



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Evaluación de efectividad y seguridad de cefaclor, cefprozil y cefuroxima como primera línea para neumonía adquirida en la comunidad en menores de 5 años

Noviembre 2013

Reporte N° 28

TABLA DE CONTENIDO

Grupo desarrollador e involucrados	4
Fuentes de financiación	4
Conflicto de intereses.....	4
1. Antecedentes	4
1.1 Descripción de la condición de salud de interés (indicación)	4
1.2 Descripción de la tecnología.....	6
1.2.1 Código ATC	6
1.2.2 Registro sanitario	6
1.2.3 Información de la tecnología:	6
Dosificación:	7
Precauciones y advertencias:	7
2. Evaluación de efectividad y seguridad.....	8
2.1 Pregunta de evaluación	8
2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia.....	9
2.2.1. Población	9
2.2.2. Subgrupos.....	9
2.2.3. Tecnología de interés	9
2.2.4. Comparadores	9
2.2.6. Tipo de estudios	10
2.2.7. 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	10
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.....	12
2.4.1	Efectividad.....	12
2.4.2.	Seguridad.....	13
3.	Discusión.....	16
4.	Conclusiones.....	16
	Referencias bibliográficas.....	17
	Anexos	19
Anexo 1.	Reportes de búsqueda en bases de datos electrónicas.	19
Anexo 2.	Diagrama de flujo para la tamización y selección de evidencia.	22
Anexo 3.	Listado de estudios incluidos.....	23
Anexo 4.	Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).....	23
Anexo 5.	Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.....	25
Anexo 6.	Registros sanitarios de INVIMA.....	27

Grupo desarrollador e involucrados

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

Introducción

1. Antecedentes

1.1 Descripción de la condición de salud de interés (indicación)

La Neumonía Adquirida en 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 gram negativos como la *Klebsiella pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* que ha tomado mayor importancia en los últimos años, también se debe considerar el *Staphylococcus aureus* y la *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 cardiaca, 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).

La neumonía es la principal causa individual de mortalidad en los niños menores de cinco años, con una incidencia estimada de 0,29 y 0,05 episodios por niño por año en los países del tercer mundo y en los desarrollados, respectivamente. Se estima un total de alrededor de 156 millones de episodios nuevos ocurren cada año, En 2010, de los 7,6 millones de muertes en niños menores de cinco años de edad, 1,4 millones (18,3%) de las muertes se debieron a neumonía, Las infecciones respiratorias en niños representan entre el 50 y 70% de todas las consultas, y entre el 30 y 60% de todas las hospitalizaciones en los servicios de pediatría de América Latina(8).

En Colombia anualmente hay 120.000 consultas con diagnóstico de neumonía y cerca de 50.000 egresos hospitalarios en menores de cinco años. En 90% de todos estos casos no se conoce organismo causal específico y de los conocidos se estima que 50% son producidos por *Streptococcus pneumoniae* (5% del total). La tasa de mortalidad por neumonía en menores de cinco años en el país es alta (25-50/100.000 menores de cinco años), siendo muy alta (> 50/100.000) en Bogotá, Huila y Caquetá(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).

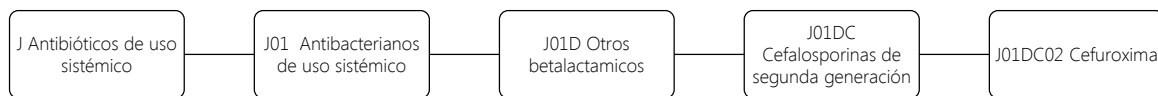
El tratamiento de la NAC debe considerar medidas generales tanto en el paciente ambulatorio como en el ámbito hospitalario, tendientes a controlar enfermedades de base y mantener un estabilidad hemodinámica, además el tratamiento antibiótico es empírico, basado en la clasificación del paciente; teniendo 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).

1.2 Descripción de la tecnología

1.2.1 Código ATC

La cefuroxima es una cefalosporina del grupo de los Betalactámicos, la siguiente es la descripción de este grupo(14):



Fuente : INVIMA – WHO ATC(15, 16)

1.2.2 Registro sanitario

Al consultar la base de registros sanitarios de INVIMA, se encontraron 12 registros vigentes(16). ANEXO 6.

