



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evidencia que promueve **Confianza**

Efectividad y seguridad de levofloxacin y moxifloxacin, como monoterapia ambulatoria para neumonía asociada a la comunidad en adultos

Noviembre de 2013

Reporte No. 27

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	3
Fuentes de financiación	3
Conflicto de intereses	3
1. Antecedentes	4
1.1 Descripción de la condición de salud de interés	4
1.2 Descripción de las tecnologías	5
2. Evaluación de efectividad y seguridad	9
2.1 Pregunta de evaluación	9
2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia	9
2.2.1. Población	9
2.2.2. Tecnologías de interés	9
2.2.3. Comparadores	10
2.2.4. Desenlaces	10
2.2.5. Tipo de estudios	10
2.2.6. Criterios de exclusión	10
2.3. Metodología	10
2.3.2. Búsqueda de literatura	10
2.3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas	11
2.3.2.2. Otros métodos de búsqueda	11
2.3.3. Tamización de referencias y selección de estudios	11
2.3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia	12
2.3.5. Extracción de datos	12
2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia	12
2.4. Resultados	13
Cuadro 1. Calidad y síntesis de la evidencia (sistema GRADE)	14
3. Discusión	15
4. Conclusiones	15
Referencias bibliográficas	16
Anexos	18
Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas	18
Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia	21
Anexo 3. Listado de estudios incluidos	22
Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión	23
Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR)	25
Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación	27

Grupo desarrollador e involucrados

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.
Fredy Eberto Lizarazo Lozano (EP)
Egdda Patricia Vanegas (EV)

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social.

Conflicto de intereses

Los miembros del grupo desarrollador declararon los posibles conflictos de interés, siguiendo las recomendaciones de la Guía Metodológica para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica de Colciencias y Ministerio de Salud y Protección Social. Ante un posible conflicto de interés invalidante de un miembro, este fue excluido de la discusión y de la recomendación relacionada con cada tecnología, por lo que se asume que el proceso de evaluación de cada tecnología y la construcción de cada recomendación, fueron desarrolladas de forma transparente e imparcial.

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés

La Neumonía Asociada a la Comunidad (NAC), es una enfermedad resultante de la inflamación del parénquima pulmonar generada por un agente infeccioso fuera del ambiente hospitalario (1).

El cuadro clínico se caracteriza por tos, fiebre y signos de consolidación al examen físico, pero puede ser muy variable y mostrar otros síntomas locales como disnea, dolor torácico, expectoración, taquipnea, o generales como fiebre, escalofríos confusión y taquicardia (2).

La neumonía fue descrita en la antigua Grecia como “Peripleunomiacon” y a través de los siglos no ha cambiado mucho su narración clínica pues Willis en 1964 la describía como fiebre, tos y dificultad para respirar (3). Se presenta un amplio espectro de agentes etiológicos, de los cuales el más frecuente es el *Streptococcus pneumoniae*, seguido de bacilos gran negativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que ha tomado mayor importancia en los últimos años, también se debe considerar *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* que son más frecuentes en pacientes con patologías como bronquiectasias (1).

La NAC continúa siendo una de las enfermedades infecciosas más frecuentes de consulta, con una alta tasa de hospitalización y mortalidad en los pacientes severos, a pesar de la disponibilidad de nuevos antibióticos y mejoras en los accesos a los servicios de salud(4). Su incidencia es variable y está relacionada con la edad, presencia de comorbilidades y algunos factores de riesgo como tabaquismo o abuso de alcohol, su presencia es mayor en menores de 5 años, mayores de 65 años y en personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca, renal crónica, diabetes mellitus, enfermedades hepáticas y neurológicas (4-6).

Se han reportado tasas de incidencia que oscilan entre 1 a 11 por 1.000 habitantes, la NAC representa del 5 al 12% de las infecciones del tracto respiratorio inferior y entre el 20 y 42% de los casos requieren hospitalización, de estos entre el 10 y el 30% requieren ingreso a unidad de cuidados intensivos (4-7).

En Colombia la NAC es la sexta causa de muerte, y la primera por una infección (8). Es responsable del 4% de los egresos hospitalarios y de más de 70.000 egresos anuales en todos los grupos de edad. La tasa de mortalidad por la NAC es de 13 por 100.000 habitantes en la población general (8, 9). En los estudios realizados en nuestro país, la mortalidad general por NAC es de 9,5% en los pacientes que requieren hospitalización; sin embargo, cuando se analiza la mortalidad en algunos grupos especiales, esta cifra es variable: por neumococo, 3%; por gérmenes atípicos, 11,5%; en mayores de 65 años, 19%, y neumonía grave, 33% (9).

El diagnóstico de NAC requiere que se presenten ciertos criterios como síntomas o signos de infección respiratoria aguda baja, algún signo de consolidación en el examen de tórax (10), así como síntomas o signos generales o sistémicos y hallazgos en la radiografía de tórax de al menos infiltrados alveolares o intersticiales segmentarios o infiltrados en uno o más lóbulos y que no estaban presentes previamente (5).

Existen distintas clasificaciones de severidad para los pacientes con NAC que ayudan a enfocar el manejo del paciente, desde la toma de paraclínicos como por ejemplo hemograma, BUN, creatinina, glicemia, oximetría, baciloscopia y cultivo de esputo, entre muchos otros para estudiar comorbilidades, identificación etiológica y si el paciente lo amerita otros estudios para evaluar disfunción orgánica (5, 6, 10, 11).

