



INFORME TÉCNICO N° 004 – 2010

2. ANALISIS

2.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD¹

Moxifloxacino 400mg tabletas orales.

ATC/DCI: ²	J01MA14 / Moxifloxacino
DDD: ³	0,4 g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ⁴	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2010.
Condición(es) clínicas evaluadas:	TBMDR/RAFAs

2.2 INTRODUCCION

La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo y su tratamiento se ha vuelto más complejo debido a una mayor resistencia a los medicamentos antituberculosos de uso común.⁵ La Organización Mundial de la Salud, estima que 9.27 millones de nuevos casos de tuberculosis ocurrieron en el año 2007 (139 por 100000 habitantes), comparado con 9.24 millones de nuevos casos (140 por 100000 habitantes) en el año 2006.⁶

La tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) se define como tuberculosis resistente a los dos principales medicamentos de primera línea (isoniazida y rifampicina)⁷. En el 2007 fueron estimados 9.27 millones de nuevos casos y un adicional de 1.16 millones de episodios subsecuentes de tuberculosis (episodios que ocurrieron en paciente quienes ya habían experimentado al menos un episodio previo de tuberculosis en el pasado y quienes recibieron al menos un mes de tratamiento antituberculoso), entre estos 10.4 millones de episodios de tuberculosis, un estimado de 4.9% ó 511,000 fueron casos de TB-MDR; de estos 289,000 estuvieron entre los nuevos casos y 221,000 estuvieron entre los casos previamente tratados⁶.

La tuberculosis extensamente resistente (TB-XDR) se define como tuberculosis resistente a múltiples medicamentos así como a cualquiera de las fluoroquinolonas y al menos uno de los tres medicamentos en inyectable de segunda línea (amikacina, kanamicina o

¹ DIGEMID, Expediente N° 00546-10.

² WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) Index 2009. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/>

³ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.

⁴ World Health Organization 2009. WHO Essential Drug List N° 16. 16th list, March 2009.

<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>

⁵ Schluger Neil W, Diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos, 2010 UpToDate.

⁶ Global tuberculosis control : epidemiology, strategy, financing : WHO report 2009. Disponible en:

http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/update/en/index.html

⁷ The Global MDR-TB & XDR-TB Response Plan 2007–2008 Disponible en:

http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/who_hqm_tb_2007.387_eng.pdf



capreomicina)⁷. A finales de 2008, 55 países y territorios habían informado de al menos un caso de TB-XDR.⁶

El Perú fue calificado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en la década de los años 1980 como un país con severa endemia de Tuberculosis (TB). Durante los años 1990 el programa de control de TB de Perú accedió a recursos económicos que le permitió brindar tratamientos gratuitos para TB sensible. El acceso a diagnóstico y tratamiento gratuito permitió detectar por lo menos al 70% de los casos y curar por lo menos al 85% de los casos de TB sensible, con lo que las tasas de morbilidad e incidencia fueron disminuyendo sostenidamente, a tal punto que Perú salió de la lista de OMS de los 23 países con mayor prevalencia de TB en el mundo.⁸

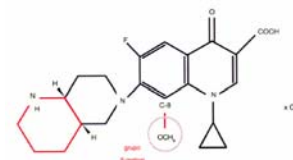
En el año 2007 se han atendido 29,393 casos nuevos de Tuberculosis en el Perú, si lo comparamos con el año 1992 (año de máxima notificación) en que se diagnosticaron 52,556 casos, se evidencia una disminución del 34.3 %.⁹ Sin embargo, una proporción de pacientes con antecedentes de tratamientos previos desarrollaron resistencia a los medicamentos y transmitieron a sus contactos la misma resistencia, no obstante recibieron esquemas que estaban indicados para pacientes enfermos por primera vez, según normas nacionales del Programa Nacional de Control de Tuberculosis, situación que contribuyó al incremento acelerado de casos de TB resistente a los antibióticos. A partir de mediados de los años 1990 Perú fue considerado como uno de los 10 países con mayor número de casos de TB multidrogorresistente (TBMDR).⁸

Según el informe de evaluación del año 2008 de la Estrategia Sanitaria de prevención y Control de Tuberculosis, el 86% de todos los casos de TB y TB-MDR en Lima Metropolitana fueron notificados en 18 de sus 43 distritos, los cuales tienen como característica alto porcentaje de hacinamiento, entre ellos San Juan de Lurigancho, San Martín de Porres, La Victoria, Ate, Lima Cercado, San Juan de Miraflores, El Agustino, Santa Anita, Villa María el Triunfo, Villa El Salvador, Comas, Independencia y Los Olivos.⁹

La TB-XDR fue notificada en el país desde el año 1999 y a la fecha del informe se han registrado 190 casos acumulados, se evidencia en los 3 últimos años una emergencia de casos de TB-XDR, coincidentemente con la realización y el incremento gradual de pruebas diagnósticas,⁹ la única forma de identificarla es realizando pruebas de sensibilidad a medicamentos de segunda línea, en la actualidad solo Estados Unidos, Canadá y Perú han incorporado esta prueba de manera rutinaria,⁸ en el momento de la edición final del Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis en el Perú en Febrero 2009, se alcanzaba los 208 casos acumulados.⁸

FARMACOLOGIA

Moxifloxacino es un antibacteriano de amplio espectro que fue aprobado en 1999 para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio en adultos, pertenece al grupo farmacoterapéutico de las quinolonas y se caracteriza porque tiene un grupo metoxi



⁸ Plan Estratégico Multisectorial de la Respuesta Nacional a la Tuberculosis en el Perú 2009 – 2018, MINSA Febrero, 2009.