1.2.3 Información de la tecnología:

La cefuroxima es muy activa frente a la mayoría de las bacterias gram-positivas (incluyendo las cepas productoras de penicilinas) como los estafilococos (*S. aureus*, *S. epidermis*), estreptococos (a excepción de los enterococos) y algunas bacterias gram-positivas anaerobias. Entre las bacterias gram-negativas sensibles a la cefuroxima se encuentran los *E.coli*, *Klebsiella*,

H.influenzae, Proteus mirabilis, N.meningitidis, y N.gonorrhoeae, incluyendo las cepas que son productoras de beta-lactamasas. Otros gérmenes sensibles son la Pasteurella multocida, Citrobacter, Salmonella, Shigella, y Yersinia. La cefuroxima tiene poca actividad frente a especies de Providencia, P. vulgaris, Serratia, o Pseudomonas. Tampoco es efectiva frente a la Listeria meningitis. (17)

Inhibe el tercer y último paso de la síntesis de la pared bacteriana al unirse a unas proteínas específicas de la pared bacteriana llamadas proteínas de unión a las penicilinas (PBP). Estas proteínas están presentes en cantidades que oscilan entre varios cientos y varios miles en cada bacteria y su composición varía ligeramente de una bacteria a otra. Estas diferencias estructurales de las PBPs explican que algunas cefalosporinas puedan unirse a ellas más firmemente que otras y por lo tanto que algunas tengan una mayor actividad que otras frente a microorganismos específicos. Al inhibir el último paso de la síntesis de pared bacteriana, la bacteria no puede terminar su ciclo vital produciéndose su lisis y muerte. La lisis de la bacteria se debe a autoenzimas bacterianas (autolisinas) cuya actividad está normalmente refrenada por un inhibidor. Se cree que este inhibidor es interferido por los antibióticos beta-lactámicos con lo que se activan las autolisinas. (17)

Dosificación:

La siguiente es la dosificación recomendada de acuerdo a los grupos de edad:

- Adultos y adolescentes: 250-500 mg cada 12 horas durante 5 a 10 días
- Niños: 125 mg cada 12 horas

Administración parenteral:

- Adultos y adolescentes: 750 mg i.v. o i.m. cada 8 horas
- Niños > 3 meses: 50-100 mg/kg/día i.v. o i.m. divididos en 3 o 4 dosis cada 8 o 6 horas
- Neonatos: 20-100 mg/kg/día i.v. o i.m. en dosis divididas cada 12 horas.

Precauciones y advertencias:

Se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas. Debido a una cierta similitud entre cefalosporinas y penicilinas, puede darse una reactividad cruzada, que se ha sido cifrada en un 3-7%. Tampoco se debe administrar la cefuroxima en pacientes con hipersensibilidad a las cefalosporinas o a las cefamicinas. (16)

La cefuroxima se debe administrar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal debida a que este antibiótico se excreta por esta vía. Las dosis se deben reducir adecuadamente. (16)
Se han observado falsos positivos en las reacciones de la glucosa en la orina en pacientes tratados con cefuroxima, aunque esto ocurre sólo si emplean métodos químicos (solución de Benedict o de Fehling). Las pruebas de glucosa en orina por métodos enzimáticos no son afectadas por la cefuroxima. (16)

Las cefalosporinas se deben utilizar con precaución en los pacientes con historia de enfermedades del tracto gastrointestinal, especialmente colitis, ya que pueden exacerbar esta condición. Adicionalmente, los pacientes que desarrollen colitis durante un tratamiento cefalosporínico deberán ser estudiados por la posibilidad de una colitis pseudomembranosa asociada al antibiótico. (16)

La cefuroxima, como la mayor parte de las cefalosporinas se excreta en la leche materna y puede alterar la flora intestinal del lactante produciendo deshidratación y diarrea. Deberán tomarse precauciones si este antibiótico se utiliza durante la lactancia. (16)

