



PUNTO DE VISTA

Terapia secuencial con medicamentos. Conversión de la vía intravenosa a la vía oral. ¿Una buena estrategia para disminuir la bacteriemia relacionada con catéter?



Sequential drug therapy. Switching from the intravenous to the oral route. A good strategy for reducing catheter-related bacteremia?

Dolores Escudero*, Armando Blanco y Brígida Quindós

Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 4 de septiembre de 2013; aceptado el 14 de septiembre de 2013

«Nada hay tan poderoso como el hábito». Ovidio

Bacteriemia relacionada con catéter

Los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son habitualmente portadores de un catéter venoso central (CVC). Su cateterización puede producir complicaciones infecciosas y mecánicas; entre las infecciosas, se encuentra la bacteriemia relacionada con catéter (BRC) que es una de las infecciones nosocomiales más frecuentes^{1,2}. Desde hace años se han puesto en marcha múltiples estrategias destinadas a disminuir su incidencia³⁻⁶. Pronovost et al.³ demostraron la posibilidad de reducir la BRC prácticamente a cero con un programa que incluía, entre otras medidas, 5 procedimientos relacionados con los catéteres: higiene de manos, barreras durante la inserción, asepsia de la piel con clorhexidina, evitar la vía femoral y retirar todos los CVC innecesarios.

La tasa de BRC en España ha ido disminuyendo en los últimos años, especialmente desde la implantación del

proyecto «Bacteriemia-Zero»⁵, desde 4,89 BRC por 1.000 días de CVC en el año 2008, hasta 2,25 en el año 2012⁷. A pesar de todas las recomendaciones y la existencia de múltiples protocolos de inserción y mantenimiento de los catéteres, la BRC sigue produciéndose. Se ha descrito también para su prevención el uso de conexiones desinfectables, o catéteres impregnados en sustancias antisépticas o antibióticos. Estas medidas son caras y no han demostrado mayor eficacia que la aplicación de programas educativos para la prevención de la infección. A partir de los datos obtenidos en el registro ENVIN-HELICS, se estima que en España anualmente se producen entre 5.000 y 8.000 BRC, lo que supone un grave problema sanitario ya que en estos casos la mortalidad global es del 25% y la mortalidad atribuible, del 9%⁸. Los pacientes con BRC tienen una estancia adicional en la UCI que va desde 6,5 a 20 días, siendo numerosos los estudios que demuestran el incremento sustancial en coste económico que cada episodio de BRC supone al sistema sanitario⁹⁻¹⁵. En España, algunos estudios⁹ encuentran un aumento en la estancia hospitalaria de 19,6 días y un coste estimado añadido de 18.000 euros por episodio de BRC^{9,11}.

Los datos del estudio ENVIN muestran que el tiempo medio de aparición de BRC es cercano a las 2 semanas tras el ingreso del paciente en UCI, lo que sugiere que, en la génesis de la bacteriemia, la vía endoluminal, asociada al

* Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: dolores.escudero@sespa.princast.es,
lolaescudero@telefonica.net (D. Escudero).

cuidado del catéter, puede tener más importancia que la vía exoluminal, que está más relacionada con la técnica de inserción. Por esta razón, se ha destacado la importancia de reforzar el manejo higiénico de los catéteres² y, dentro de lo posible, evitar o minimizar su manipulación.

Terapia secuencial

Los programas de conversión temprana de tratamiento intravenoso (iv) a tratamiento por vía oral (vo) con fármacos de biodisponibilidad oral alta se denominan *terapia secuencial* (TS) o *switch therapy*. La vo en casos seleccionados tiene igual efectividad terapéutica que el tratamiento iv, evita todos sus riesgos y además supone un importante ahorro económico¹⁶⁻¹⁹. En 1988, Nightingale et al.¹⁶, en Connecticut, propusieron las bases para un programa de TS con antibióticos, a través de la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Desde entonces, muchos hospitales aplican TS ya que aporta todos los beneficios derivados del uso de la vía digestiva y un menor riesgo para los pacientes, tal como se ha demostrado en numerosos estudios. La mayoría de ellos se centra en terapia antimicrobiana^{16,17,20-22}, pero desde la década de los noventa existen numerosos trabajos con antiulcerosos, analgésicos, diuréticos, corticoides, antiarrítmicos y otros grupos farmacológicos^{23,24}. En algunos estudios, se ha visto que hasta el 55% de los pacientes tratados con inhibidores de la bomba de protones eran subsidiarios de realizar TS. Los criterios para TS con otros grupos farmacológicos son menos restrictivos que en el caso de los antibióticos. En algunos países como EE. UU., la TS tiene una amplia implantación. Goldwater et al. encuentran que hasta el 81% de los hospitales de Washington D.C. realizaban algún programa de conversión iv a vo²². En España, existen hospitales que tienen ya incluida la TS como un objetivo prioritario en seguridad y calidad.