⁹ Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, Situación de la Tuberculosis en el Perú Informe de Gestión, MINSA 2008.



en la posición 8 y un anillo fusionado a la pirrolidona diazabicyclo en la posición 7 que aumenta la acción contra los gram positivos,^{10,11,14} moxifloxacin posee actividad in Vitro frente a un amplio espectro de microorganismos patógenos gram-positivos y gram-negativos, la acción bactericida de moxifloxacin resulta de la inhibición de ambos tipos de topoisomerasas II (ADN girasa y topoisomerasa IV) necesarias para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. Al parecer la porción C8-metoxi contribuye a favorecer la actividad y a reducir la selección de mutantes resistentes de las bacterias Gram positivas, en comparación con la mitad C8-H. La presencia masiva del sustituyente bicycloamina en la posición C7 impide el flujo activo, asociado a los genes *norA* o *pmrA* observados en determinadas bacterias Gram positivas. Las investigaciones farmacodinámicas demostraron que moxifloxacin presenta una actividad bactericida dependiente de la concentración.^{12,13,14}

Diversas Agencias Regulatoras de Medicamentos autorizan el uso de moxifloxacin en pacientes con 18 años o más para (1) sinusitis bacteriana aguda (ABS) y exacerbación aguda de la bronquitis crónica (AECB), solo cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones o cuando éstos han fracasado en la resolución de la infección, (2) neumonía adquirida en la comunidad, excepto casos graves, solo cuando no se considera apropiado el uso de otros agentes antibacterianos que son comúnmente recomendados para el tratamiento inicial de estas infecciones, (3) enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada sin absceso tubo-ovárico o pélvico asociados, no se recomienda para el uso en monoterapia en la enfermedad inflamatoria pélvica leve o moderada sino que debe administrarse en combinación con otro agente antibacteriano apropiado debido al incremento de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacin, a no ser que pueda excluirse la presencia de cepas de *Neisseria gonorrhoeae* resistentes a moxifloxacin. Moxifloxacin está indicado en el tratamiento de las infecciones anteriores siempre que estén causadas por microorganismos sensibles.^{12,13,15,16} La Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos autoriza adicionalmente su uso en infecciones no complicadas de piel y tejidos blandos causados por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus pyogenes* sensibles.¹⁴

Moxifloxacin se absorbe rápida y casi completamente después de una administración oral, presentando una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente el 91%. Tras una dosis oral de 400 mg, se alcanzan concentraciones máximas de 3,1 mg/l en 0,5 - 4 horas, se observa un área bajo la curva (AUC) de 35 mg.h/l y un volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de aproximadamente 2 l/kg. Las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas en estado estacionario (400 mg una vez al día) fueron de 3,2 y 0,6 mg/l, respectivamente, tiene unión a proteínas de aproximadamente un 40-42%,

¹⁰ Gutierrez Zufiaurre, Relación Estructura Actividad y Efectos Adversos de las Quinolonas, Rev Esp Quimioterapia, septiembre 2004; vol 17 (Nº3) 232-243.

¹¹ Ignacio Alós Juan, Quinolonas, Enferm Infecc Microbiol Clin 2003;21(5):261-8

¹² European Medicines Agency, FICHA TÉCNICA AVELOX 400 mg tab, Disponible en <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/referral/avelox/Avelox-Annex%20I-III-es.pdf> Revisado 03_03_2010.

¹³ MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ficha Técnica Actira® 400 mg comprimidos. Revisado 03_03_2010.

¹⁴ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, Label AVELOX® tablets, <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

¹⁵ MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL Agencia española de medicamentos y productos sanitarios, Ficha Técnica Havelox® 400 mg comprimidos. Revisado 03_03_2010

¹⁶ British National Formulary 58, MOXIFLOXACIN, BMJ Group and RPS Publishing 2009. Sitio en internet: <http://bnf.org/bnf/bnf/58/127959.htm?q=%22moxifloxacin%22>



independiente de la concentración del fármaco, principalmente a la albúmina sérica.^{12,13,14,17}

Tejido	Concentración	Relación Tejido / Plasma
Plasma	3,1 mg/l	--
Saliva	3,6 mg/l	0,75-1,3
Líquido vesicular	1,6 ¹ mg/l	1,7 ²
Mucosa bronquial	5,4 mg/kg	1,7 - 2,1
Macrófagos alveolares	56,7 mg/kg	18,6 - 70,0
Líquido de revestimiento epitelial	20,7 mg/l	5 - 7
Seno maxilar	7,5 mg/kg	2,0
Seno etmoides	8,2 mg/kg	2,1
Pólipos nasales	9,1 mg/kg	2,6
Líquido intersticial	1,0 ² mg/l	0,8-1,4 ^{2,3}
Tracto genital femenino*	10,2 ⁴ mg/kg	1,72 ⁴