Las cefalosporinas pueden producir hipotrombinemia y sangrado, en particular las que tienen una cadena lateral de N-metil-tetrazol (cefamandol, cefoperazona, cefotetan). Por este motivo se utilizarán con precaución en pacientes que tengan alguna coagulopatía preexistente (p.ej. déficit de vitamina K) o en pacientes de la tercera edad ya que esta población es más propensa a complicaciones hemorrágicas. En particular, las inyecciones intramusculares de cefuroxima se administrarán con cautela ya que pueden producir hematomas o hemorragias secundarias a la hipoprotrombinemia. (16)

2. Evaluación de efectividad y seguridad

2.1 Pregunta de evaluación

¿Cuál es la efectividad y seguridad de cefaclor, cefprozil y cefuroxima comparados con amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina, claritromicina o azitromicina, como monoterapia ambulatoria de primera línea para NAC no complicada en niños menores de 5 años?

P	Niños menores de 18 años, con diagnóstico de neumonía adquirida en comunidad no complicada, susceptibles de manejo ambulatorio
I	Cefaclor, cefprozil y cefuroxima
C	Amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina, claritromicina o azitromicina

O	<ul style="list-style-type: none">- Estancia hospitalaria- Ingreso a unidad de cuidados intensivos- Fracaso del tratamiento- Recaída- Cambio de antibiótico de manejo primario- Mortalidad- Curación clínica
---	--

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), estudios de carga de enfermedad

2.2 Criterios de elegibilidad de la evidencia

2.2.1. Población

Personas con diagnóstico de Neumonía Adquirida en la comunidad

2.2.2. Subgrupos

No aplica.

2.2.3. Tecnología de interés

Cefaclor, cefprozil y cefuroxima

2.2.4. Comparadores

Amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina, claritromicina o azitromicina

2.2.5. Desenlaces

- Estancia hospitalaria
- Ingreso a unidad de cuidados intensivos
- Fracaso del tratamiento
- Recaída

- Cambio de antibiótico de manejo primario
- Mortalidad
- Curación clínica

2.2.6. Tipo de estudios

Revisiones sistemáticas de ensayos controlados con asignación aleatoria

2.2.7. 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 (18)

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

La síntesis de la evidencia se usó el meta análisis de Lodha R(19), Que tenía comparación directa de cefuroxima Versus amoxicilina, y contemplaba los siguientes desenlaces: OR basado en la tasa de curación.

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). CUADRO #1.

2.4. Resultados

2.4.1 Efectividad

Una revisión sistemática de alta calidad incluyó un estudio controlado aleatorizado, que incluyó 83 niños con neumonía no grave y grave donde se evidencia que no existen diferencias

estadísticamente significativas al comparar cefuroxima con amoxicilina en cuanto a sus tasas de curación (OR 2,05, IC 0,18 a 23,51 95%) y de fracaso (OR 0,49, IC 0,04-5,59 95%)(19).

Se identificó un estudio aleatorizado con 85 niños con neumonía no grave y grave comparando cefuroxima con claritromicina donde se evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas en tasas de curación (OR 0,51, IC 0,04-5,89 95%) y de fracaso (OR 2,05, IC 0,18 a 23,51 95%)(19).

2.4.2. Seguridad

No se encuentran datos relacionados con la seguridad de la tecnología.

No se encontraron comparaciones entre cefaclor, cefprozil con amoxicilina, amoxicilina/ácido, clavulánico, eritromicina, claritromicina y azitromicina.

