

ORIGINALES BREVES

Uso de levofloxacin en el tratamiento de reagudizaciones de EPOC en atención primaria

R. de Dios del Valle^a, A. Hernández Sánchez^a, A. Franco Vidal^b y J.L. Palancar de la Torre^c

Centro de Salud Dr. Cirajas. Área 4, Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital La Paz. Madrid.

Objetivo. Buscar evidencias científicas que apoyen la indicación de tratar las reagudizaciones de pacientes con EPOC de forma ambulatoria con levofloxacin frente a los tratamientos convencionales.

Diseño. Revisión normalizada, siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia. Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base MEDLINE desde 1966 hasta junio de 2000, y se analizó el nivel de evidencia aportada por cada artículo.

Emplazamiento. Tratamiento en el ámbito ambulatorio.

Pacientes u otros participantes. Pacientes con EPOC que presentan una reagudización leve de probable origen bacteriano según criterios de Anthonisen.

Intervenciones. La intervención analizada fue el tratamiento con levofloxacin, 500 mg/día vía oral, y se intentó comparar con tratamientos convencionales como amoxicilina-clavulánico y cefuroxima axetilo. Los indicadores de resultados analizados fueron la reducción de la mortalidad o del número de ingresos hospitalarios.

Mediciones y resultados principales. No se encuentra ningún ensayo clínico que compare levofloxacin frente a amoxicilina-clavulánico. Se encuentran 2 ensayos clínicos que comparan levofloxacin frente a cefuroxima axetilo, en los que no se detectan diferencias significativas en el grupo tratado con levofloxacin frente al grupo tratado con cefuroxima.

Conclusiones. No se ha encontrado evidencia científica alguna que demuestre ventajas del tratamiento con levofloxacin frente a amoxicilina-clavulánico ni frente a la cefuroxima axetilo como tratamiento empírico de primera elección en el tratamiento de los pacientes con reagudizaciones de EPOC en atención primaria.

Palabras clave: Levofloxacin. Reagudización de EPOC. Revisión.

USE OF LEVOFLOXACINE IN PRIMARY CARE FOR OUTBREAKS IN COPD

Objective. To find scientific evidence to support the indication for treating outbreaks in COPD patients on an out-patient basis with levofloxacin, as against conventional treatments.

Design. Standardised review, following the criteria of medicine based on the evidence. A bibliographic search of the MEDLINE data base from 1966 to June 2000 was the basis for an analysis of the evidence found.

Setting. Non-hospital treatment.

Patients and other participants. COPD patients suffering a light outbreak of probable bacterial origin, according to the Anthonisen criteria.

Interventions. The intervention analysed was treatment with 500 mg/day of levofloxacin taken orally. An attempt was made to compare this with conventional treatments such as amoxycillin-clavulanic acid and acetyl cefuroxime. The indicators of results analysed were reduction in mortality or in the number of hospital admissions.

Measurements and main results. No clinical trial was found that compared levofloxacin and amoxycillin-clavulanic acid. Two clinical trials were found that compared levofloxacin and acetyl cefuroxime. These found no significant differences between the group treated with levofloxacin and the group treated with cefuroxime.

Conclusions. No scientific evidence demonstrating advantages of levofloxacin treatment over amoxycillin-clavulanic acid was found, or over acetyl cefuroxime as empirical PC first-choice treatment for patients with outbreaks of COPD.

Key words: Levofloxacin. Outbreak of COPD. Review.

(Aten Primaria 2001; 27: 412-416)

^aResidente de tercer año de Medicina Familiar y Comunitaria. ^bResidente de cuarto año de Medicina Preventiva y Salud Pública. ^cTutor de residentes de Medicina de Familia.

Correspondencia: Ricardo de Dios del Valle.
C/ San Modesto, 42, 4.º A. 28034 Madrid.

Correo electrónico: ricardodios@jazzfree.com

Manuscrito aceptado para su publicación el 29-I-2001.