El tratamiento de la NAC debe considerar medidas generales tanto en el paciente ambulatorio como en el ámbito hospitalario, tendientes a controlar enfermedades de base y mantener un estabilidad hemodinámica, además el tratamiento antibiótico es empírico, basado en la clasificación del paciente; teniendo en cuenta que es una enfermedad infecciosa el tratamiento etiopatogénico es fundamental y se modifica con base en la identificación del agente etiológico (2, 4, 12).

En el tratamiento antibiótico se han evaluado múltiples intervenciones con el fin de promover su uso adecuado, con estudios que han logrado establecer ciclos de administración y optimizar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos con el fin de disminuir la duración del tratamiento antimicrobiano (13).

Las llamadas “quinolonas respiratorias” (gatifloxacina, gemifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, sparfloxacina y trovafloxacina), se convirtieron en una opción adecuada para el tratamiento de la NAC, dado que son igualmente activas contra *S. pneumoniae* resistente y sensible a la penicilina, algunas de estas ya no son comercializadas (13, 14). Se mencionan en diferentes guías y artículos; sus índices de resistencia para *S. pneumoniae* permanecen por debajo del 5% en el mundo (incluyendo Latinoamérica) (15). Sin embargo, varias publicaciones, incluso informes publicados en Latinoamérica, reportan un preocupante aumento en las concentraciones inhibitorias mínimas de las fluoroquinolonas contra *S. pneumoniae* (15-18).

1.2 Descripción de las tecnologías

Moxifloxacina y levofloxacina son fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas que actúan inhibiendo la ADN-girasa, enzima que interviene en el plegamiento de la doble hélice de ADN y es fundamental para la estructura tridimensional del material genético, ejerciendo su acción a nivel intracelular. Su actividad depende fundamentalmente de dos factores, como son la capacidad de atravesar la barrera citoplásmica y la afinidad por las ADN-girasas de las bacterias (19).

Levofloxacin y moxifloxacin son quinolonas del grupo de la fluoroquinolonas, la siguiente es la descripción de este grupo:

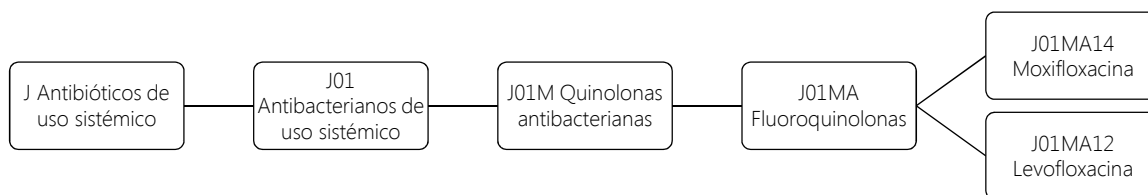


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system) para las tecnologías de interés.

Fuente: INVIMA (13) y WHO (14).

Al consultar la base de registros sanitarios de INVIMA, se encontraron 31 registros de levofloxacin, 23 vigentes 7 vencidos y 1 cancelado. En el Anexo 1 se consolida esta información.

Levofloxacin

Es considerada una fluoroquinolona de tercera generación. Tiene cobertura para gérmenes gram (+), gran (-) y otros atípicos. La Levofloxacin presenta un amplio espectro antibacteriano, que incluye cepas productoras de betalactamasa, de aerobios grampositivos: *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (incluyendo *S. pneumoniae* penicilino-resistente), *Streptococcus pyogenes*, cepas de aerobios gramnegativos: *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus mirabilis* y *Pseudomonas aeruginosa*. También es activa contra *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, pero no, contra *Treponema pallidum*. Se puede presentar resistencia cruzada con otras quinolonas, pero algunas bacterias resistentes, pueden ser sensibles a la levofloxacin.

En niños es muy limitada la información sobre dosificación, se recomienda: 6 meses a 5 años: 10 mg/kg/dosis cada 12 hs; mayores de 5 años: 10 mg/kg/dosis cada 24 hs. Adultos: 500 mg cada 24 hs; infecciones graves: 750 mg cada 24 h.

Entre las precauciones y advertencias se conoce: hipersensibilidad conocida a moxifloxacin u otras quinolonas, embarazo y lactancia y niños menores de 18 años (22).

Al igual que otras quinolonas y macrólidos, ha demostrado prolongar el intervalo QTc. Aunque el grado de esta prolongación del QTc es pequeño, (debe evitarse en pacientes con síndromes

congénitos o adquiridos de prolongación del QTc y en pacientes con hipocalcemia o bajo medicación concomitante conocida de prolongar el intervalo QTc (antiarrítmicos de clases Ia y III); en el caso de valorar riesgo-beneficio, la responsabilidad en la decisión será médica y deberá utilizarse con precaución.

En casos muy poco frecuentes (<0.01%), particularmente en pacientes con graves trastornos poliarritmicos subyacentes, se han descrito taquiarritmias ventriculares, incluyendo torsades des pointes y paro cardíaco.

Debe utilizarse con precaución en pacientes con condiciones proarrítmicas, como bradicardia significativa o isquemia miocárdica aguda.