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

Comparación: Cefuroxima vs. Amoxicilina												
Referencia (No. de estudios/N)	Evaluación de la calidad						Resumen de los hallazgos				Calidad de la evidencia	Importancia del desenlace
	Diseño	Limitaciones	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	No. de eventos/No. de pacientes (%)		Efecto			
							Intervención	Comparador	Relativo (%) [IC 95%]	Absoluto [IC 95%]		
Desenlace (método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento): Tasa de Curación												
Lodha R. (1 estudio)	revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados		SI **	NO	NO		40/42 95%	41/42 98%	2.05 [0.18, 23.5]		++ Baja	
Lodha R. (1 estudio)	revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados		SI **	NO	NO		2/42 5%	1/42 2%	0.49 [0.04, 5.59]		++ Baja	
Lodha R. (1 estudio)	revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados		SI **	NO	NO		40/42 95%	39/40 96%	0.51 [0.04, 5.89]		++ Baja	
Lodha R. (1 estudio)	revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados		SI **	NO	NO		2/42 5%	1/42 2%	2.05 [0.18, 23.51]		++ Baja	
Calidad global												

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 de la revisión sistemática seleccionada para esta evaluación, se Una revisión sistemática de alta calidad incluyó un estudio controlado aleatorizado, que incluyó niños con neumonía no grave y grave donde se evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas al comparar cefuroxima con amoxicilina en cuanto a sus tasas de curación, además, comparando cefuroxima con claritromicina se evidencia que no existen diferencias estadísticamente significativas en tasas de curación y de fracaso.

No se encuentran revisiones en el periodo de tiempo establecido que comparen cefaclor o cefprozil con ninguna de las otras tecnologías Hasta que más estudios de estas tecnologías estén disponibles en cuanto a su efectividad, seguridad y costo-efectividad se pueden utilizar como tratamiento de segunda línea. (Calidad de la evidencia para estos desenlaces, baja).. Estos resultados se obtienen con una evidencia de calidad baja, evaluada a través de la metodología GRADE.

4. Conclusiones

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad al comparar tasas de curación de cefuroxima con amoxicilina.

No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectividad al comparar tasas de curación de cefuroxima con claritromicina.

No se encontraron comparaciones entre cefaclor, cefprozil con amoxicilina, amoxicilina/ácido, clavulánico, eritromicina, claritromicina y azitromicina.

La revisión sistemática es de alta calidad, pero hacen falta estudios que permitan aclarar las diferencias entre cefuroxima y amoxicilina/ácido clavulánico, eritromicina, y azitromicina.

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. (ALAT). GdtdlALdT. Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la eumonía Adquirida en Comunidad. Arch Bronconeumol. 2004;40:364-74.
9. Ministerio de la Protección social UdA, Facultad Nacional de Salud Pública. Análisis de la situación Nacional de Salud en Colombia 2002-2007 ASIS morbilidad y mortalidad de la población colombiana 2010;III:1-306.
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. sanitarios. AEdmyp. AEPM. <http://www.actavis.es/NR/rdonlyres/566ABF24-1CBE-452C-9A9B-2F1F96257F6F/4654/finasterida5mg.pdf.2006> [cited 2013].

15. 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/.

16. INVIMA. INVIMA http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp.2013 [cited 2013 2013 Noviembre 10].

17. Nacional. CCdIdMdlU. [Online]. <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/web/dependencia/?itpad=609&niv=2&itact=2238&ti=false&itroot=609&dep=21.2011> [cited 2013 12 NOVIEMBRE]. Available from: <http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/web/dependencia/?itpad=609&niv=2&itact=2238&ti=false&itroot=609&dep=21>.

18. Higgins J, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0 [updated March 2011]2011.

19. LodhaR KS, PandeyRM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. CochraneDatabase of Systematic Reviews. 2013 (6):1-202.