Introducción

En el curso natural de la EPOC es característica la presentación de reagudizaciones, definidas por la aparición o aumento de la disnea, acompañada o no de otros signos y síntomas (incremento de la tos y de la expectoración, fiebre, presencia de edemas, dolor torácico...)¹. Las reagudizaciones de los pacientes con EPOC tienen gran importancia sociosanitaria debido a que prácticamente todos ellos las presentan a lo largo de la evolución de su enfermedad, siendo habitual 1-4 al año¹. Las reagudizaciones son generalmente leves, permitiendo su tratamiento de forma ambulatoria. Determinar cuándo una reagudización es causada por una infección respiratoria es complejo, y determinar cuándo es bacteriana, y por tanto sería necesario un tratamiento antibiótico, aún es más difícil. Habitualmente para tomar esta decisión se adoptan los criterios de Anthonisen², basados en la presencia de tres condiciones: aumento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia de éste. Los antibióticos deberían utilizarse si se cumplen las tres condiciones, si se cumplen dos se debe valorar individualmente al paciente, y si es una condición la que se cumple, no deberían administrarse antibióticos. El tratamiento antibiótico es por tanto empírico. Los tratamientos de elección son amoxicilina-clavulánico, 500/125 mg/8 h durante 8 días; ampicilina/sulbactam, 375 mg/12 h, o cefuroxima, 250-500 mg/12 h durante 10

días^{3,11}. Últimamente con la aparición de las nuevas quinolonas se ha comenzado a utilizar de forma generalizada en nuestro medio el levofloxacin para el tratamiento empírico y ambulatorio de las reagudizaciones de los pacientes con EPOC, sustituyendo a los antibióticos empleados hasta ese momento. Ante este hecho debemos cuestionarnos la idoneidad-adequación de levofloxacin en el tratamiento de las reagudizaciones de la EPOC.

Metodología

Siguiendo los criterios de la medicina basada en la evidencia, hemos realizado una búsqueda de las evidencias científicas disponibles que nos permitan responder a la siguiente pregunta: ¿es el levofloxacin más eficaz que la amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de las reagudizaciones de los pacientes con EPOC? Para poder realizar la revisión hemos estructurado la pregunta en diferentes componentes:

Paciente o problema: paciente con EPOC que experimenta una reagudización leve (no requiriendo ingreso hospitalario) de probable origen bacteriano según criterios de Anthonisen¹.

Intervención: tratamiento con levofloxacin, 500 mg/día vía oral.

Comparación: tratamiento con amoxicilina-clavulánico, 500/125 mg/8 h vía oral, o amoxicilina-clavulánico, 875/125 mg/8 h vía oral.

Indicadores de resultado: reducción de la mortalidad o disminución del número de ingresos hospitalarios.

Estrategia de búsqueda: se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE desde 1966 hasta junio del 2000. Se utilizaron como palabras clave: levofloxacin, bronchitis/*drug therapy, acute exacerbation chronic bronchitis. Se seleccionaron los artículos que cumpliesen las siguientes características:

- Idioma: español, inglés o francés.
- Valorasen el tratamiento con levofloxacin en pacientes con reagudizaciones por EPOC.

Relación de los artículos seleccionados

Se obtuvo un total de 47 artículos, 18 ensayos clínicos aleatorizados, 10 ensa-

TABLA 1. Resultados de la búsqueda bibliográfica

	Levofloxacin	Otras quinolonas	Otros idiomas	Total
Ensayos clínicos aleatorizados	2	16	0	18
Ensayos clínicos	0	8	2	10
Revisiones	1	1	0	2
Metaanálisis	0	0	0	0
Otros	4	12	1	17
Total	7	37	3	47

yos clínicos no aleatorizados, 2 revisiones y 17 artículos no incluidos en las categorías anteriores (casos clínicos, revisiones no sistemáticas y artículos de opinión). No se encontró ningún metaanálisis. En función de los criterios de selección expuestos anteriormente, se seleccionaron 2 ensayos clínicos que trataban sobre levofloxacin, una revisión y 4 artículos no incluidos en las categorías anteriores (tabla 1).

Ensayos clínicos aleatorizados

– Shah PM, Maesen FVP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529-539⁴.