La magnitud de la prolongación del QTc puede aumentar con concentraciones mayores del fármaco.

Algunas quinolonas han registrado casos de fototoxicidad. Debe advertirse a los pacientes que se encuentren en tratamiento con quinolonas, el evitar exposiciones prolongadas a rayos (ultravioleta) o a la luz solar.

Puede ocurrir inflamación y ruptura tendinosa durante el tratamiento basado en quinolonas, particularmente en pacientes adultos mayores y en aquellos que reciben corticosteroides en forma concomitante. Al primer signo de dolor o inflamación, los pacientes deben discontinuar el tratamiento y poner en reposo el(los) miembro(s) afectado(s). No se han reportado rupturas tendinosas durante o después de los estudios clínicos con moxifloxacina.

En pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) no se recomienda el uso de fluoroquinolonas.

Se sabe que las quinolonas pueden provocar crisis convulsivas, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con alteraciones del SNC que puedan predisponer a crisis convulsivas o disminuir el umbral convulsivo.

Se ha reportado colitis pseudomembranosa con el uso de antimicrobianos de amplio espectro; por lo tanto, es importante considerar este diagnóstico en pacientes que desarrollen diarrea severa durante o después del uso de antibióticos.

Las reacciones anafilácticas en muy raras situaciones pueden progresar hacia estado de choque que amenace la vida, aún después de la primera administración; en estos casos, debe discontinuarse, requiriéndose de tratamiento médico para el estado de choque.

No se ha establecido la seguridad del uso en embarazo y lactancia, por lo que su uso está contraindicado.

Moxifloxacin

Es un agente antibacteriano de la clase de las fluoroquinolonas, de amplio espectro y acción bactericida. Moxifloxacin posee actividad *in vitro* frente a una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos, anaerobios, bacilos ácido alcohol resistentes y bacterias atípicas como *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Legionella*.

Moxifloxacin es eficaz frente a bacterias resistentes a b-lactámicos y macrólidos y, en estudios en animales infectados, ha demostrado tener una alta actividad antimicrobiana *in vivo*. El moxifloxacin ha demostrado su actividad frente a la mayoría de las cepas de los siguientes microorganismos, tanto *in vitro* como en infecciones clínicas:

Microorganismos grampositivos: *Staphylococcus aureus* (incluidas cepas sensibles a meticilina), *Streptococcus pneumoniae* (incluidas cepas resistentes a penicilina y macrólidos) y *Streptococcus pyogenes* (grupo A).

Microorganismos gramnegativos: *Haemophilus influenzae* (incluidas cepas b-lactamasa negativas y positivas), *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* (incluidas cepas b-lactamasa negativas y positivas), *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*.

Con microorganismos atípicos: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella pneumophila*.

En cuanto a la dosificación, en adultos mayores de 18 años de edad, la dosis recomendada es de 400 mg por vía oral durante 10 días. En niños no se recomienda su uso.

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de levofloxacin y moxifloxacin como monoterapia, comparadas con la combinación amoxicilina/ácido clavulánico y doxiciclina, para el tratamiento ambulatorio de la NAC en adultos con comorbilidades, o con alergia o intolerancia a los betalactámicos?

P	Adultos con neumonía asociada a la comunidad y comorbilidades, o con alergia o intolerancia a los betalactámicos
I	Levofloxacin y moxifloxacin
C	Amoxicilina/ácido clavulánico mas doxiciclina
O	<ul style="list-style-type: none"> Curación clínica Eventos adversos Recaída Hospitalización Mortalidad

P: población; I: tecnología de interés; C: comparación; O: desenlaces.

La pregunta de evaluación fue refinada y validada con base en: autorización de mercadeo de las tecnologías para la indicación de interés (registro sanitario INVIMA), listado de medicamentos vitales no disponibles, cobertura de las tecnologías en el Plan Obligatorio de Salud (POS) (Acuerdo 029 de 2011), revisión de grupos terapéuticos (clasificación ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system), recomendaciones de guías de práctica clínica actualizadas, disponibilidad de evidencia sobre efectividad y seguridad (reportes de evaluación de tecnologías y revisiones sistemáticas de la literatura), uso de las tecnologías (listas nacionales de recobro, estadísticas de prescripción, etc) y estudios de carga de enfermedad.

2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Población

Adultos con neumonía asociada a la comunidad y comorbilidades, o con alergia o intolerancia a los betalactámicos.

2.2.2. Tecnologías de interés

Levofloxacin y moxifloxacin.

2.2.3. Comparadores

Combinación amoxicilina/ácido clavulánico más doxiciclina

2.2.4. Desenlaces

- Curación clínica
- Eventos adversos
- Recaída
- Hospitalización
- Mortalidad

2.2.5. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorizados.

2.2.6. Criterios de exclusión

Revisiones sistemáticas publicadas en idiomas diferentes al inglés y español.

Esta decisión se tomó considerando que este tipo de estudios son el diseño más adecuado para determinar la efectividad de las intervenciones en salud, pues minimizan los sesgos y reducen los efectos encontrados por azar. Para determinar si el estudio correspondía a una revisión sistemática, se emplearon los criterios propuestos en el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (23).