*Administración intravenosa de una dosis única de 400 mg
¹ 10 h después de la administración
² concentración libre
³ desde 3 h hasta 36 h tras la dosis
⁴ al final de la perfusión intravenosa

Tras la administración oral de una dosis única de 400 mg de moxifloxacino, las concentraciones máximas son las que se muestran en el cuadro. Moxifloxacino experimenta una biotransformación en Fase II y es excretado por vía renal y biliar/fecal como fármaco inalterado y en forma de sulfo-compuesto (M1) y glucurónido (M2). Tiene una semivida de eliminación media de aproximadamente

12 horas, tiene un aclaramiento renal de aproximadamente 24-53 ml/min, indicando una reabsorción tubular parcial del fármaco por los riñones. Las concentraciones plasmáticas más altas se observaron en voluntarios sanos con bajo peso corporal y en voluntarios de edad avanzada. Las propiedades farmacocinéticas de moxifloxacino no difieren de manera significativa en pacientes con insuficiencia renal. Los estudios farmacocinéticos en pacientes con daño hepático (Child Pugh A, B) no han permitido determinar si hay alguna diferencia en comparación con los voluntarios sanos. La experiencia clínica del uso de moxifloxacino en pacientes con función hepática alterada es insuficiente.^{13,14,17}

Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos entre moxifloxacino y otras fluoroquinolonas.^{18,19,20}

	Ciprofloxacino (250mg)	Ofloxacino (400mg)	Moxifloxacino (400mg)
C _{max} (µg/mL/70kg)	1.5	4	4.34
AUC 24 (µg*h/mL/70Kg)	5.75	48	39.3
C _{max} /MIC	1 a 2	2	9
AUC ₂₄ /MIC	10 a 20	24	93
T _{max} (h)	1 a 2	1 a 2	1.5 a 3
Disponibilidad Oral	60% a 80%	90% a 98%	90%
Volumen distribución	1.2 a 2.7 L/kg	2.4 a 3.5 L/kg	1.7 L/kg a 2.7 L/kg
Vida media de eliminación	3 a 6 h	5 a 7.5 h	12.7 +/- 1.9 h
Unión a proteínas	20% a 40%	20% a 32%	30% a 50%

C_{max}: concentración máxima en suero, AUC, area bajo la curva, MIC; concentración mínima inhibitoria.

Las dosis en adultos es de 400 mg/día para el tratamiento de tuberculosis,^{21,30} según el Sustento Técnico presentado por la Unidad Técnica de Salud para el Control de la

¹⁷ MICROMEDEX, Moxifloxacin DRUGDEX®, Last Modified: February 08, 2010

¹⁸ Manika K, The role of fluoroquinolones in the treatment of Tuberculosis, PNEUMON Number 4, Vol. 21, October - December 2008.

¹⁹ MICROMEDEX, Ofloxacino DRUGDEX® Evaluations, Last Modified: February 08, 2010.

²⁰ MICROMEDEX, Ciprofloxacino DRUGDEX® Evaluations, Last Modified: March 02, 2010.



Tuberculosis la experiencia peruana señala que la dosis recomendada es 10mg/kg,²¹ en muchos países no autorizan el uso de moxifloxacino en menores de 18 años, sin embargo el beneficio de tratar a niños diagnosticados con TB-MDR con fluoroquinolonas puede compensar el riesgo en muchos de los casos.³⁰

En el país tenemos once Registros Sanitarios vigentes de moxifloxacino 400mg tableta recubierta.²²

2.3 EFICACIA

Luego de una búsqueda de la evidencia científica en las bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Cochrane, entre otros) sobre la eficacia de moxifloxacino para el tratamiento de TB MDR se encontraron los siguientes estudios:

Muchos estudios in vitro y en animales han demostrado su potente actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis). El medicamento ha sido elegido por el CDC y la Alianza Global para el desarrollo de Medicamentos contra la Tuberculosis para el estudio anti-TB-Fase II y ensayos clínicos de fase III que se encuentran en curso²³. Existen diversos estudios observacionales que muestran que las fluoroquinolonas son efectivas en el tratamiento de TB-MDR.^{23,24,25}

Johnston y colaboradores, realizaron una revisión sistemática y metanálisis para evaluar los resultados de los tratamientos de TB-MDR, el objetivo fue identificar toda la literatura publicada y establecer la mejor evidencia posible de predictores clínicos y microbiológicos de la respuesta al tratamiento. Fueron identificados 9835 fuentes de las cuales 36 fueron elegidas para revisión y reporte de resultados de tratamiento en 31 poblaciones de estudio de 21 países en cinco continentes, los periodos de estudios se encuentran entre 1973 y 2006, la mayoría fueron revisiones retrospectivas de cuadros, cinco cohortes prospectivas, y un caso control retrospectivo, se identificaron altas tasas de incumplimiento, lo cual probablemente contribuye al desarrollo y la propagación de TB-MDR, además el uso de fluoroquinolonas se asoció con disminución de mortalidad 0.3 [0.15-0.61], mientras que hubo una tendencia hacia el aumento de la mortalidad con XDR.²⁶