– Davies BI, Maesen FVP. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Supl C): 83-90⁵.

Revisiones

– Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, Jung R, Messick CR, Pendland SL. Levofloxacin and sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 320-336⁶.

Resto de artículos

– Casellas JM, Gilardoni M, Tomè G, Goldberg M, Ivanovic S, Orduna M et al. Comparative in-vitro activity of levofloxacin against isolates of bacteria from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43 (Supl C): 37-42⁷.

– No author listed. Sparfloxacin and levofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 41-43⁸.

– Odagiri S. Levofloxacin in patients with severe respiratory tract infection. *Drugs* 1995; 49 (Supl 2): 426-427⁹.

– Niederman MS. Clinical contribution of the newer fluorquinolones in acute

bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Supl 1): 23-30¹⁰.

Resultados

Uno de los resultados fundamentales es que no se ha encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado que compare al levofloxacin con amoxicilina-clavulánico. Los ensayos clínicos hallados^{4,5} comparan el tratamiento con cefuroxima axetilo (250 mg/12 h) y con levofloxacin (250 y 500 mg). Los resultados, en función de los diferentes elementos del estudio, son:

– Pacientes: en ambos ensayos clínicos los pacientes utilizados son pacientes con EPOC que experimentan una reagudización. En ambos ensayos^{4,5} existen pacientes que se tratan de forma ambulatoria y pacientes que han sido ingresados. En el estudio de Davies et al⁵ un 68,3-71,4% de los pacientes es tratado de forma ambulatoria según la rama del ensayo. En el estudio de Shah et al⁴ un 66% de los pacientes era tratado ambulatoriamente.

– Intervención: en ambos ensayos clínicos^{4,5} existen dos ramas de tratamiento con levofloxacin, una de ellas con una dosis de 250 mg/día y otra de 500 mg/día.

– Comparación: no encontramos ningún ensayo en el que se compare el levofloxacin con amoxicilina-clavulánico. Los 2 ensayos clínicos aleatorizados^{4,5} encontrados comparan el levofloxacin con cefuroxima axetilo con una dosis de 250 mg/12 h. En la revisión sistemática realizada por Martin et al⁶ encuentran 3 trabajos sobre

TABLA 2. Resultados de los artículos revisados

Estudio	Tipo de estudio	Resultados	Nivel de evidencia (1)	Fuerza de recomendación (2)
Shah et al, 1999	Ensayo clínico aleatorizado	No encuentran diferencias entre levofloxacin y cefuroxima axetilo	I	C
Davies et al, 1999	Ensayo clínico aleatorizado	No encuentran diferencias en erradicación bacteriana entre levofloxacin y cefuroxima	I	C
Martin et al, 1998	Revisión sistemática	Encuentran igual eficacia entre levofloxacin y terapias convencionales en: neumonía, reagudizaciones EPOC, sinusitis, ITU, uretritis gonocócica y no gonocócica e infecciones cutáneas	I	C
Casellas et al, 1999	Transversal no aleatorizado: estudio de casos	Encuentran espectros antimicrobianos muy similares entre levofloxacin, amoxicilina-clavulánico y cefuroxima	III	C
The Medical Letter, 1997	Revisión no sistemática	Levofloxacin tan efectivo como cefuroxima en reagudizaciones de EPOC	III	C
Odagiri, 1995	Casos clínicos	Levofloxacin efectivo frente a neumonías, reagudizaciones EPOC	III	C
Niederman, 1999	Revisión no sistemática	Las nuevas quinolonas son una alternativa para el tratamiento de las reagudizaciones de EPOC	III	C

(1) Nivel de evidencia

I. Evidencia obtenida al menos de un ensayo clínico controlado, aleatorizado de manera adecuada.

II-1. Evidencia obtenida de ensayos clínicos controlados bien diseñados sin aleatorización.

II-2. Evidencia obtenida de series temporales múltiples con intervención o sin ella.

II-3. Evidencia obtenida de series temporales múltiples con intervención o sin ella.

