



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Levofloxacin 250mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB MDR)
Número de casos anuales:	En la solicitud presentada por Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis indica 2500 casos anuales

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Levofloxacin
Formulación propuesta para inclusión	Levofloxacin 250mg tableta
Verificación de Registro Sanitario:	Levofloxacin 250mg tableta: 01 Registro Sanitario Levofloxacin 500mg tableta: 41 Registros Sanitarios Levofloxacin 750mg tableta: 18 Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Levofloxacin 500mg tableta

III. Análisis de la literatura científica

La tuberculosis (TB) sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en el mundo. Su manejo se ha tornado complejo debido al aumento de la resistencia a los medicamentos antituberculosos de uso común¹.

El tratamiento de tuberculosis fármaco resistente (TB-MDR) es complejo y en algunos casos puede ser necesario el uso de medicamentos de segunda línea y/o cirugía de resección, por lo tanto el manejo de estos pacientes debe ser realizado por expertos, o en consulta estrecha con estos profesionales. Los buenos resultados del tratamiento dependen del diagnóstico rápido y preciso, junto con la administración de la terapia apropiada y una estrecha vigilancia².

Se han realizado pocos estudios controlados sobre el tratamiento de la TB-MDR, el enfoque de estos estudios se ha basado en la experiencia clínica con pacientes que han sido tratados previamente y en los que han recaído, así como en las prácticas imperantes en los centros de referencia para los casos de TB-MDR, incluso en los países con recursos limitados, se han obtenido buenos resultados con regímenes cuidadosamente elegidos y programas para aumentar la adherencia a la terapia^{3,4}.

¹ Neil W Schluger, MD, C Fordham von Reyn, MD, Elinor L Baron, MD, DTMH. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. Literature review current through: Oct 2012. | Last updated: Ago 21, 2012

² Neil W Schluger, MD, C Fordham von Reyn, MD, Elinor L Baron, MD, DTMH. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. Literature review current through: Oct 2012. | Last updated: Ago 21, 2012

³ Neil W Schluger, MD, C Fordham von Reyn, MD, Elinor L Baron, MD, DTMH. Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. Literature review current through: Oct 2012. | Last updated: Ago 21, 2012

⁴ Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, Fitzmaurice GM, AlcantaraViru FA, Appleton SC, Bayona JN, Bonilla CA, Chalco K, Choi S, Franke MF, Fraser HS, Guerra D, Hurtado RM, Jazayeri D, Joseph K, Llaro K, Mestanza L, Mukherjee JS, Muñoz M, Palacios E, Sanchez E, Sloutsky A, Becerra MC. N Engl J Med. 2008;359(6):563.



Los fármacos antituberculosos se han dividido tradicionalmente en medicamentos de primera y segunda línea, siendo Isoniazida, Rifampicina, Pirazinamida, Etambutol y Estreptomina las principales drogas de primera línea. Las Fluoroquinolonas se encuentran entre los medicamentos de segunda línea⁵.

- Los datos sobre la eficacia clínica de fluoroquinolonas en el tratamiento de la MDR-TB son limitados, y generalmente se prefieren a las fluoroquinolonas de última generación (levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin) en relación a las de primera generación (ofloxacin, ciprofloxacino y esparfloxacino)⁶.
- Los datos que apoyan el uso de levofloxacin (1000mg/día) proceden de un pequeño ensayo aleatorizado y un estudio farmacocinético^{7,8}. En estudios anteriores, los datos sobre la administración de levofloxacin a una dosis inferior (500mg/día) sugirió que fue menos eficaz que moxifloxacin o gatifloxacin⁹.
- En el meta-análisis realizado por Shama y Col. (2012) con la finalidad de evaluar el impacto en los resultados del tratamiento de pacientes con TB-MDR, las dosis empleadas de levofloxacin estuvieron entre 500–1000mg¹⁰ (Tabla N° 1).