2.3. Metodología

2.3.2. Búsqueda de literatura

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas, con el objetivo de identificar evidencia científica relevante en relación con la pregunta de investigación. El proceso de búsqueda se documentó y reportó para garantizar su reproducibilidad y transparencia (Anexo 1). Las búsquedas fueron llevadas a cabo por personal entrenado. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados en revisiones sistemáticas de la literatura (19).

2.3.2.1. Búsqueda en bases de datos electrónicas

De acuerdo con el diseño definido en los criterios de elegibilidad, se seleccionaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- MEDLINE(plataforma Ovid)
- MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations(plataforma Ovid)
- MEDLINE Daily Update(plataforma Ovid)
- EMBASE.com
- The Cochrane Library (plataforma Wiley)

Inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de la pregunta en formato PICO. Este listado de términos se validó mediante una consulta con expertos temáticos.

Las estrategias de búsqueda se diseñaron empleando vocabulario controlado (Medical Subject Headings MeSH <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh> y Emtree) y vocabulario no controlado (lenguaje libre), incluyendo sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. Las estrategias se complementaron con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad, operadores booleanos y filtros metodológicos de alta sensibilidad.

Las búsquedas se realizaron explotando el vocabulario controlado (incluyendo la búsqueda de referencias que contienen sub-términos relacionados de acuerdo con el tesoro de cada base de datos consultada), sin restricción de idioma, pero con restricción en fecha de publicación desde el año 2007 hasta 2013.

Las estrategias de búsqueda y sus resultados se almacenaron en formato electrónico y se establecieron auto alertas para actualización periódica de los resultados.

2.3.2.2. Otros métodos de búsqueda

Se contactó a los productores y comercializadores de las tecnologías evaluadas y de sus comparadores, indagando sobre la disponibilidad de estudios publicados y no publicados que se ajustaran a los criterios de elegibilidad definidos para la evaluación.

2.3.3. Tamización de referencias y selección de estudios

Inicialmente se combinaron los resultados de la búsqueda en bases de datos electrónicas y de la búsqueda mediante otros métodos, y se realizó una remoción de duplicados utilizando el programa EndNote X6®.

Las referencias fueron tamizadas por dos revisores (AP/LC) de manera independiente, revisando los títulos y resúmenes en Excel®.

En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad se revisó el texto completo para orientar la decisión. Los desacuerdos entre los pares revisores fueron resueltos por consenso y cuando fue necesario un tercer revisor fue consultado (LP).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas se realizó la selección de estudios, para esto, un evaluador (AP) verificó nuevamente los criterios de elegibilidad mediante la revisión de cada referencia en texto completo.

En los Anexo 2, 3 y 4 se detallan el proceso descrito previamente junto con los resultados de cada paso.

2.3.4. Evaluación de la calidad de la evidencia

La calidad global de las revisiones sistemáticas fue evaluada por un experto metodólogo (AP), de acuerdo con los criterios de la herramienta AMSTAR (Anexo 5).

2.3.5. Extracción de datos

La información básica de los estudios incluidos fue extraída por un revisor (AP), aplicando un formato estándar diseñado en Word® (Anexo 6). Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, los datos fueron extraídos del reporte con fecha de publicación más reciente.

2.3.6. Métodos de síntesis de la evidencia

Los hallazgos de efectividad y seguridad fueron extraídos de los estudios con mejor calidad metodológica, buscando obtener información para todas las comparaciones y desenlaces de interés.

Para la síntesis de evidencia se usó el meta análisis de Yuan 2012 (24).

La calidad para el cuerpo de la evidencia se determinó con la metodología Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (5) para cada uno de los desenlaces. El sistema GRADE, permite realizar una calificación de la evidencia, considerando 5 criterios: 1) riesgo de sesgo, 2) imprecisión, 3) inconsistencia, 4) comparación indirecta y 5) sesgo de publicación. Resultado de este proceso cuatro categorías de calidad de la evidencia: alta, moderada, baja o muy baja. Esta evaluación se presenta en una tabla de evidencia GRADE que incluyó medidas del efecto relativas y absolutas, junto con su respectiva medida de precisión (intervalos de confianza o error estándar).

2.4. Resultados

Los resultados de este reporte están basados en 1 estudio de baja calidad: Yuan 2012 (24).

Efectividad

Al analizar la moxifloxacina en adultos y el desenlace de tasa de curación no hubo diferencias estadísticamente significativas con amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico (N = 2852, OR: 1.12, IC 95%: 0.91, 1.36) (calidad de la evidencia para estos desenlaces, moderada). En cuanto a mortalidad, las tasas fueron similares en los dos grupos y no se evidenció diferencia estadísticamente significativa (N = 3466, OR: 1.03, IC 95%: 0.63, 1.68) entre los distintos grupos (24).

Seguridad

Los principales eventos adversos reportados fueron náuseas, vómito y diarrea generados por moxifloxacina pero en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico, no existe diferencia estadísticamente significativa (N = 3684, OR: 1.01, IC 95%: 0.88, 1.15) (24).

Cuadro 1.Calidad y síntesis de la evidencia (sistema GRADE).