El sistema más utilizado para promover los programas de TS es el de comunicación mediante una nota informativa de diseño atractivo, que se introduce en la historia clínica próxima a las órdenes médicas del paciente. En ella se explican sus ventajas y cómo realizar la conversión iv a la vo. En algunos estudios, se han propuesto sistemas de cambio automático, que requieren la informatización total de la asistencia. Partiendo del programa informático de *Dosis Unitaria*, se limita la duración del tratamiento iv con los fármacos previamente seleccionados a 72 h. A partir del tercer día, desde el Servicio de Farmacia se dispensa automáticamente la preparación oral, excepto si el médico prescriptor considera que el paciente debe continuar con el tratamiento iv, en cuyo caso, debe notificarlo específicamente al Servicio de Farmacia. Estos modelos son útiles en pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional; en la UCI, dada la complejidad e inestabilidad de los pacientes, debe ser el médico responsable quien valore individualmente y a diario la opción de pasar el tratamiento iv a la vía digestiva.

Los objetivos de la TS son conseguir una buena evolución clínica, disminuyendo los riesgos derivados de la administración iv, la estancia y los costes sanitarios. Una de sus grandes ventajas es que minimiza la manipulación de la vía venosa, y por consiguiente, puede disminuir los riesgos de infección del catéter. Desde este punto de vista, la TS puede ser una estrategia más a tener en cuenta en la lista de recomendaciones existentes para disminuir la BRC. Si conseguimos

Tabla 1 Cómo implementar un programa de terapia secuencial

Implantación de un programa de terapia secuencial en UCI

- Los medicamentos seleccionados deben tener una elevada biodisponibilidad oral
- La pauta posológica para la conversión debe ser simple
- Considerar en la inclusión, fármacos con importante diferencia de coste entre la formulación iv y la oral
- Se debe impartir al estamento médico y de enfermería la tarea educativa correspondiente
- Se debe aportar por escrito la información técnica específica para la implantación de la TS en cada tipo de fármaco
- Se trabajará conjuntamente con la Comisión de Farmacia y Terapéutica en la implantación y seguimiento del programa
- Se trabajará conjuntamente con la Comisión de Infección Hospitalaria y Política Antibiótica la implantación y seguimiento del programa de TS con antibióticos
- El programa se puede implantar de forma escalonada y progresiva con un primer grupo de fármacos. Según se vayan cambiando los hábitos y rutinas clínicas, se irá ampliando el número de fármacos
- Se monitorizará la evolución y resultados del programa con la evaluación económica del ahorro en el gasto en medicamentos
- Se comunicará periódicamente tanto a los profesionales implicados como al equipo directivo los resultados obtenidos y el punto de evolución del programa
- Si en el hospital existe informatización completa, se desarrollarán programas que permitan y faciliten una implementación automática
- Se repetirán de forma periódica la información, justificación y necesidad del programa para que la labor educativa y los resultados obtenidos no se pierdan con el paso del tiempo

TS: terapia secuencial; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

disminuir las manipulaciones de la vía venosa, minimizamos el riesgo de BRC. No hay que olvidar que muchos pacientes ingresados en UCI toleran perfectamente 1.500 cc/d de una dieta enteral y, sin embargo, continúan con fármacos iv de forma rutinaria (antiulcerosos, antitérmicos, antimicrobiales, analgésicos, etc.).

En la [tabla 1](#) se pueden ver las normas generales para iniciar un programa de TS y en la [tabla 2](#) algunos de los medicamentos utilizados en TS, formas de presentación y recomendaciones de administración.