Anexos

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

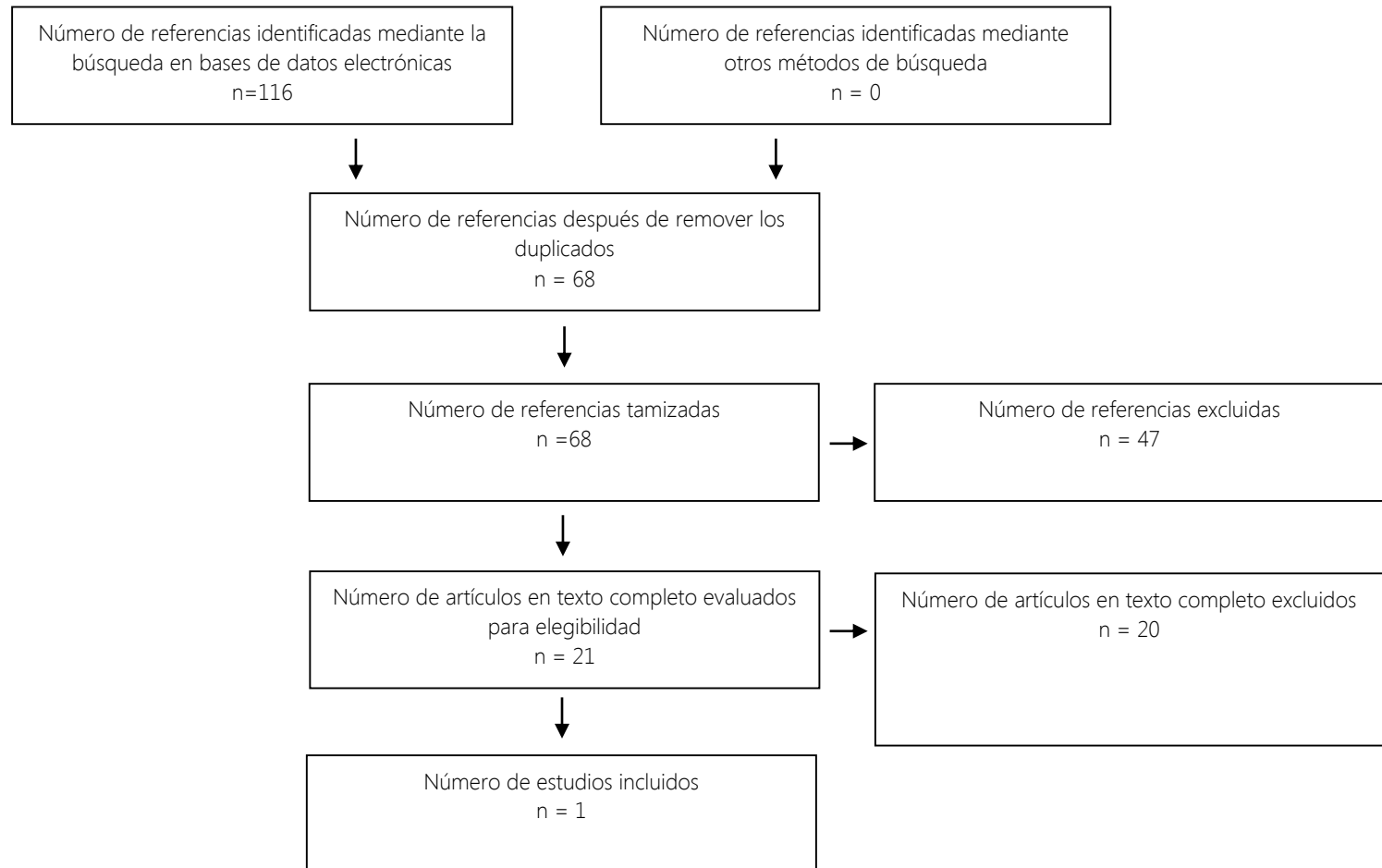
Reporte de búsqueda electrónica 1	
Tipo de búsqueda	Nueva
Bases de datos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MEDLINE ▪ MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations ▪ MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	03/10/2013
Fecha de actualización(auto alerta)	21/10/2013
Rango de fecha de búsqueda	2010-2013
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites	Systematic reviews
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 2. exp Pneumonia/ (1394) 3. pneumoni\$.tw. (194) 4. exp Pneumonia, Bacterial/ (330) 5. exp community acquired pneumonia (30) 6. exp Amoxicillin/ (75) 7. exp Amoxicillin-Potassium Clavulanate Combination/ (6) 8. exp Azithromycin/ (50) 9. exp Cefuroxime/ (36) 10. cephaluroxime.tw. (5) 11. exp Clarithromycin/ (62) 12. exp Erythromycin/ (329) 13. #1 and #2 and #3 and #4 and #8 or #5 or #6 or #7 or #9 or #10 or #11 Review; Publication date from 2010/01/01 to 2013/12/31; Humans 37
# de referencias identificadas	37
# de referencias sin duplicados	21