Comparación: moxifloxacina versus amoxicilina/ácido clavulánico												
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
							No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Intervención	Comparador	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): curación clínica												
Yuan X. (1 estudio)	meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados		SI	NO	NO		1266/1415 (89%)	1269/1437 (88%)	1.12 [0.91, 1.36]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): mortalidad												
Yuan X. (1 estudio)	meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados		SI	NO	NO		57/1716 (3%)	60/1750 (3%)	1.03 [0.63, 1.68]		++ Baja	
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): eventos adversos												
Yuan X. (1 estudio)	meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados		SI	NO	NO		556/1033 (54%)	580/1036 (56%)	1.01 [0.88, 1.15]		++ Baja	

IC: intervalo de confianza.

⊕⊕⊕⊕ Alta: es poco probable que otras investigaciones cambien nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto.

⊕⊕⊕ Moderada: es posible que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y que puedan cambiar el cálculo aproximado.

⊕⊕ Baja: es muy probable que otras investigaciones tengan un impacto importante en nuestra confianza en el cálculo aproximado del efecto y es probable que cambien el cálculo aproximado.

⊕ Muy baja: no estamos muy seguros sobre el cálculo aproximado.

3. Discusión

De acuerdo a los hallazgos del meta análisis seleccionado para esta evaluación, se evidencia que la moxifloxacina es igualmente efectiva en cuanto a tasas de curación y mortalidad, en pacientes con NAC, con una medida de efecto, OR, comparado con amoxicilina/ácido clavulánico, dado por una tasa de curación similar y una mortalidad que no mostraron una diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados se obtienen con una evidencia de calidad baja, evaluada a través de la metodología GRADE.

El metanálisis, presentó pruebas de que moxifloxacina era comparable a otros regímenes antimicrobianos recomendados específicamente los betalactámicos para el tratamiento de la NAC, sin embargo, dado que los dos análisis no muestran diferencias estadísticamente significativas, son necesarios más ensayos clínicos aleatorizados para apoyar esta hipótesis.

La principal limitación de este reporte fue no encontrar estudios que compararan directamente la levofloxacina con betalactámicos ni con la doxiciclina, en este último caso no se encontraron estudios que permitan comparar la doxiciclina con la levofloxacina o moxifloxacina, lo anterior asociado a que muy pocos de los estudios incluidos en el metanálisis reportaban eventos adversos que puede influenciar los resultados y la baja calidad del estudio pueden generar sesgos en la evaluación de los resultados, y muestra la necesidad de más ensayos clínicos aleatorizados que permitan construir una revisión sistemática adecuada.

4. Conclusiones

Moxifloxacina en comparación con amoxicilina/ácido clavulánico es igualmente efectiva en cuanto a tasas de curación, eventos adversos y mortalidad, en pacientes con NAC. No se encontró evidencia de comparación de levofloxacina o moxifloxacina con la doxiciclina.

Referencias bibliográficas

1. Mandell LA WR, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File TM Jr, Musher Dm, Niederman MS, Torres A, Whitney CG. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines of management community acquired pneumonia in adults Clin Infect Dis. 2007 marzo 2007;44:27-72.
2. Menéndez R TA, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F, Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Neumonía Adquirida en la Comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía del Tórax (SEPAR. Arch Bronconeumol. 2010 Octubre 2010;46:543-58.
3. AF. A. Neumonía adquirida en la Comunidad Diagnóstico y tratamiento ambulatorio. 1998.
4. Lim WS BS, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. 2009 Octubre 2009;64:1-55. English.
5. Niederman MS ML, Anzueto A, Bass JB, Broughton WA, Campbell GD, et al; . American Thoracic Society. 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 Junio 2001;163:1730-54.
6. Committee BTSSoC. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. . Thorax. 2001 diciembre 2001;56:1-64.
7. Isturiz R LC, Ramírez J. Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America. Int J Infect Dis. 2010 14 octubre 2010;852-6.
8. Antioquia. DSdSd. Estadísticas, diez primeras causas de morbilidad y mortalidad por hospitalización y consulta Medellín, Colombia: Dirección Seccional de Salud de Antioquia. ; 2012 [cited 2012 Julio 2012]. Available from: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/morbilidad>.
9. Comité Nacional Conjunto de NAC (Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax ACdI, Asociación Colombiana de Medicina Interna). Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos. Infectio Asociación colombiana de Infectología 2013 11 marzo 2013;17:1-38.
10. Fàbregas N ES, Torres A, El-Ebiary M, Ramírez J, De La Bellacasa JP, et al. . Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. Thorax. 1999 Octubre 1999;54:867-73.
11. Syrjälä H BM, Suramo I, Ojala A, Lähde S. . High-resolution computed tomography for the diagnosis of communityacquired pneumonia. Clin Infect Dis. 1998 Agosto 1998;27:358-63.
12. Houck PM BD, Nsa W, Ma A, Bartlett JG. . Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia. . arch Intern Med. 2004 Marzo 2004;164:637-44.
13. Dellit TH OR, McGowan JE Jr, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America. 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 Enero 2007;44:159-77.
14. Mandell LA MT, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. 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 Agosto 2000;31:383-421.
 15. Wise R BN, Gill M, Fraise A. . Streptococcus pneumonia resistance to fluoroquinolones. Lancet. 1996 Diciembre 1996;348:1660.
 16. Ho PL QT, Tsang DN, Ng TK, Chow KH, Seto WH. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strains of Streptococcus pneumoniae in Hong Kong. . Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:1310-3.
 17. Goldsmith CE MJ, Murphy C, Ambler JE. . Increased incidence of ciprofloxacin resistance in penicillin-resistant pneumococci in Northern Ireland. J Antimicrob Chemother. 1998 Marzo 1998;41:420-1.
 18. Chen DK MA, De Azavedo JC, Low DE. . Decreased susceptibility of Streptococcus pneumoniae to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. . N Engl J Med 1999;341:233-9.
 19. Sanitarios. AEdmyp. AEPM. <http://www.actavis.es/NR/rdonlyres/566ABF24-1CBE-452C-9A9B-2F1F96257F6F/4654/finasterida5mg.pdf.2006> [cited 2013].
 20. Health. W-NIOP. ATC/DDD Index 2013.: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/2012 [cited 2013 12 NOVIEMBRE]. Available from: : http://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
 21. INVIMA http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.2013 [cited 2013 2013 Noviembre 10].
 22. INVIMA. INVIMA. [Online]. 2013 2013 Noviembre 10. Epub 2013 Noviembre 10.
 23. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.
 24. Yuan X LB, Wang R, Liu YN, Sun CG, Cai Y, Yu XH, Bai N, Zhao TM, Cui JC, Chen LA. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of Chemotherapy. 2012;24:257-67.