Para iniciar la TS se necesitan unos requisitos tanto por parte del paciente como del medicamento a administrar.

Paciente

- Tracto gastrointestinal funcional: ausencia de síndrome de malabsorción, gastroparesia, íleo posquirúrgico, hemorragia digestiva o síndrome de intestino corto.
- Capacidad de deglución con ingesta de alimentos o medicamentos por vo en las últimas 24 h.

Tabla 2 Algunos de los medicamentos que se pueden utilizar en TS

Medicamento iv	Medicamento oral/SNG	Observaciones
Metamizol mágnésico (Nolotil®)	Cápsulas: abrir y dispersar Ampollas: diluir en 20 ml de agua	Administrar conjuntamente con NE Administrar conjuntamente con NE
Digoxina 0,25 mg	Digoxina Lanacordin® solución Comp.	Administrar directamente o junto con NE Pulverizar y dispersar en 10 ml agua; administrar conjuntamente con NE excepto si lleva fibra
Amiodarona 150 mg (Trangorex®)	Amiodarona 200 mg	Triturar y suspender en 10 ml agua; administrar conjuntamente con NE
Furosemida 20 mg (Seguril®)	Furosemida ampollas 20 mg compr. 40 mg	Diluir la ampolla en 10 ml de agua; administrar conjuntamente con NE
Sulfato de magnesio 12 mEq (Sulmetin simple®)	Magnesio BOI® comp. 4 mEq	Triturar y suspender en 10 ml agua; administrar conjuntamente con NE
Metilprednisolona (Urbason®) 8, 20, 40 y 250 mg	Metilprednisolona compr. 4, 16 y 40 mg	Triturar y suspender en 10 ml agua; administrar conjuntamente con NE
Omeprazol 40 mg	Omeprazol 20 mg/10 fórmula magistral	Administrar directamente; Administrar conjuntamente con NE; no con alimentos ácidos
Paracetamol 1 g	Paracetamol 1 g sobres	Diluir en 30 ml agua; administrar conjuntamente con NE; biodisponibilidad 60-98%
Cloruro potásico una ampolla = 20 mEq	Potasió ⁿ ® jarabe 1 ml = 1 mEq BoiK aspártico® compr. 25 mEq	Administrar conjuntamente con NE; si aparece diarrea suspender Administrar cuando termine efervescencia; si aparece diarrea suspender
Cloruro sódico 20% una ampolla (10 ml = 34 mEq)	Cloruro sódico 20% FM 5 ml = 17 mEq Na	Administrar conjuntamente con NE
Levofloxacina 500 mg	Levofloxacina compr. 500 mg	Triturar y suspender en 20 ml de agua; administrar conjuntamente con NE; biodisponibilidad 100%
Ciprofloxacina 200 o 400 mg	Ciprofloxacina 500 o 750 mg	Triturar y suspender en 20 ml de agua; administrar conjuntamente con NE; biodisponibilidad 70-75%
Levetiracetam 500 mg (Keppra®)	Levetiracetam solución 100 mg/ml	Administrar conjuntamente con NE
AcidoValproico 400 mg (Depakine®)	Valproato sódico solución 200 mg/ml	Administrar conjuntamente con NE
Linezolid 600 mg (Zyvoxid®)	Linezolid 600 mg compr. (Zyvoxid®) Suspensión 30 ml = 600 mg	Administrar conjuntamente con NE; biodisponibilidad 100% Administrar conjuntamente con NE
Amoxicilina-clavulánico 1 g	Amoxicilina-clavulánico 875/125 + amoxicilina sobres 250 mg	Administrar conjuntamente con NE; biodisponibilidad 70-75%

compr: comprimidos; FM: fórmula magistral; iv: intravenoso; NE: nutrición enteral; SNG: sonda nasogástrica; TS: terapia secuencial.

- Ausencia de náuseas, vómitos, riesgo de aspiración o diarrea severa.
- En pacientes con nutrición enteral a través de SNG, el residuo gástrico debe ser inferior al 50% de la cantidad infundida por hora.
- Clínicamente estable.

Medicamento

- Formulación oral disponible (sólidos con posibilidad de ser triturados o líquidos).
- Buena biodisponibilidad por vo.
- Frecuencia de administración.