III. Opiniones de autoridades en el ámbito, basadas en la experiencia clínica; estudios descriptivos e informes de casos o informes de comités de expertos.

(2) Fuerza de la recomendación.

A. Existen evidencias sólidas para apoyar la recomendación.

B. Existen evidencias aceptables para apoyarla.

C. No existen evidencias suficientes para apoyarla o rechazarla.

D. Existen evidencias aceptables para no apoyarla.

E. Existen evidencias sólidas para no apoyarla.

levofloxacin y reagudizaciones de EPOC: uno de ellos compara levofloxacin frente ofloxacin, y los otros dos levofloxacin frente a cefaclor y frente a cefuroxima-axetilo. Los 3 estudios recogidos corresponden a resúmenes de diferentes conferencias no recogidas en MEDLINE. Las dosis de cefuroxima utilizadas en todos los estudios pueden ser consideradas bajas, ya que en la actualidad la dosis recomendada es de 500 mg/12 h^{3,11,12}; así, en la guía farmacoterapéutica de atención primaria editada por el INSALUD y la Comunidad de Madrid se recomienda una dosis de 15-30 mg/kg/día en 2 tomas, por lo que para un sujeto de 70 kg oscilaría en 1.050-2.100 mg/día en 2 dosis¹². En el resto de los estudios seleccionados no existen elementos de comparación.

— Resultados: en el estudio de Shah et al⁴ se mide la respuesta clínica al final del tratamiento y a los 14 días y 28 días de haber finalizado éste; también se evalúa la respuesta bacteriológica midiendo la erradicación de patógenos mediante cultivo de esputo. En el ensayo de Davies et al⁵ se valora la respuesta bacteriológica mediante cultivo de esputo y no se realiza una evaluación clínica de los resultados. Los principales resultados de estos ensayos se exponen en la tabla 2. Debemos destacar que, aunque ambos apuntan mejores resultados para los grupos tratados con levofloxacin, en ninguno se detectan diferencias significativas a favor de uno u otro fármaco. Se debe exponer que en ninguno de los 2 ensayos clínicos se aportan datos estadísticos que ayuden al lector a valo-

rar la significación estadística de las diferencias encontradas, por lo que tras calcular los intervalos de confianza observamos que efectivamente no existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los resultados aportados por los estudios recogidos en la revisión de Martin et al⁶ son similares a los expuestos anteriormente, no encontrando diferencias respecto a la respuesta clínica en el grupo tratado con levofloxacin frente a las terapias convencionales. Así el estudio que compara levofloxacin frente a cefaclor presenta un 92% de respuesta clínica en ambos grupos y en el estudio que compara levofloxacin, 500 mg/día, frente a cefuroxima, 250 mg/12 h, presentaba una respuesta clínica del 94,6% en el primer grupo frente al 92,6% en el segundo, no mostran-

TABLA 3. Resultados de los ensayos clínicos con sus intervalos de confianza del 95%

Estudio	Resultados grupo levofloxacinó, 250 mg	Resultados grupo levofloxacinó, 500 mg	Resultados cefuroxíma
Shah et al, 1999 Respuesta clínica	Fin tto. ITT: 70% (64,5-75,35) PP: 78% (71,5-84,5)	Fin tto ITT: 70% (64,5-75,35) PP: 79% (72,18-85,82)	Fin tto. ITT: 61% (55,2-66,8) PP: 66% (57,98-74,02)
	A los 5 días. ITT: 73% (67,11-78,89) PP: 89% (83,26-94,74)	A los 5 días. ITT: 72% (65,9-78,08) PP: 85% (77,82-92,18)	A los 5 días. ITT: 68% (61,73-74,27) PP: 79% (70,9-87,1)
	A los 15 días, ITT: 41% (35,25-46,75) PP: 56% (47,09-64,91)	A los 15 días. ITT: 38% (32,32-43,68) PP: 54% (44,19-63,81)	A los 15 días. ITT: 39% (33,2-44,8) PP: 53% (43,32-62,68)
Davies et al, 1999 Erradicación bacteriológica	63,4% (48,63-78,17)	68,3% (54,04-82,56)	47,6% (32,5-62,7)

ITT: todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicación, y PP: todos los pacientes con signos y síntomas de infección con comprobación bacteriológica.

do diferencias significativas (tabla 3).