Ziganshina y colaboradores, realizaron un metanálisis sobre fluoroquinolonas para el tratamiento de la tuberculosis cuyo objetivo fue evaluar a las fluoroquinolonas como componentes adicionales o sustitutos de los regímenes de fármacos antituberculosos para la tuberculosis sensible y resistente a los medicamentos, realizaron la búsqueda hasta el año 2007 y eligieron ensayos controlados aleatorios de regímenes antituberculosos que utilizan fluoroquinolonas en personas diagnosticadas con

²¹ MINSA, Norma técnica de Salud para el Control de la Tuberculosis, 2006, sitio en Internet:

<ftp://ftp2.minsa.gob.pe/descargas/dqsp/ESN-tuberculosis/normaspublicaciones/NTSTBC.pdf>

²² Sistema Integrado de Información SI DIGEMID revisado marzo 2010.

²³ R. Rustomjee, C. Lienhardt, T. Kanyok, G. R. Davies, J. Levin, T. Mthiyane, C. Reddy, A. W. Sturm, F. A. Sirgel, J. Allen, D. J. Coleman, B. Fourie, D. A. Mitchison. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 12(2):128–138 © 2008 The Union

²⁴ Edward D., Valerie L, Mathew J, Julianie F, Mal-Lan N, Marian G, Michael . Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis. *America Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2004; 169: 1103 – 1109

²⁵ G.B. Migliori, C. Lange, E. Girardi, R. Centis, G. Besozzi, K. Kliiman, L.R. Codecasa, A. Spanevello, D.M. Cirillo and the SMIRA/TBNET Study Group. Fluoroquinolonas: are they essential to treat multidrug-resistant tuberculosis?. *Eur Respir J* 2008; 31: 904–910 DOI: 10.1183/09031936.00159807 Copyright ERS Journals Ltd 2008.

²⁶ Johnston JC, Shahidi NC, Sadatsafavi M, Fitzgerald JM (2009) Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 4(9): e6914. doi:10.1371/journal.pone.0006914



tuberculosis (TB) pulmonar con bacteriología positiva, resultando que once ensayos (1514 participantes) cumplían los criterios de inclusión, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ensayos que sustituyeron a ciprofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino para los fármacos de primera línea con relación a la curación (416 participantes, tres ensayos), el fracaso del tratamiento (388 participantes, tres ensayos) o la mejoría clínica o radiológica (216 participantes, dos ensayos). En relación a fluoroquinolonas sustituidas en el régimen se consideraron seis ensayos de los cuales un solo ensayo utilizó moxifloxacino en la fase de iniciación. Concluyen que ciprofloxacino no debe usarse como fármaco sustituto en el régimen antituberculoso estándar ya que más personas con tuberculosis sensible a fármacos tuvieron recaídas y tardaron más tiempo en curarse. Sin embargo, no se encontraron diferencias respecto a la curación o el número de eventos adversos. Se necesitan, y están en curso, ensayos de fluoroquinolonas más nuevas para tratar la tuberculosis.²⁷

Wang y colaboradores, realizaron un estudio para evaluar si la adición de moxifloxacino al tratamiento normalizado de TB acelera la conversión del cultivo de esputo en la tuberculosis pulmonar (TBP), realizaron un estudio prospectivo en un hospital docente del norte de Taiwán en 2000 camas, fueron incluidos adultos con cultivos desde marzo 2007 a diciembre 2008, se identificaron 683 pacientes, 62 pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento estándar más moxifloxacino y 88 en el grupo con tratamiento antituberculoso estándar (HERZ: isoniazida, etambutol, rifampicina, pirazinamida), de estos, 51 en el grupo de moxifloxacino y 72 en el grupo HERZ completaron el estudio, los M. tuberculosis aislados de los pacientes tuberculosos incluidos en el estudio fueron todos ofloxacino susceptibles. El tiempo de conversión del cultivo fue significativamente diferente en los dos grupos de tratamiento, con una mediana de 27 y 32 días en los grupos moxifloxacino y HERZ respectivamente ($p=0.015$ log-rank test), la diferencia fue mayor en pacientes con cavitación o radiografía de tórax (mediana 30 vs 51 días, $p=0.002$ log-rank test). La proporción de pacientes que lograron la conversión del cultivo fue significativamente más elevado en el grupo de moxifloxacino que en el grupo HERZ después de las 6 semanas (82% vs 61%, $p=0.011$). La adición de moxifloxacino a la pauta antituberculosa estándar durante los 2 primeros meses de tratamiento se asoció con un lapso más corto hasta la conversión del cultivo, una tasa más alta de conversión a las 6 semanas y una disminución de la transmisión de la TB.²⁸