Anexos

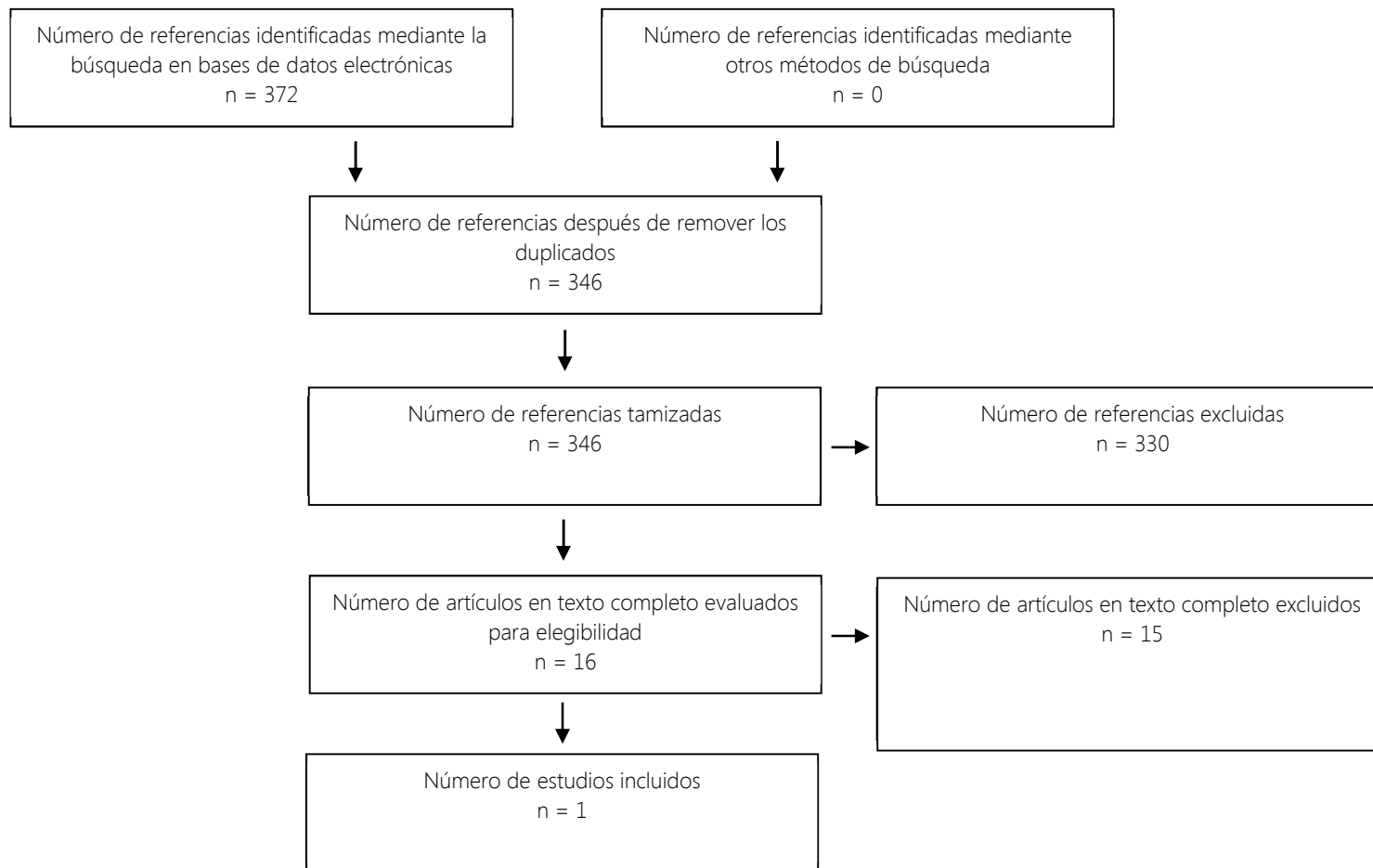
Anexo 1. Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.

Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> MEDLINE MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/10/2013
Fecha de actualización(auto alerta)	21/10/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	sin restricción
Otros límites	Systematic reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> exp Pneumonia/ (1394) pneumoni\$.tw. (194) exp Pneumonia, Bacterial/ (330) exp Amoxicillin/ (75) exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ (6) exp Doxycycline/ (167) exp Levofloxacin/ (88) exp Macrolides/ (1424) exp Moxifloxacin/ (21) #1 and #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 (273)
# de referencias identificadas	273
# de referencias sin duplicados	265

Reporte de búsqueda electrónica 2	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE.com
Fecha de búsqueda	03/10/2013
Fecha de actualización (auto alerta)	21/10/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Cochrane Review, Metanálisis, Sistemática Review
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'pneumonia'/exp (181) 2. pneumoni*:ab,ti (28) 3. (lung NEAR/5 inflammat*):ab,ti (32) 4. (pulmon* NEAR/5 inflammat*):ab,ti (193) 5. 'infectious pneumonia'/exp 6. 'bacterial pneumonia'/exp 7. 'community acquired pneumonia'/exp 8. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 9. 'amoxicillin'/exp 10. amox*:ab,ti 11. amoc*:ab,ti 12. 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp 13. 'doxycycline'/exp 14. doxycycline:ab,ti 15. 'levofloxacin'/exp 16. levofloxacin*:ab,ti 17. 'macrolide'/exp 18. macrolide*:ab,ti 19. 'moxifloxacin'/exp 20. moxifloxacin:ab,ti 21. #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 22. #8 AND #42 AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [2010-2014]/py AND [embase]/lim
# de referencias identificadas	61
# de referencias sin duplicados	43

Reporte de búsqueda electrónica 3	
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	The Cochrane Library
Plataforma	Wiley
Fecha de búsqueda	03/10/2013
Fecha de actualización	21/10/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Cochrane reviews and other reviews
Estrategia de búsqueda	<ol style="list-style-type: none"> 1. "pneumonia":ti,ab, (200) 2. "community acquired pneumonia":ti,ab,kw (28) 3. "levofloxacin":ti,ab,kw (7) 4. "moxifloxacin":ti,ab,kw (10) 5. "amoxicillin":ti,ab,kw (18) 6. "clavulanic acid":ti,ab,kw (3) 7. "doxycycline":ti,ab,kw (12) 8. #1 and #2 or #3 or #4 or #5 or #6 (38)
# de referencias identificadas	38
# de referencias sin duplicados	38

Anexo 2. Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.



Anexo 3. Listado de estudios incluidos.

Yuan X, Liang BB, Wang R, Liu YN, Sun CG, Cai Y, Yu XH, Bai N, Zhao TM, Cui JC, Chen LA. Treatment of community-acquired pneumonia with moxifloxacin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Chemotherapy* 2012, vol. 24 N° 5, pág. 257-67. English.

Anexo 4. Listado de estudios excluidos y razones para su exclusión.

Referencia	Razón de exclusión
Das RR, Singh M. Treatment of severe community-acquired pneumonia with oral amoxicillin in under-five children in developing country: a systematic review 2013. Vol.8.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Franzetti F, Antonelli M, Bassetti M, Blasi F, Langer M, Scaglione F, Nicastri E, Lauria FN, Carosi G, Moroni M, Ippolito G. Consensus document on controversial issues for the treatment of hospital-associated pneumonia International Journal of Infectious Diseases 2010. Vol. 14, SUPPL. 4 pag.S55-S65.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Kabra SK, Lodha R, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. CD004874.	Intervención en niños no en adultos
Kaguelidou F, Turner MA, Choonara I, van Anker J, Manzoni P, Alberti C, Langhendries JP, Jacqz-Aigrain E. Randomized controlled trials of antibiotics for neonatal infections: A systematic review. British Journal of Clinical Pharmacology 2013. Vol. 76, pag. 21-29.	Intervención en neonatos no en adultos
Li XM, Wang FC, Yang F, Jin YH. Telithromycin versus clarithromycin for the treatment of community-acquired respiratory tract infections: A meta-analysis of randomized controlled trials Chinese Medical Journal 2013. Vol.126, pag. 2179-2185.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Lodha R, Kabra SK, Pandey RM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children.[Update of Cochrane Database Syst Rev. 2010;(3):CD004874; PMID: 20238334]Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. CD004874.	Intervención en niños no en adultos
Medic G, Karabis A, Borrill J, Worrall J, Bergman G. Efficacy of ceftaroline fosamil and other intravenous antibiotics in the treatment of community-acquired pneumonia (CAP): A network meta-analysis (NMA) Value in Health 2012. Vol.15.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Mulholland S, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children Cochrane Database of Systematic Reviews 2010. CD004875.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Nyasulu P, Murray J, Perovic O, Koornhof H. Antimicrobial Resistance Surveillance among Nosocomial Pathogens in South Africa: Systematic Review of Published Literature Journal of Experimental and Clinical Medicine 2012. Vol.4.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Punpanich W, Groome M, Muhe L, Qazi SA, Madhi SA. Antibiotic and systemic therapies for pneumonia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-exposed children. Journal of Infection in Developing Countries 2012. Vol. 6, pag. 109-19.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Asadi L, Sligl WI, Eurich DT, Colmers IN, Tjosvold L, Marrie TJ, Majumdar SR. Macrolide-based regimens and mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis Clinical Infectious Diseases 2012. Vol. 55, pag.371-380.	No cumple con criterios de inclusión por intervención