Terapia secuencial con antibióticos

Los antimicrobianos representan un importante porcentaje del gasto farmacéutico, que puede alcanzar hasta el 25-30% en grandes hospitales¹⁸. En algunos trabajos, se estima que más del 50% de las prescripciones son inapropiadas y que hasta un 40% de los pacientes con tratamiento antibiótico por vía parenteral pueden ser candidatos a un régimen oral^{25,26}.

Para racionalizar el uso de antibióticos en los hospitales, se han utilizado métodos educacionales, restricción estricta de algunos antibióticos y recomendaciones desde comisiones clínicas. Los métodos de carácter restrictivo o punitivo pueden encontrar rechazo y provocar un resultado contrario al

deseado. Sin embargo, políticas como la terapia secuencial han sido consideradas uno de los métodos más aceptados, siendo una de las estrategias recomendadas por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y la Sociedad Americana de Epidemiología Sanitaria, con nivel de evidencia AIII²¹.

Existen numerosos estudios que describen los beneficios de la TS, sobre todo en infecciones urinarias y neumonía adquirida en la comunidad, aunque también se ha probado en pacientes con infecciones más graves tanto adultos como niños^{27,28}. Algunas de las infecciones en las que se ha utilizado con éxito son: peritonitis bacteriana espontánea en cirrosis, pielonefritis aguda²⁹ y BRC, donde un tratamiento oral de fleroxacin más rifampicina se demostró igual de eficaz que las pautas estándar iv en el tratamiento de bacteriemia por *S. aureus* sensible a oxacilina³⁰. Los antimicrobianos con elevada biodisponibilidad oral han desterrado la opinión tradicional que obligaba al tratamiento iv para conseguir el máximo control de la infección. Entre los antimicrobianos con una biodisponibilidad oral del 100% o muy cercana, se encuentran el cotrimoxazol, quinolonas, macrólidos, rifampicina, metronidazol, linezolid, fluconazol, clindamicina y, en menor medida, amoxicilina-clavulánico.

Se habla de TS precoz cuando la conversión se realiza en los primeros días de mejoría del paciente. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, en su guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica²⁰, define los síntomas y signos clínicos que permiten iniciar la TS en la neumonía adquirida en la comunidad:

- Temperatura \leq a 37°C.
- Presión arterial sistólica \geq a 90 mmHg.
- Frecuencia cardíaca < de 100 latidos por minuto.
- Frecuencia respiratoria < de 24 respiraciones por minuto.
- Saturación de oxígeno \geq al 90%.
- Capacidad para la ingesta oral.
- Desaparición de los síntomas de alteración en las funciones superiores.

Otros criterios utilizados para iniciar TS son: ausencia de sepsis, temperatura <38°C, ausencia de leucopenia (<4.000 mm³) o leucocitosis (>12.000 mm³), neutropenia (neutrófilos >1.000 mm³) y buena tolerancia de la vía digestiva. En los pacientes no críticos, una vez conseguida la estabilidad clínica, raramente se produce un agravamiento de la enfermedad.

El cambio de antibiótico iv a oral puede hacerse con el mismo antibiótico, si existen ambas formulaciones y presenta una biodisponibilidad oral adecuada. Si no hay presentación oral, se realiza la sustitución con un antibiótico que tenga un espectro antibacteriano equivalente.

Para realizar el cambio es necesario que el paciente se encuentre estable hemodinámicamente, sin una infección grave, con mejoría de los síntomas y signos de infección, normalización o descenso de los marcadores de inflamación y buena tolerancia de la vía digestiva. Determinar las pautas de TS requiere un consenso multidisciplinar entre farmacéuticos, microbiólogos y clínicos y, para iniciarla, es recomendable el apoyo de la Comisión de Farmacia y del equipo directivo del hospital.

Infecciones con indicación de terapia secuencial

- Neumonía extrahospitalaria y nosocomial.
- Infección intraabdominal.
- Neutropenia febril de bajo riesgo.
- Infección urinaria alta.
- Bacteriemia.
- Infección de piel y partes blandas.
- Infección osteoarticular.
- Enfermedad inflamatoria pélvica.