Un estudio similar, fase II, doble ciego, aleatorizado controlado de un régimen que incluía moxifloxacino en adultos con tuberculosis con baciloscopia positiva en un hospital de Río de Janeiro, fue conducido por Conde y colaboradores en el que concluyen que moxifloxacino mejora la conversión del cultivo en la fase inicial del tratamiento de TB²⁹

Burman y colaboradores, realizan un estudio para comparar el impacto de moxifloxacino versus etambutol, ambos en combinación con isoniazida, rifampicina y pirazinamida en la conversión de cultivo de esputo en 2 meses como una medida de esterilización potencial de los regímenes de inducción alternativos. El objetivo primario de resultado fue el estado del cultivo de esputo a los 2 meses de tratamiento, de 336 paciente reclutados, 277 (82%) fueron elegibles para el análisis de eficacia, 175 (63%) estaban reclutados en los lugares

²⁷ Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolonas para el tratamiento de la tuberculosis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>

²⁸ Wang J-Y et al, Adding moxifloxacin is associated with a shorter time to culture conversion in pulmonary tuberculosis, The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease 14(1):65-71.

²⁹ Conde Marcus B, et al, Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial, Lancet 2009; 373: 1183-89



de África, 206 (74%) tenían cavitación en la radiografía de tórax, y 60 (22%) tenían infección por VIH. Los cultivos de dos meses fueron negativos en 71% de los pacientes (99 de 139) tratados con moxifloxacino frente a 71% (98 de 138) tratados con etambutol ($p=0,97$). Los pacientes que reciben moxifloxacino, tenían cultivos negativos después de 4 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con moxifloxacino señalan náuseas con mayor frecuencia (22 vs 9%, $p=0,002$). La frecuencia de dosificación tiene poco efecto sobre el estado del cultivo de 2 meses o la tolerabilidad de la terapia. Concluyen en que la adición de moxifloxacino a la isoniazida, rifampicina y pirazinamida no afectó el estado del cultivo.³⁰

Un estudio en Taiwán realizado por Wang y colaboradores, cuyo objetivo fue valorar la susceptibilidad de aislados de *M. tuberculosis* en áreas endémicas, donde se evaluaron las mutaciones genéticas responsables para la resistencia a fluoroquinolonas, un total de 420 aislados clínicos de *M. tuberculosis* de 420 pacientes durante los meses de enero 2004 hasta diciembre 2005, demostró que los porcentajes de susceptibilidad de ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino fueron de 98.3%, 98.6%, 98.6% y 97.6%, respectivamente, con una tasa de resistencia global de 3.3% a alguna fluoroquinolona evaluada. Encontraron que 45 pacientes tuvieron exposición previa a fluoroquinolonas de >1 semanas y 63 pacientes tuvieron exposición previa a fluoroquinolonas de ≤1 semana. Sin embargo, ni las exposiciones previas a fluoroquinolonas (4.6%) ni la duración de la exposición a fluoroquinolonas (≤1 semana, 4.8%; >1 semana, 4.4%) fueron relacionadas con la resistencia a fluoroquinolonas de *M. tuberculosis*. La resistencia a medicamentos antituberculosos de primera línea (8.5% vs 2.3%), especialmente multidrogaresistente (19% vs 2.5%), y el tratamiento antituberculoso previo (7.9% vs 2.5%) fueron significativamente asociados con resistencia a fluoroquinolonas de *M. tuberculosis* aislados.³¹

Según la publicación sobre las Políticas y Protocolos Clínicos de la Oficina de Control de Tuberculosis–Departamento de Salud de la Ciudad de Nueva York, se considera a las fluoroquinolonas dentro de los regímenes para el tratamiento de tuberculosis fármaco-resistente, en el apéndice IB especifican las dosis de medicamentos de reserva usados en el tratamiento de tuberculosis entre los que considera a moxifloxacino, además señala que los pacientes candidatos potenciales para moxifloxacino durante el tratamiento de tuberculosis son adultos y niños con TB-MDR que no toleran levofloxacino, pero todavía pueden ser candidatos a una fluoroquinolona y adultos y niños con TB MDR que son resistentes a la mayoría de los medicamentos de primera y de segunda línea y para quien un régimen de 3 a 4 medicamentos no puede ser identificado.³²

Las Guías de Tratamiento Estándar y Lista Medicamentos Esenciales de Sud Africa considera como parte de los regímenes estandarizados para el tratamiento de TB-MDR a ofloxacino. Además considera que de forma excepcional ofloxacino puede ser substituido por ciprofloxacino.³³

³⁰ Burman William J. et al, Moxifloxacin versus Ethambutol in the First 2 Months of Treatment for Pulmonary Tuberculosis, *Am J Respir Crit Care Med* Vol 174. pp 331–338, 2006.

³¹ Wang JY, Lee LN, Lai HC, Wang SK, Jan IS, Yu CJ, et al. Fluoroquinolone associated genetic mutations and relationship to antimicrobial resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates: exposure. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59:860-5.

³² New York City Department of Health and Mental Hygiene, Tuberculosis Clinical Policies and Protocols, 4th Edition, March 2008.