Chalmers JD, Akram AR, Hill AT. Increasing outpatient treatment of mild community-acquired pneumonia: Systematic review and meta-analysis. European Respiratory Journal 2011. Vol. 37, pag. 858-864.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Reddy EA, Shaw AV, Crump JA. Community-acquired bloodstream infections in Africa: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases 2010. Vol. 106, pag.417-432	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Skalsky K, Yahav D, Lador A, Eliakim-Raz N, Leibovici L, Paul M. Macrolides vs. quinolones for community-acquired pneumonia: Meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical Microbiology and Infection 2013. Vol.19, pag.370-378.	No cumple con criterios de inclusión por intervención
Zhang L, Wang R, Matthew FE, Chen LA, Liu YN. Gemifloxacin for the treatment of community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic bronchitis: A meta-analysis of randomized controlled trials Chinese Medical Journal 2012. Vol. 125, pag. 687-695.	No cumple con criterios de inclusión por intervención

Anexo 5. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Yuan 2012 (24)
1. ¿Fue provisto un diseño a priori? La pregunta de investigación y los criterios de inclusión se establecieron antes de conducir la revisión.	SI
2. ¿La selección de los estudios y la extracción de datos fue duplicada? Existieron por los menos dos evaluadores independientes para la extracción de datos y un procedimiento de consenso para resolver los desacuerdos.	SI
3. ¿Se realizó una búsqueda exhaustiva de literatura? La búsqueda incluyó al menos dos fuentes electrónicas. El reporte incluyó los años y las bases de datos usadas (por ejemplo, CENTRAL, EMBASE y MEDLINE). Las palabras clave, los términos MeSH y la estrategia de búsqueda fueron reportados. Todas las búsquedas fueron complementadas por consulta de revisiones, libros de texto, registros especializados, expertos en un campo de estudio específico y por revisión de las referencias en los estudios identificados.	SI
4. ¿El estado de la publicación (por ejemplo, literatura gris) fue utilizado como criterio de inclusión? Los autores declararon que se buscó literatura independientemente del estado de la publicación; se indicó si se excluyó o no algún reporte (de la revisión sistemática), con base en su estado de publicación, lenguaje, etc.	NO
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	NO
6. ¿Se presentaron las características de los estudios incluidos? Se presentaron los datos de los estudios originales: participantes, intervenciones y desenlaces. Se reportaron las características en todos los estudios analizados: edad, raza, sexo, nivel socioeconómico, estado, duración y severidad de la enfermedad o comorbilidades.	NO
7. ¿La calidad de los estudios incluidos fue evaluada y documentada? Se definieron a priori los criterios de evaluación de calidad (por ejemplo, para estudios de efectividad, si los autores decidieron incluir solamente estudios aleatorizados, doble ciego, placebo controlados, o si el ocultamiento de la asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	NO
8. ¿Se utilizó adecuadamente la calidad de los estudios para formular las conclusiones? Los resultados del rigor metodológico y la calidad científica se consideraron en el análisis, las conclusiones y explícitamente en la formulación de recomendaciones.	NO

Criterio	Yuan 2012 (24)
9. ¿Fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios? Para los resultados combinados, se realizó una prueba para asegurar que los estudios fueran combinables, para evaluar su homogeneidad (por ejemplo, prueba ji cuadrado, I^2). Si la heterogeneidad existió, se debió usar un modelo de efectos aleatorios o se debió tomar en consideración la pertinencia clínica de combinar los estudios (¿es factible combinarlos?).	SI
10. ¿Se evaluó la probabilidad de sesgo de publicación? La evaluación del sesgo de publicación debió incluir una combinación de ayudas gráficas (por ejemplo, gráfico de embudo, otras pruebas disponibles) o pruebas estadísticas (por ejemplo, prueba de Egger).	NO
11. ¿Se declaró la existencia de conflictos de interés? Las fuentes de financiación o apoyo fueron claramente reconocidas tanto en la revisión, como en los estudios incluidos.	NO
Calidad global	4/11 (BAJA)

Calidad baja: < 4

Calidad Moderada: 5-7

Calidad Alta: 8 -11

* Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Anexo 6. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

	Yuan 2012 (24)
Tipo de revisión	Nueva
Población	Adultos con diagnóstico clínico de NAC
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Moxifloxacina/amoxicilina/ácido clavulánico
Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Desenlace primario: OR tasa de curación. Desenlaces secundarios: OR mortalidad, OR eventos adversos.
Diseño y número de estudios incluidos	Metanálisis 14 ensayos clínicos aleatorizados
Bases de datos consultadas	MEDLINE, EMBASE, Web of Science y CENTRAL
Fuentes de literatura gris	No se realizó
Fecha de búsqueda	MEDLINE, EMBASE, Web of Science hasta diciembre de 2011 y CENTRAL hasta enero 2012
Rango de fecha de búsqueda	MEDLINE, EMBASE, Web of Science 2011; CENTRAL 2012
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites empleados	Ensayos clínicos aleatorizados
Subgrupos	NA
Fuente de financiación	NA
Conclusiones	Se encontró que la moxifloxacina es tan efectiva y bien tolerada como otros antibióticos recomendados para el tratamiento de NAC.