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	NA
Otros límites	Cochrane Review, Metanálisis, Sistemática Review
Estrategia de búsqueda (resultados)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 'pneumonia'/exp 2. pneumoni*:ab,ti 3. (lung NEAR/5 inflammat*):ab,ti 4. (pulmon* NEAR/5 inflammat*):ab,ti 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. 'azithromycin'/exp 14. az?thromycin 15. 'cefuroxime'/exp 16. cefuroxime:ti,ab 17. cephiroxime:ti,ab 18. cefoxurime:ti,ab 19. 'clarithromycin'/exp 20. clarithromycin:ab,ti 21. 'erythromycin'/exp 22. erythromycin:ab,ti 23. eritromicina:ab,ti 24. #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

	25. #8 AND #24 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
Estrategia de búsqueda	#1 "pneumonia":ti,ab, (200) #2 "community acquired pneumonia":ti,ab,kw (28) #3 "cefuroxime":ti,ab,kw (4) #4 "azythromycin":ti,ab,kw (6) #5 "clarythromycin":ti,ab,kw (10) #6 "erythromycin":ti,ab,kw (1560) #7 "amoxiclav":ti,ab,kw (103) #8 #1 and #2 and #3 or #4 or #5 or #6 or #7 Cochrane review, Other Review, 2010-2013 (18)
# de referencias identificadas	18
# de referencias sin duplicados	4

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



Anexo 3. Listado de estudios incluidos.

LodhaR, Kabra SK, PandeyRM. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 6. Art. No.: CD004874. DOI: 10.1002/14651858.CD004874.pub4. English.

Anexo 4. Calidad de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación (AMSTAR).

Criterio	Lodha R/2013
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.	SI
5. ¿Se presentó un listado de estudios (incluidos y excluidos)? Se presentó una lista de los estudios que fueron incluidos y excluidos.	SI
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.	SI
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	SI

asignación se empleó como criterio de inclusión); se consideraron ítems relevantes para otro tipo de estudios.	
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.	SI

Criterio	Lodha R/2013
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.	SI
Calidad global	10/11 (ALTA)

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 5. Características de las revisiones sistemáticas incluidas en la evaluación.

Lodha R/2013	
Tipo de revisión	
Población	Niños con diagnóstico clínico de NAC
Comparaciones (intervención vs. comparador)	Cefuroxima/Amoxicilina/ácido clavulónico
Desenlaces(método/técnica de evaluación y tiempo de seguimiento) y número de estudios incluidos	Desenlace primario: curación clínica y tasas de falla terapéutica Desenlaces secundarios: tasa de hospitalización, estancia hospitalaria, necesidad de cambios en el tratamiento antibiótico, uso de intervenciones adicionales, mortalidad
Diseño y número de estudios incluidos	Ensayos clínicos controlados aleatorizados que compara antibióticos para el manejo de NAC
Bases de datos consultadas	MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, CINAHL, LILACS y Web of Science
Fuentes de literatura gris	
Fecha de búsqueda	2012
Rango de fecha de búsqueda	CENTRAL 2012, MEDLINE (septiembre de 2009 a octubre de la semana 4, 2012), EMBASE (Septiembre 2009-noviembre 2012), CINAHL (2009 a Noviembre de 2012), Web of Science (2009 hasta noviembre 2012) y LILACS (2009 toNovember 2012)
Restricciones de lenguaje	NA
Otros límites empleados	niños menores de 18 años
Subgrupos	neumonía confirmada radiológicamente
Fuente de financiación	NA
Conclusiones	Para el tratamiento de los pacientes con NAC en el ámbito ambulatorio, amoxicilina es una alternativa al cotrimoxazol. Con pocos datos sobre otros antibióticos, ácido coamoxyclavulanic y cefpodoxima pueden ser fármacos de segunda línea alternativa. Los niños con neumonía grave sin hipoxemia pueden ser tratados con amoxicilina oral en un entorno ambulatorio. Para los niños hospitalizados con NAC grave y muy grave, penicilina / ampicilina más gentamicina es superior al cloranfenicol, Los otros fármacos alternativos para este tipo de pacientes son el ácido coamoxyclavulanic y cefuroxima. Hasta que más estudios están disponibles, estos pueden ser utilizados como terapias de segunda línea.