³³ Department of Health, Standard Treatment Guidelines and Essential Drugs List For South Africa, Hospital Level Adults, 2006 edition, sitio en internet: <http://www.doh.gov.za/tb/index.html>



El Programa Nacional de Control de Tuberculosis de Egipto, considera para el tratamiento de TB-MDR las fluoroquinolonas, las cuales deben usarse cuando la cepa es susceptible, los regímenes de tratamiento de segunda línea pueden ser estandarizados (cuando las pautas de tratamiento dependan de la resistencia mostrada según los datos de la población en general) o individualizados (cuando el régimen es ajustado de acuerdo a la susceptibilidad de los resultados de las pruebas de cada paciente. Las fluoroquinolonas son consideradas en el grupo 3 de los medicamentos de segunda línea los cuales son agrupados basados en la potencia, evidencia de eficacia, experiencia de uso, en orden descendente es moxifloxacino, levofloxacino y ofloxacino, sin embargo la seguridad en tiempo prolongado de este grupo no ha sido evaluada en su totalidad.³⁴

La guía de tratamiento de tuberculosis de la OMS, realiza recomendaciones relacionadas al manejo de los programas nacionales de tuberculosis y el manejo de TB-MDR, los medicamentos para el tratamiento de TB-MDR son agrupados de acuerdo a la eficacia, experiencia de uso y clase de droga. Todos los antituberculosos de primera línea pertenecen al grupo 1, excepto estreptomycin, los demás medicamentos son considerados en los grupos del 2 al 5 (excepto estreptomycin) de segunda línea o medicamentos de reserva. Todos los pacientes deberían recibir un medicamento del grupo 3 si la cepa de M. tuberculosis es susceptible o si el agente pensado tiene eficacia, una fluoroquinolona de última generación como levofloxacino o moxifloxacino, serían de elección. Ciprofloxacino no es recomendado para tratar TB fármaco resistente o drogo susceptible. Señala además que los principios generales para diseñar regímenes de tratamiento de TB-MDR considera el uso de al menos 4 medicamentos efectivos, no usar medicamentos para los cuales existe la posibilidad de resistencia cruzada, eliminar los medicamentos que no son seguros, incluir medicamentos de los grupos del 1 al 5 en un orden jerárquico basado en la potencia. Así mismo especifican que un régimen estándar para el tratamiento de TB MDR en un país puede ser utilizado mientras se espera la confirmación de MDR o una vez que esta ha sido confirmada, para identificar los medicamentos que pueden ser eficaces es necesario tener información sobre los niveles de MDR en los pacientes tratados, así como el patrón de resistencia de los grupos 1, 2 y 3. Los diseños de regímenes individuales están basados en la historia de los pacientes sobre el uso de medicamentos en el pasado en un test de susceptibilidad del medicamento de isoniazida, rifampicina, agentes de segunda línea inyectables y una fluoroquinolona^{6,7,35,36}

En el país se cuenta con una cohorte de tratamiento de casos MDR del año 2005, el cual reporta que de 922 pacientes que concluyeron su tratamiento se alcanzó un éxito terapéutico del 69% (curados y tratamientos completados), estos pacientes recibieron una quinolona (ciprofloxacino-Cx ó moxifloxacino-Mx), como parte de sus esquemas de tratamiento.^{1,37}

En el mismo año, se ha logrado ingresar 66 pacientes a la cohorte de quienes recibieron Mx sin haber sido expuestos previamente a Cx; de ellos completaron tratamiento 64, con un éxito terapéutico del 77.8% (Curados: 69.8% y Tratamiento completado: 7.9%). De los 66 pacientes evaluados, 37 fueron casos de TBMDR por prueba de sensibilidad. La

³⁴ Ministry of Health and Population the National TB Control Program Egypt, TB Drug Management Guidelines 2008.

³⁵ WHO, Treatment of tuberculosis Guidelines, Fourth edition, WHO/HTM/TB/2009.420. Sitio en internet: www.who.int/tb

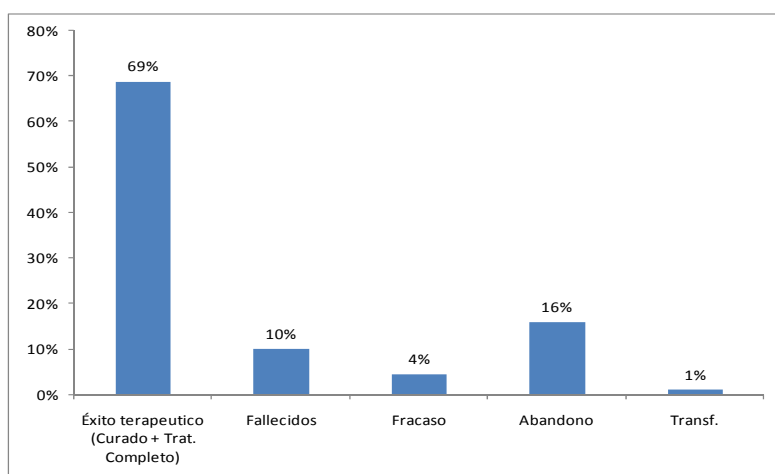
³⁶ Treatment strategies for MDR-TB and XDR-TB. In: World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, Switzerland: World Health Organization (WHO); 2008. p. 50-74.