Tabla N° 1: Dosis de Levofloxacin empleado en el Meta-análisis realizado por Shama y Col. 2012

N°	Autor	Año	Dosis
1	Avendaño	2000	100 mg/día
2	Burgos	2005	500 mg/día
3	Chan	2005	500-750 mg/día
4	Granich	2008	500-1000 mg/día
5	DH Kim	2008	500 mg/día
6	HR Kim	2007	500 mg/día
7	Kwon	2008	500 mg/día
8	Migliori	2002	7.5-10 mg/kg/día
9	Mitnick	2010	750 mg/día
10	Munsiff	2006	500 mg/día
11	Narita	2001	500 mg/día
12	Shin	2006	7.5-10 mg/kg/día
13	Shiraishi	2004	300-500 mg/día
14	Tupasi	2006	7.5-10 mg/kg/día
15	yew	2003	600-800 mg/día

⁵World Health Organization.Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO/HTM/TB/2008.402».

⁶Neil W Schluger, MD, C Fordham von Reyn, MD, Elinor L Baron, MD, DTMH.Diagnosis, treatment, and prevention of drug-resistant tuberculosis. Literature review current through: Oct 2012. | Last updated: Ago 21, 2012

⁷Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, Daley CL, Peloquin CA, Eisenach KD, Jankus DD, Debanne SM, Charlebois ED, Maciel E, Palaci M, Dietze R. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis.Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jun;10(6):605-12

⁸Peloquin CA, Hadad DJ, Molino LP, Palaci M, Boom WH, Dietze R, Johnson JL. Population pharmacokinetics of levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin in adults with pulmonary tuberculosis.

⁹Ginsburg AS, GrossetJH, BishaiWRFluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. Lancet Infect Dis. 2003;3(7):432.

¹⁰Shama D. Ahuja and col. Multidrug Resistant Pulmonary Tuberculosis Treatment Regimens and Patient Outcomes: An Individual Patient Data Meta-analysis of 9,153 Patients. PLOS Medicine. August 2012 | Volume 9 | Issue 8 | e1001300



- En la Guía para el Manejo Programático de la Tuberculosis drogoresistente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda Levofloxacino 750mg/día como dosis usual¹¹.
- La dosificación diaria establecida por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis es 10 a 15mg/Kg y dependiendo de la presentación, la dosificación se encuentra en un rango de 750 a 1000mg¹².
- La Norma Técnica de Salud vigente para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis¹³, indica que de diagnosticarse tuberculosis congénita, iniciar tratamiento antituberculosis de manera inmediata. El recién nacido con tuberculosis congénita de madre con tuberculosis resistente debe recibir un tratamiento basado en el esquema de la madre. Si la evaluación clínica del recién nacido es normal, la conducta a seguir es la siguiente:
 - Si la madre recibe esquema para tuberculosis sensible; el recién nacido debe iniciar con terapia preventiva con isoniazida (TPI) a dosis de 10mg/kg/día más vitamina B6 (5-10mg/d) por tres meses. A los tres meses de TPI, debe aplicarse la prueba de tuberculina (PPD). Si el PPD es mayor o igual a 5mm, buscar tuberculosis activa; si se diagnostica tuberculosis activa iniciar tratamiento, de lo contrario completar los 6 meses de TPI. Si el PPD es menor de 5mm, suspender TPI y vacunar con BCG.
 - Si la madre presenta tuberculosis resistente a isoniazida el recién nacido no debe recibir TPI, se le debe vacunar con BCG y ser evaluado periódicamente por el pediatra o médico consultor.
 - Todo hijo de madre con tuberculosis debe ser evaluado cada 3 meses hasta los 2 años de edad para detección precoz de tuberculosis.

En todo caso de tuberculosis infantil debe recibir el mismo tratamiento para personas adultas con o sin infección por VIH, con dosis ajustadas a su peso. En los casos de tuberculosis infantil que son contactos de un caso con tuberculosis resistente, se debe:

- Obtener muestra de baciloscopia, prueba de sensibilidad rápida, cultivo y prueba de sensibilidad convencional.
- Referir al niño al médico consultor.
- Iniciar tratamiento empírico de acuerdo a esquema que recibe el caso índice.
- Reevaluar el caso de acuerdo al resultado de la prueba de sensibilidad y la evolución clínica.