	<p>Hay una necesidad de más estudios con neumonía confirmada radiográficamente en las poblaciones más grandes de pacientes y metodologías similares para comparar los antibióticos más nuevos.</p>
--	--

Anexo 6. Registros sanitarios de INVIMA.

Expediente	Principio Activo	Nombre del Producto	Registro sanitario	Estado Registro	Fecha Vencimiento	Modalidad
<u>19932353</u>	CEFUROXIMA AXETIL USP 621.9 MG, EQUIVALENTE A CEFUROXIMA BASE	CEFUROXIMA TABLETAS RECUBIERTAS 500 MG	INVIMA 2013M-0001955-R1	Vigente	14/05/2018	FABRICAR Y VENDER
<u>20006926</u>	AXETIL CEFUROXIMA (601,44MG) EQUIVALENTE A CEFUROXIMA	ZINNAT® TABLETAS 500 MG	INVIMA 2009M-0010199	Vigente	20/11/2019	IMPORTAR Y VENDER
<u>20018332</u>	AXETIL CEFUROXIMA 601,44MG (EQUIVALENTE A CEFUROXIMA)	XORIMAX ® 500 MG	INVIMA 2010M-0011288	Vigente	17/09/2015	IMPORTAR Y VENDER
<u>218560</u>	AXETILO DE CEFUROXIMA	ZINNAT SUSPENSION 250 MG/5 ML.	INVIMA 2008 M-010278 R1	Vigente	16/09/2018	IMPORTAR Y VENDER
<u>20027868</u>	CEFUROXIMA AXETIL 600 MG EQUIVALENTE A CEFUROXIMA	CESAVESS ® 500 MG	INVIMA 2011M-0012409	Vigente	04/08/2016	IMPORTAR Y VENDER
<u>19989810</u>	CEFUROXIMA SODICA (271,2 MG) EQUIVALENTE A CEFUROXIMA	CEF XIRO 250 MG	INVIMA 2008M-0008411	Vigente	04/11/2018	IMPORTAR Y VENDER
<u>19956453</u>	CEFUROXIMA SODICA EQUIVALENTE A 750 MG DE CEFUROXIMA BASE	FUCEROX	INVIMA 2006M-0005153	Vigente	01/02/2016	IMPORTAR Y VENDER
<u>224374</u>	CEFUROXIMA SODICA EQUIVALENTE A CEFUROXIMA	CEFUROXIMA SODICA	INVIMA 2007M-007540-R1	Vigente	11/10/2017	IMPORTAR Y VENDER
<u>41416</u>	CEFUROXIMA SODICA EQUIVALENTE A CEFUROXIMA BASE	ZINACEF 750 MG INYECTABLE	INVIMA2004 M-004508-R2	Vigente	25/02/2014	IMPORTAR Y VENDER
<u>19989809</u>	CEFUROXIMA SÓDICA ESTERIL (813,6 MG) EQUIVALENTE A CEFUROXIMA	CEF XIRO 750 MG	INVIMA 2008M-0008430	Vigente	28/11/2018	IMPORTAR Y VENDER
<u>19900226</u>	CEFUROXIMA SODICA ESTERIL 789 MG (EQUIVALENTE A CEFUROXIMA BASE)	CEFUROXIMA 750 MG	INVIMA 2009 M-013162 R1	Vigente	23/06/2019	FABRICAR Y VENDER
<u>19979608</u>	CEFUROXIMA SODICA USP 812 MG (EQUIVALENTES A CEFUROXIMA BASE	CEFUROXIMA 750 MG	INVIMA 2007M-0007566	Vigente	13/12/2017	FABRICAR