En el estudio de Casellas et al (1999)⁷ se lleva a cabo una recogida de esputos de pacientes con neumonía extrahospitalaria y reagudizaciones de EPOC, y se realiza una antibiograma de aquéllos analizando los resultados. No se describen con claridad los criterios para incluir a los pacientes en uno u otro grupo. Encuentran que un 87% de las bacterias aisladas era sensible a la amoxicilina clavulánico, un 97% lo era frente a levofloxacinó y un 96% frente a ciprofloxacino. Esta diferencia, no significativa, se debía a la mayor sensibilidad de *Pseudomonas aeruginosa* (10% de las muestras) a las quinolonas. En el resto de las muestras, la sensibilidad a ambos antimicrobianos era similar. En el artículo de Odagiri (1995)⁹ se citan 3 casos de infecciones respiratorias (neumonía, reagudización de EPOC e infección secundaria a cáncer de pulmón) donde el levofloxacinó tuvo un buen comportamiento, logrando la curación de los pacientes. Concluye que el levofloxacinó puede ser utilizado en el tratamiento de las infecciones resistentes a otros antibióticos y puede ser de primera elección en el tratamiento de infecciones graves de origen desconocido. The Medical Letter (1997)⁸ presenta una revisión sobre dos nuevas quinolonas (sparfloxacino y levo-

floxacinó), haciendo un repaso de las características farmacocinéticas, espectro de actuación, efectos adversos e indicaciones. Apunta que presentan una actividad antibacteriana semejante a las viejas quinolonas con mejor comportamiento frente a bacterias grampositivas (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*...) y peor comportamiento que ellas frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Apunta así mismo que el levofloxacinó es tan eficaz como la cefuroxíma en el tratamiento de las reagudizaciones de los pacientes con EPOC.

Discusión

En primer lugar, debemos reseñar que no se ha encontrado ningún ensayo clínico aleatorizado en el que se compare el levofloxacinó con amoxicilina-clavulánico que continúa siendo el fármaco de elección en esta patología^{3,11,13}. Otros datos a destacar son que ninguno de los ensayos clínicos^{4,5} encontrados presentan diferencias significativas entre los grupos estudiados en cuanto a respuesta clínica o bacteriológica, llegando ambos como única conclusión a que el levofloxacinó es tan eficaz como la cefuroxíma en el tratamiento de estos pacientes, sin poder llegar a demostrar que dicho fármaco presenta mejores resultados en el tratamiento empírico de

dichas infecciones. Respecto a la presentación de efectos secundarios, el estudio de Shah⁴ expone que en los grupos de levofloxacinó se manifiesta mayor número de efectos secundarios frente al grupo de cefuroxíma (50% y 47% frente a 42%), y la única diferencia estadísticamente significativa que encuentran en todo el estudio es la mayor presencia de efectos adversos de tipo respiratorio en el grupo tratado con levofloxacinó frente al grupo tratado con cefuroxíma, aunque el autor refiere que dichos episodios no se pueden considerar secundarios al tratamiento, y no aporta datos que secunden esta información. Respecto a la mortalidad del estudio⁴, debemos decir que sólo 18 personas de éste fallecieron de un total de 832. En el grupo de levofloxacinó, 250 mg, murieron 4 de 281 (1,42%); en el grupo de levofloxacinó, 500 mg, fallecieron 10 de 280 (3,57%), y en el grupo de cefuroxíma axetil fallecieron 4 de 271 (1,47%); el autor expone que ninguna de estas muertes fue debida al tratamiento sino a la cronicidad de las patologías de base. En el estudio de Davies et al⁵ se exponen mejores resultados de erradicación para los grupos tratados con levofloxacinó, aunque tampoco encuentran diferencias significativas; este estudio nos muestra que los principales fracasos del tratamiento con cefuroxíma se relacionaron con He-