³⁷ MINSA, Unidad Técnica TB-MDR, Base de datos ESN PCT.



conversión bacteriológica al sexto mes de tratamiento fue del 85.2%. La conversión bacteriológica obtenida al sexto mes de tratamiento, en la cohorte del 2007, alcanza hasta el 91.6%; lo cual significa disminuir ostensiblemente la condición contagiante, con un pronóstico de curación hasta del 80%.^{1,37}

EGRESO DE COHORTE DE CASOS EN TRATAMIENTO INDIVIDUALIZADO, COHORTE 2005.



Fuente: ESN PCT Actualizado al 30-09-2009

47 Casos aun en tratamiento n: 969

2.4 SEGURIDAD

Se han notificado casos de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, convulsiones, diarrea asociada a antibióticos y colitis asociada a antibióticos, incluyendo colitis pseudomembranosa y diarrea asociada a Clostridium difficile, intervalo QT prolongado, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia, trombocitopenia, necrosis hepática, hepatitis, reacción de hipersensibilidad, ruptura de tendón, tendinitis, convulsiones, falla renal aguda y reacciones de fotosensibilidad en algunos pacientes.^{12-17,32}

Moxifloxacino está contraindicado en casos de hipersensibilidad a moxifloxacino, otras quinolonas o a alguno de los excipientes, en pacientes menores de 18 años, en pacientes con historia de trastornos en los tendones asociada al tratamiento con quinolonas, en pacientes con prolongación del QT congénita o adquirida y documentada, alteraciones electrolíticas, particularmente hipocalcemia no corregida, bradicardia clínicamente relevante, insuficiencia cardíaca clínicamente relevante con reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda, historial previo de arritmias sintomáticas; moxifloxacino no debe administrarse simultáneamente con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QT. Debido a que los datos clínicos son limitados, moxifloxacino también está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática (Child Pugh C) y en pacientes con un aumento de transaminasas cinco veces por encima del límite superior de la normalidad. Esta contraindicado durante el embarazo, no se ha evaluado su seguridad en el embarazo, se han descrito lesiones articulares reversibles en niños que habían recibido algunas quinolonas, aunque este efecto no se ha notificado en los fetos expuestos. Los estudios en animales han demostrado toxicidad para la reproducción.¹²⁻¹⁷



Existen pocos datos disponibles sobre el uso de moxifloxacino en períodos prolongados, la mayoría de los eventos adversos son descritos como leves a moderados y no requirieron tratamiento.³²

En el país el seguimiento de reacciones adversas realizado durante setiembre del 2006 y abril 2008 en las DISAs de Lima y Callao, reportan 1040 notificaciones de RAFAs, siendo el 0,3% atribuida a moxifloxacino, son reportadas artralgias, RAFA dérmica e intolerancia gástrica.^{1,37}

2.5 COSTO

La tuberculosis tiene un impacto económico importante en los Estados Unidos, algunos estudios estiman que el costo nacional de la tuberculosis va desde US \$ 700 millones a \$1 billón por año en costos médicos directos, incluidos los costos de la atención hospitalaria, atención ambulatoria, de detección, las investigaciones de contacto, de prevención, tratamiento y la vigilancia. En el plano individual, el tratamiento de la tuberculosis cuesta aproximadamente \$ 2,000, sin embargo, si el paciente ha desarrollado tuberculosis multi-resistente a los medicamentos, los costos pueden llegar a ser hasta 100 veces más, aproximadamente \$ 250.000 por paciente.³⁸

La Organización Mundial de la Salud estima que el paciente con tuberculosis pierde en promedio de tres a cincuenta y siete meses de trabajo y de veinte a treinta por ciento de sus ingresos. Si el paciente muere de la enfermedad, su familia se pierde una media de 15 años de ingreso por su muerte prematura.³⁸

En el 2006 se publicó el estudio de costo efectividad del tratamiento de TB-MDR realizado por Resch y colaboradores, desarrollaron un modelo dinámico de la tuberculosis, que fue calibrado para aproximar la tuberculosis epidémica en el Perú, el modelo fue usados para evaluar el costo efectividad de cinco estrategias alternativas de tratamiento para TB. Las estrategias fueron evaluadas en términos de costos incrementales por muerte por TB evitada y costo incremental por año de vida ajustada a la calidad (QALY). Uno de los resultados en relación al tratamiento individualizado con medicamentos de segunda línea para TB-MDR, tras el fracaso del tratamiento con medicamentos de primera línea (ITR1) proporciona más beneficios a un costo adicional de \$ 990 por QALY (\$ 12.000 por muerte evitada) en comparación con STR2 (nuevos casos que son tratados con drogas de primera línea y tienen resultados TB-MDR, los casos confirmados reciben 18 meses de tratamiento estandarizado de tres medicamentos de segunda línea y dos medicamentos de primera línea). Estudios estandarizados con tratamientos de segunda línea tiene reportadas probabilidades de cura que se encuentran entre 44% a 72%, estudios con tratamientos individualizados reportan tasas de éxito de 75% en los Estados Unidos, 77% en Turquía y 73-79% en Perú. Concluyen que el tratamiento de TB-MDR usando medicamentos de segunda línea es altamente costo efectivo en Perú.³⁹

