una disminución de la hiperreactividad bronquial (HRB) y mejoramiento en la viscosidad del moco en el grupo tratado. Estos estudios no excluyen el potencial efecto antibacteriano de estos antibióticos, aunque las dosis subterapéuticas sugieren un mecanismo alternativo. Muchos de los estudios que incluyen sujetos con FQ colonizados por

P. aeruginosa tienen bronquiectasias, por lo que es difícil independizar el responsable de uno de los dos componentes inflamatorios. Existen razones válidas para ensayar algún esquema a dosis bajas por períodos largos en aquellos sujetos con capacidad de realizar pruebas de función pulmonar, que permita monitorizar la respuesta y establecer un seguimiento, o en su defecto, aquellos que fracasan a terapias convencionales. Algunos consensos europeos, recomiendan ensayar DNasa nebulizada por dos meses, en los pacientes que fracasan a un ensayo con macrólidos (30-33).

Como conclusiones podemos ver que al comparar ambos protocolos de manejo, se logró evidenciar que ambas terapéuticas tuvieron una eficacia similar, caracterizada por la resolución de cuadro neumónico. Como se pudo observar, existe diferencia en costos al comparar ambos protocolos, lo que se ve reflejado no solamente en la optimización del gasto institucional si es aplicado masivamente, sino en la disminución de las complicaciones asociadas a la hospitalización, y a la reducción de costos indirectos como, por ejemplo, los relacionados con el ausentismo laboral por la enfermedad y su hospitalización.

Aunque la evidencia es escasa, algunos autores recomiendan mantener la antibiótico terapia IV en la NAC durante 7 días como promedio óptimo. Sin embargo, consideremos que la hospitalización breve con posterior terapia switch tendría impacto farmacoeconómico y social.

Un acortamiento del tratamiento antibiótico intrahospitalario probablemente no va a comprometer la evolución del paciente y sí va a permitir agilizar el proceso de alta hospitalaria y reducir costes asistenciales.

En fin, por todo lo anteriormente descrito, la excelente farmacocinética que manejan, su actividad microbiológica y su seguridad conocida convierte a los macrólidos en una óptima terapia de infecciones en el medio ambulatorio, pacientes con inmunodepresión, ciertas infecciones oportunistas, además de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requirieron hospitalización en salas generales o en combinación con otros antibióticos para UCI de acuerdo a todos los soportes dados por los diferentes consensos revisados.

REFERENCIAS

1. Jackson ML, Neuzil KM, Thompson WW, et al. The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1642-50
2. Comité Nacional de Neumonía Adquirida en la Comunidad. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en comunidad en adultos. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15/ supl 3): S1 – S42

3. Robledo J, Sierra P, Bedoya F, Londoño A, Porras A, Lujan M, Correa N, et al. Neuomina adquirida en la comunidad en adultos: Un estudio etiológico prospectivo con énfasis en el diagnóstico. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 7-14.
4. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
5. ATS Borrad Directors. Guideline For Management of Adults with Community accquired Pneumonie. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54
6. Robledo J, Sierra P, Bedoya F, Londoño A, Porras A, Lujan M, Correa N, Mejia G, Realte T y Trujillo H. Neuomina adquirida en la comunidad en adultos: Un estudio etiológico prospectivo con énfasis en el diagnóstico. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15: 7-14.
7. Morales GA, Rodriguez MM, Cepeda O, Contreras RD, Neumonía adquirida en la comunidad. Descripción del perfil de 81 casos hospitalizados durante un periodo de 19 meses en un hospital general de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 9 (A): 228.
8. Chaparro C, Ortega H, Torres CA, Giraldo H. Neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Colomb Neumol* 1989; 1: 19-24
9. Giraldo H, Dueñas R. Neumonias en la clínica Shaio de Bogotá. *Rev Colomb Neumol* 1997; 1993 5: 171.
10. Kelley MA, Weber DJ, Gilligan P, Cohen MS. Breakthrough pneumococcal bacteremia in patients being treated with azithromycin and clarithromycin. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1008-11.
11. Mundy LM, Oldach D, Awaerter PG et al. Implications for macrolide treatment in community acquired pneumonia. The Hopkins CAP Team. *Chest* 1998; 113: 1201 -6.
12. Musher DM, Dowell ME, Shortridge VD, et al. Emergence of macrolide resistance during treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002; 346: 630-1.
13. IDSA/ATS Guidelines for CAP in Adults • *CID* 2007;44 (Suppl 2) S27.
14. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, et al. Management of community- acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. *Arch Intern Med* 2000; 160:1399-408.
15. Metlay JP. Antibacterial drug resistance: implications for the treatment of patients with community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:777-90.
16. Quenzer RW, Pettit KG, Arnold RJ, Kaniecki DJ. Pharmacoeconomic analysis of selected antibiotics in lower respiratory tract infection. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1027-36.
17. BMJ, doi:10.1136/bmj.38993.560984.BE (published 7 November 2006).
18. Skerrett S. (1999). Diagnostic testing for community acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 20:531-48.
19. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. American Thoracic Society, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 163. pp 1730-1754, March 9, 2001.
20. Rubin B, Henke M: Immunomodulatory activity and effectiveness of macrolides in chronic airway disease. *Chest* 2004; 125: 70-8. Saiman L: The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.
21. Labro Mt. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential? *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (suppke): 37-46.
22. Kawasaki S, Takizawa H, Takayuky o, et al. Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1499-1502
23. Tamaoki J, Takeyama K, Yamawaki I, et al. Lipopolysaccharide induced goblet cell hypersecretion in the guinea pig trachea: inhibition by macrolides. *Am J Physiol* 1997; 272: L15 – L 19
24. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Clarithromycin inhibits NF – kB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2001; 45: 44-47.
25. Tamaoki J, Kondo M, Kohri K, et al Macrolide antibiotics Project against immune complex induced lung injury in rats: role of nitric oxide from alveolar macrophages. *J Immunol* 1999; 163: 2909-2915
26. Bragonzi A, Worlitzsch D, Pier GB, et al: Nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* Expresses Alginate in the Lungs of Patients with Cystic Fibrosis and in a Mouse Model. *J Infect Dis* 2005; 192: 410-9
27. Tagaya E, Tamaoki J, Kondo M, et al. Effect of a short course of clarithromycin therapy on sputum production in patients with chronic airway hypersecretion. *Chest* 2002; 122: 213-218.
28. Banerjee D, Hussain S, Khair O, et al. The effects of oral clarithromycin on airway inflammation in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) : a double blind randomized controlled estudy . *Eur Respir J* 2001; 18: 338s.
29. Nixon LS, Boorman J, Papagiannis AJ, et al. The effect of the length of antibiotic treatment on inflammatory markers in chronic obstructive pulmonary disease abstract. www.abstracts-online.com/abstracts/ATSALL. Accessed January 12 2004.
30. Ratjen F, Paul K, van Koningsbruggen S, Breitenstein S, Rietschel E, Nikolaizik W: DNA concentrations in BAL fluid of cystic fibrosis patients with early lung disease: influence of treatment with dornase alpha. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39: 1-4
31. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, et al. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am j Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1829 – 19832.
32. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliteras complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25: 490-3.
33. Saiman L. The use of macrolide antibiotic in patients with FQ. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10: 515-23.