Esquemas empíricos para TB resistente basados en la PS rápida a H y R

Resultado PS rápida	Esquema empírico	Duración	Comentario
TB H resistente	2 (REZLfx)/7 (RELfx)	Terapia diaria excepto domingos por 9 meses	Ajustar estos esquemas según resultado de PS convencional a medicamentos de 1 y 2 línea
TB R resistente	6 - 8 (HEZLfxKmEtoCs) / 12 (HEZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos 12 a 18 meses	
TB H y R resistente (TB MDR)	6 - 8 (EZLfxKmEtoCs) / 12 - 16 (EZLfxEtoCs)	Terapia diaria excepto domingos ≥18 meses	

¹¹World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO/HTM/TB/2011.402».

¹² MINSA. NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 715-2013/MINSA.

¹³ MINSA. NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 715-2013/MINSA.



Fármacos	Siglas	Dosificación diaria	Dosis máxima/día	Presentación
Levofloxacina	Lfx	10 - 15 mg/Kg	750 - 1000 mg	Tableta x 250 y 500 mg

En toda persona afectada por tuberculosis (TB) debe realizarse un examen basal de creatinina, si este es mayor a 1.3mg/dl debe completarse los estudios para descartar enfermedad renal crónica (ERC). Todo paciente con comorbilidad TB-ERC debe recibir los esquemas de tratamiento, considerando el ajuste de dosis de acuerdo al estado de función renal según la siguiente tabla:

Dosis de medicamentos antituberculosis para ERC severa (*) o en hemodiálisis

Medicamento	Cambio en Frecuencia	Dosis recomendada y frecuencia
Isoniazida	No requiere	300 mg una vez al día.
Rifampicina	No requiere	600 mg una vez al día.
Etambutol	Sí requiere	20 – 25 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Pirazinamida	Sí requiere	25 – 30 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Estreptomicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Kanamicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Amikacina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Capreomicina	Sí requiere	12 – 15 mg/Kg. 3 veces por semana. No diario.
Levofloxacino	Sí requiere	750 – 1000 mg por dosis, 3 veces por semana.
Moxifloxacino	No requiere	400 mg una vez al día.
Cicloserina	Sí requiere	250 mg una vez al día o 500 mg 3 veces por semana.
Etionamida	No requiere	500 – 750 mg una vez al día.
PAS Sachet	No requiere	4 g cada 12 horas.
Amoxicilina /ac. Clavulánico	Sí requiere	1 g cada 12 horas o una vez al día.

(*) Enfermedad Renal Crónica severa (depuración de creatinina < 30 ml por minuto)

Las gestantes con diagnóstico de tuberculosis deben ser consideradas "Gestante de Alto Riesgo Obstétrico" y debe recibir manejo especializado en un establecimiento de salud de mayor complejidad.

- El tratamiento debe iniciarse usando los mismos esquemas dispuestos en la sección "tratamiento de la tuberculosis".
- Los medicamentos orales de primera línea (isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida) pueden usarse durante el embarazo y la lactancia.
- Considerar el uso de fluoroquinolonas, etionamida, cicloserina y PAS, evaluando el riesgo beneficio.
- Evitar el uso de inyectables de primera y segunda línea durante el primer trimestre de la gestación. Según evaluación del riesgo beneficio, incluirlos a partir del segundo trimestre.

El diagnóstico de tuberculosis sensible no contraindica la lactancia materna. La madre debe usar una mascarilla de tela o quirúrgica mientras da de lactar. En casos de madres con TB MDR/XDR con baciloscopia y cultivo positivo, la lactancia materna



directa está contraindicada. En estos casos el lactante debe recibir la leche materna extraída manualmente.