Medicamento	Precio (s/.)	Dosis	Tiempo de tratamiento	Costo Tratamiento por paciente
Moxifloxacino	(7.01-11.50) ³⁷	400mg/día	24 meses	s/.5047.2 –s/.8280

³⁸ Houston/Harris County Texas, The State of Health, Economic Impact of Tuberculosis, January 2007

³⁹ Resch SC, Salomon JA, Murray M, Weinstein MC (2006) Costeffectiveness of treating multidrugresistant tuberculosis. PLoS Med 3(7): e241. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030241



Costo Tratamiento por paciente	Casos reportados por semestre	Costo Tratamiento -Semestre
s/.5047.2 – s/.8280	200	s/.1009440 – s/.1656000

Fuente: MINSAs- Unidad Técnica TB-MDR/ Base de datos ESN PCT. DIGEMID: expediente N° 00546-10.

3. CONCLUSIONES

- La TB-MDR se define como la tuberculosis resistente a los dos principales medicamentos de primera línea (isoniazida y rifampicina), en el Perú el 86% de los casos notificados de TB y TB-MDR en Lima Metropolitana fueron identificados 18 de sus 43 distritos.
- Moxifloxacino es un antibacteriano de amplio espectro aprobado en 1999 para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio en adultos.
- En muchos países no se autoriza el uso de moxifloxacino en menores de 18 años, sin embargo el beneficio-riesgo de tratar a niños diagnosticados con TB-MDR con fluoroquinolonas debe ser evaluado.
- En el país tenemos once Registros Sanitarios vigentes de moxifloxacino de 400mg tableta.
- No se disponen de muchos estudios clínicos prospectivos, aleatorizados, la mayoría son revisiones retrospectivas que asocian la efectividad de las fluoroquinolonas en el tratamiento de TB-MDR.
- La adición de moxifloxacino al tratamiento antituberculoso durante los dos primeros meses de tratamiento fue asociado a un lapso más corto hasta la conversión del cultivo y una disminución de la transmisión de TB.
- Las guías y protocolos clínicos revisados sugieren la incorporación de una fluoroquinolona al tratamiento de TB-MDR entre los que consideran moxifloxacino.
- Moxifloxacino no se encuentra considerado en la Lista Modelo de la OMS 2009, sin embargo en la Guía de tratamiento de Tuberculosis 2009/OMS y en la Guía Programática del Tratamiento de Tuberculosis drogo-resistente/OMS, si se encuentra considerada como parte de los medicamentos de segunda línea de tratamiento.
- Los datos a nivel país señalan que de 922 pacientes que concluyeron su tratamiento, 69% alcanzaron un éxito terapéutico, estos pacientes recibieron una quinolona (ciprofloxacino o moxifloxacino) como parte de sus esquemas de tratamiento. De 66 pacientes que recibieron moxifloxacino sin haber sido expuestos previamente a ciprofloxacino 77.8% tuvieron éxito terapéutico, 37 de los casos fueron TB-MDR.
- Existen pocos datos disponibles sobre el uso de moxifloxacino durante períodos prolongados, por lo que se debe tener especial cuidado en el monitoreo y vigilancia de las reacciones adversas, así mismo, el seguimiento de reacciones adversas en el país nos señalan que el 0.3% de las RAFAs notificadas en Lima y Callao son atribuidas a moxifloxacino y se registraron casos de artralgias, RAFA dérmica e intolerancia gástrica.
- Las diversas Agencias Reguladoras de Medicamentos a nivel internacional no autorizan el uso de moxifloxacino en menores de 18 años y contraindican su uso durante el embarazo.
- Un estudio de costo efectividad señala que si el paciente ha desarrollado TB-MDR, los costos pueden llegar a ser hasta 100 veces más que el tratamiento de TB.
- El costo de tratamiento, considerando solo el medicamento moxifloxacino, durante 24 meses, puede estar entre 5047.2 a 8280 nuevos soles por paciente. Para el



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Consolidación Económica y Social de Perú"

tratamiento de 200 pacientes el costo aproximado se encuentra entre 1009440 a 1656000 nuevos soles.

- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que el uso de moxifloxacino 400 mg tableta recubierta se encuentra justificado para el tratamiento de TB-MDR y el manejo según Norma técnica de Salud vigente para el Control de Tuberculosis solicitado por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis.
- La Estrategia Sanitaria Nacional (ESN-PCT/MINSA) debe considerar un procedimiento para el uso racional de moxifloxacino en pacientes con TB-MDR así como un control eficiente del uso de los recursos.

Lima, 19 de marzo del 2010

SVL/AEC/aec