Infecciones en las que la penetración tisular es pobre y por lo tanto, no está indicada la terapia secuencial

- Endocarditis izquierda.
- Infecciones protésicas endovasculares.
- Meningitis y absceso cerebral.
- Abscesos no drenados.
- Empiema y mediastinitis.
- Neumonía grave por *Legionella*.
- Exacerbaciones graves de la fibrosis quística.
- Bacteriemias complicadas por *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Conclusiones

Aunque la población de pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Intensiva es la más difícil a la hora de aplicar un programa de TS, no debemos despreciar su utilidad, ya que la mayoría de pacientes de cuidados intermedios, y los pacientes de UCI que no se encuentran en estado crítico, pueden beneficiarse de esta estrategia. Al no existir una regla universal que defina el momento idóneo para iniciar la TS, la decisión debe ser individualizada siguiendo los criterios habituales de estabilidad clínica y analítica. Es deseable para su implantación la elaboración de protocolos realizados por equipos multidisciplinares.

Los programas de TS mejoran la seguridad de los pacientes, consiguiendo además un importante ahorro económico; esta práctica debería ser una fuerte tendencia en el futuro. Tenemos que desterrar las rutinas clínicas y replantearnos cada día qué medicamentos podemos cambiar a la vía digestiva. Si disminuimos las manipulaciones de la vía venosa, estamos bloqueando una de las fuentes de infección, atacando su *tendón de Aquiles*, y podremos contribuir a disminuir las infecciones por catéter.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Dra. María Teresa Iglesias, responsable de la Unidad de Gestión de Farmacia (UGF) del Hospital Universitario Central de Asturias, por la lectura, correcciones y aportaciones realizadas en el documento de trabajo que nos permitió iniciar en nuestra UCI la andadura por la Terapia secuencial.

Al Dr. José Ruiz Palomar y al Dr. Miguel Alaguero Calero de la UGF por sus contribuciones.