- En el Manual de las Guías de Prácticas Clínicas de la OMS¹⁴ para la Gestión Programática de la Tuberculosis resistente a los medicamentos indica:
 - Levofloxacin no es recomendado en niños menores de 10kg, sin embargo, es uno de los fármacos más importantes en el tratamiento de la TB MDR. Los riesgos y beneficios deben ser discutidos con la madre y si la madre está de acuerdo en dar ¼ de la tableta de 250mg dos veces al día (esto se basa en la dosificación de 15 a 20mg/kg por día dividida en dos dosis para niños menores de cinco años de edad).
 - La dosis de levofloxacin para el tratamiento de la tuberculosis:
 - Adultos: es de 10-15mg/kg una vez al día.
 - Niños: 5 años y menos: 15 a 20mg/kg divididos en dos dosis (mañana y noche).
 - Más de 5 años: 10 a 15mg/kg una vez al día.
 - En casos de insuficiencia renal/diálisis: 750-1000mg/dosis, 3 veces a la semana durante la depuración de creatinina < 30ml/min.

Levofloxacin		
5 years and under: 15–20 mg/kg split into two doses (morning and evening)		
Over 5 years: 10–15 mg/kg once daily		
Body weight kg	Under 5 years (250 mg tablet)	More than 5 years (250 mg tablet)
10–15	0.50 tab twice daily	-
16–23	0.75 tab twice daily	1.0 tab once daily
24–30	1.00 tab twice daily	1.5 tab once daily

- Según Uptodate¹⁵ (2014), la dosificación recomendada es la siguiente:
 - En adultos la dosis diaria es de 500mg-1000mg.
 - En insuficiencia renal se debe realizar ajuste de dosis de acuerdo al Clearance de creatinina (Clcr), la dosificación recomendada es de acuerdo a la siguiente Tabla N° 2:

Tabla N° 2: Ajuste de dosis de Levofloxacin en Insuficiencia Renal

Dosis requerida	Clareance de creatinina Clcr		Hemodiálisis/crónica, hemodiálisis peritoneal ambulatoria
	20-49ml/minuto	10-19ml/minuto	
750mg	750mg c/48horas	Dosis inicial 750mg seguida de 500mg c/48 horas	Dosis inicial 750mg seguida de 500mg c/48 horas. No se requiere dosis suplemental
500mg	Administrar 500mg como dosis inicial, seguido por 250mg c/24 horas	Administrar 500mg como dosis inicial seguido de 250mg c/48 horas	Dosis inicial 500mg, seguido por 250mg c/48 horas. No se requiere dosis suplemental
250mg	No requiere ajuste de dosis	Administrar 250mg c/48 horas	No hay información disponible.

- Levofloxacin tiene limitado metabolismo hepático y no se espera que se vea afectado en insuficiencia hepática.
- La dosis en pacientes geriátricos es igual a dosificación de adultos

¹⁴ World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014

¹⁵Vella J. William MB. Daniel CB. Cytomegalovirus infection in renal transplant recipients.UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2011]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



IV. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Medicamento	Precio unitario S/.	Costo/Dosis/Día S/.
Levofloxacin 500mg tableta	0.46 ¹⁶	0.65
Levofloxacin 250mg tableta	0.19 ¹⁷	
Levofloxacin 750mg tableta	1.54 ¹⁸	1.54

- Consumo de Levofloxacin 250mg tableta a nivel nacional desde el 2010 hasta agosto del 2014¹⁹

AÑO	UNIDADES
2010	88586
2011	438262
2012	636767
2013	106707
2014	612437

V. Resumen del status regulatorio

Indicaciones aprobadas

Levofloxacin es una fluoroquinolona que se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de Medicamentos de Alta Vigilancia Sanitaria^{20,21,22}.

Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- En la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013) se encuentra levofloxacin de 250mg, 500mg y 750mg.
- En la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013) se encuentra levofloxacin de 250mg y 500mg.

VI. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Levofloxacin 250mg tableta, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque dicha presentación es conveniente para optimizar la dosificación y administración para todos los grupos etareos.

¹⁶ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁷ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁸ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁹ Productos de ICI (Informe de Consumo Integrado) SIMMED reportados a nivel nacional

²⁰ Food and Drug Administration (FDA). LEVAQUIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

²¹ HealthCanada. ACTLEVOFLOXACIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

²² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LEVOFLOXACINA [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.