mophylus influenzae, y los fallos del tratamiento con levofloxacino tenían que ver con *Streptococcus pneumoniae*. Respecto al espectro antimicrobiano de levofloxacino, cefuroxima y amoxicilina-clavulánico, debemos decir que presentan espectros muy similares mostrando ligero mejor comportamiento el levofloxacino con bacterias gram-negativas^{7,8,11}, donde debemos destacar la actividad de las quinolonas frente a *Pseudomonas aeruginosa*, aunque como hemos visto el ciprofloxacino presenta mejor comportamiento que el levofloxacino; así, existen guías¹³ que recomiendan el tratamiento con ciprofloxacino, 500 mg/12 h, de inicio en pacientes que experimentan reagudizaciones de EPOC cuando presentan bronquiectasias, ya que debemos sospechar la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Podemos decir que la única ventaja del levofloxacino sobre los otros fármacos es la mayor comodidad en la posología, al ser una dosis diaria frente a 2 o 3 dosis al día en el caso de la cefuroxima y amoxicilina-clavulánico, aunque no hemos encontrado ningún estudio que asocie esto con un mejor cumplimiento terapéutico, ni mayor eficacia o efectividad clínica. No existen estudios sobre coste-beneficio, aunque observando las evidencias científicas existentes debería ser esto lo que indicase la terapéutica empírica a utilizar en la actualidad en el tratamiento de las reagudizaciones de los pacientes con EPOC. Para finalizar, es necesario comentar algunas de las limitaciones de nuestro estudio;

en primer lugar el hecho de limitar la búsqueda bibliográfica a una sola base de datos, no incluyendo otras bases ni la búsqueda de bibliografía gris (resúmenes de comunicaciones de congresos...), la limitación provocada por los criterios de selección en especial el idioma, incluyendo estudios que hubiesen sido escritos en inglés, francés o español.

No hemos encontrado ninguna evidencia científica que demuestre ventajas del tratamiento con levofloxacino frente a amoxicilina-clavulánico, ni frente a cefuroxima axetilo como tratamiento empírico de primera elección en el tratamiento de los pacientes con reagudizaciones de EPOC en atención primaria.

Bibliografía

1. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Programas Básicos de Salud: Programa del Adulto. Madrid: Doyma, 1999.
2. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Arding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
3. Sociedad Española de Medicina General, Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista. Guía para el control de la Infección 1999. Barcelona: Ed. Talleres Gráficos, 1999.
4. Shah PM, Maesen FPV, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemotherap* 1999; 43: 529-539.
5. Davies BI, Maesen FPV. Clinical effectiveness of levofloxacin in patients with acute purulent exacerbations of chronic bronchitis: the relationship with in-vitro activity. *J Antimicrob Chemotherap* 1999; 43 (Supl C): 83-90.
6. Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, Jung R, Messick CR, Pendland SL. Levofloxacin and sparflaxacin: new quinolone antibiotics. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 320-336.
7. Casellas JM, Gilardoni M, Tomè G, Goldberg M, Ivanovic S, Orduna M et al. Comparative in-vitro activity of levofloxacin against isolates of bacteria from adult patients with community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemotherap* 1999; 43 (Supl C): 37-42.
8. No author listed. Sparflaxacin and levofloxacin. *Med Lett Drugs Ther* 1997; 39: 41-43.
9. Odagiri S. Levofloxacin in patients with severe respiratory tract infection. *Drugs* 1995; 49 (Supl 2): 426-427.
10. Niederman MS. Clinical contribution of the newer fluorquinolones in acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis. *Medicina (B Aires)* 1999; 59 (Supl 1): 23-30.
11. Gilbert D. Moellering R, Sande M. Guía terapéutica antimicrobiana. 1999. Guía Sandford. Madrid: Díaz de Santos, 1999.
12. INSALUD. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales de la Comunidad de Madrid. Guía farmacoterapéutica de atención primaria 1999. Madrid: INSALUD, 1999.
13. Sociedad Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Recomendaciones en el uso de antimicrobianos en atención primaria (3.ª ed.). Barcelona: Edide, 1999.