Bibliografía

1. Álvarez Lerma F, Olaechea Astigarraga P, Palomar Martínez M, Insausti Ordeñana J, López Pueyo MJ, Grupo de Estudio ENVIN-HELICS. Epidemiología de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres vasculares en pacientes críticos ingresados en servicios de medicina intensiva. *Med Intensiva*. 2010;34:437-45.
2. Palomar Martínez M, Álvarez Lerma F, Riera Badía MA, León Gil C, López Pueyo MJ, Díaz Tobajas C, et al., Grupo de Trabajo del Estudio Piloto Bacteriemia Zero. Prevención de la bacteriemia relacionada con catéteres en UCI mediante una intervención multifactorial. Informe del estudio piloto. *Med Intensiva*. 2010;34:581-9.
3. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355:2725-32.
4. Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45.
5. Proyecto Bacteriemia Zero [consultado 27 Jun 2013]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/bacteriemia-zero/bzero.asp>
6. Esteve F, Pujol M, Ariza J, Gudiol F, Verdagué R, Císal M, et al. Impacto de un programa de prevención de la bacteriemia relacionada con catéter en un hospital terciario. *Enferm Infecc Microb Clin*. 2009;27:561-5.
7. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. ENVIN-HELICS [consultado 27 Jun 2013]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
8. Palomar M, Álvarez Lerma F. A Ítaca sin odiseas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:559-60.
9. Rello J, Ochagavía A, Sabanes E, Roque M, Mariscal D, Reynaga E, et al. Evaluation of outcome of intravenous catheter-related infections in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1027-30.
10. Saint S, Veenstra DL, Lipsky BA. The clinical and economic consequences of nosocomial central venous catheter-related infection: Are antimicrobial catheters useful? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2000;21:375-80.
11. Riu M, Terradas R, Sala M, Comas M, Knobel H, Grau S, Cots F. Costes asociados a las bacteriemias nosocomiales en un hospital universitario. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30:137-42.
12. Shannon RP, Patel B, Cummins D, Shannon AH, Ganguli G, Lu Y. Economics of central line-associated bloodstream infections. *Am J Med Qual*. 2006;21 Suppl 6:75-165.
13. Higuera F, Rangel-Frausto MS, Rosenthal VD, Martínez Soto J, Castañón J, Franco G, et al. Attributable cost and length of stay for patients with central venous catheter-associated bloodstream infection in Mexico city intensive care units: A prospective, matched analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2007;28:31-5.
14. Grau S, Alvarez-Lerma F. Farmacoeconomía de la infección en la Unidad de Cuidados Intensivos. *Rev Esp Quimioter*. 2008;21:26-34.
15. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, de Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1591-8.
16. Nightingale CH, Gousse GC. Stream lining antibiotic therapy with oral quinolones: A commentary for P&T Committee members. *Hosp Formul*. 1988;23 Supl B:32-7.
17. Ramírez JA, Cooper A, Wiemken T, Gardiner D, Babinchak T, For the 308 Study Group. Switch therapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Tigecycline vs levofloxacin. *BMC Infect Dis*. 2012;12:159.
18. Martínez Vázquez MJ. Terapia secuencial con medicamentos. Estrategia de conversión de la vía intravenosa a la vía oral. Monografía de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [consultado 26 Jul 2013]. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Monografias/terapia.pdf>
19. Nuchols TK, Paddock SM, Bower AG, Rothschild JM, Fairbanks RJ, Carlson B, et al. Costs of intravenous adverse drug events in academia and nonacademic intensive care units. *Med Care*. 2008;46:17-24.
20. Carratalá Fernández J, Navas Elorza E, San Juan R, Soriano F, Rodríguez Cerrato V, Gudiol Munté F. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). SEIMC. 2006 [consultado Oct 2013]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/guia_de_recomendaciones_en_la_terapia_secuencial_antibiotica_\(tsa\)...seimc.2006c.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/apua-cuba/guia_de_recomendaciones_en_la_terapia_secuencial_antibiotica_(tsa)...seimc.2006c.pdf)
21. Dellit TH, Owens RC, McGowan Jr JE, Gerding DN, Weinstein RA, Burke JP, et al. 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;44:159-77.
22. Goldwater SH, Neal-Janifer A, Milkovich G, Chatelain F. Smoothing the path for iv-to-oral conversion. *Am J Health Syst Pharm*. 1997;54:200-5.
23. Ripoteau C, Conort O, Lamas JP, Auleley GR, Hazebroucq G, Durieux P. Effect of multifaceted intervention promoting early switch from intravenous to oral acetaminophen for postoperative pain: Controlled, prospective, before and after study. *BMJ*. 2000;321, 1460-1463.
24. Wurzer H, Schutze K, Bethke T, Fischer R, Luhmann R, Riesenhuber C, Austrian Intravenous Pantoprazole Study Group. Efficacy and safety of pantoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease using an intravenous-oral regimen. *Hepatogastroenterology*. 1999;46, 1809-1815.
25. Buyle FM, Metz-Gercek S, Mechtler R, Kern WV, Robays H, Vogelaers D, et al. Antibiotic Strategy International-ABS Quality Indicators Team. Prospective multicentre feasibility study of a quality of care indicator for intravenous to oral switch therapy with highly bioavailable antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2043-6.
26. Sevinç F, Prins JM, Koopmans RP, Langendijk PN, Bossuyt PM, Dankert J, et al. Early switch from intravenous to oral antibiotics: Guidelines and implementation in a large teaching hospital. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:601-6.
27. Manzoni P, Esposito S, Gallo E, Gastaldo L, Farina D, Principi N. Switch therapy in full-term neonates with presumed or proven bacterial infection. *J Chemother*. 2009;21:68-73.
28. Cunha BA. Oral antibiotic therapy of serious systemic infections. *Med Clin North Am*. 2006;90:1197-222.
29. Monmaturapoj T, Montakantikul P, Moosikapun P, Tragulpiankit P. A prospective, randomized, double dummy, placebo-controlled trial of oral cefditoren pivoxil 400 mg 11 daily as switch therapy after intravenous ceftriaxone in the treatment of acute pyelonephritis. *Int J Infect Dis*. 2012;16:843-9.
30. Schrenzel J, Harbarth S, Schockmel G, Genné D, Bregenzer T, Flueckiger U, et al., Swiss Staphylococcal Study Group. A randomized clinical trial to compare fleroxacin/rifampicin with flucloxacillin or vancomycin for the treatment of staphylococcal infection. *Clin Infect Dis*. 2004;39:1285-92.