



INFORME TÉCNICO 2015-DIGEMID-MINSA-ETES/MINSA

Solicitante	Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos - DIGEMID
Proceso:	Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (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 3 144 casos anuales

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	LEVOFLOXACINO
Formulación propuesta para inclusión:	Levofloxacin 250mg tableta
Registros Sanitarios Vigentes:	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. INFORMACIÓN REMITIDA POR LA DIRECCIÓN DE SERVICIOS DE SALUD DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE SALUD DE LAS PERSONAS DGSP/MINSA¹

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país. Durante el año 2013 se reportó una tasa de morbilidad de 101.9 por 100 000 habitantes que representa la cuarta más alta de la región de las Américas, después de Haití, Bolivia y Guyana. Para el año 2013 fueron reportados 31 052 casos de TBC en todas sus formas. De los cuales 1 281 fueron resistentes a isoniazida y rifampicina (TB multidrogorresistente – TB MDR). Estas formas de tuberculosis resistentes tienen un tratamiento más complejo debido a que requieren medicamentos de segunda línea, menos eficaces y más tóxicos, administrados por periodos prolongados, entre 18 a 24 meses; lo que hace más frecuente la pérdida de seguimiento de éstos pacientes repercutiendo negativamente en las tasas de curación.

¹ MINSA-Dirección General de Salud de las Personas. Memorandum N°2889-2014-DGSP/MINSA. EXP DIGEID n° 14-071879-1

- Desde el año 2005 al 2010, la Estrategia Sanitaria de Prevención y Control de Tuberculosis (ESNPCTB) ha notificado un descenso inicial en el número de casos TB MDR y una meseta posterior. Desde el año 2011, se ha observado un incremento en el número de casos de TB resistente a medicamentos aprobados para esquemas con medicamentos de segunda línea, fenómeno explicado por una mayor cobertura de las pruebas de sensibilidad.
- A pesar que no existen ensayos clínicos controlados de fase 3, la evidencia documentada, la alta incidencia de casos de TB resistente en el país, y de acuerdo a las recomendaciones de expertos incluidas en la Norma Técnica vigente y publicaciones internacionales, el uso de levofloxacino constituye una necesidad básica para el manejo de la mayoría de los casos de TB resistente a medicamentos y en esquemas modificados por reacciones adversas a medicamentos de primera línea.
- Su perfil de seguridad y el bajo número de efectos adversos atribuidos a levofloxacino durante el tratamiento de 24 meses reportados en el país garantizan la seguridad de su uso.
- La inclusión de levofloxacino como parte de un esquema de antituberculosis para TB MDR forma parte de la Norma Técnica nacional y las recomendaciones de la OMS y otras guías internacionales.
- Dado que levofloxacino cuenta con registro sanitario, se asegura la disponibilidad de proveedores en el país.

IV. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

- 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
- 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 línea³.
- 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 (levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino) en relación a las de primera generación (ofloxacino, ciprofloxacino y esparfloxacino)⁴.
- Los datos que apoyan el uso de levofloxacino (1000mg/día) proceden de un pequeño ensayo aleatorizado y un estudio farmacocinético^{5,6}. En estudios anteriores, los datos

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

³World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO/HTM/TB/2008.402».

⁴Neil 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

⁵Johnson 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

⁶Peloquin 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.

sobre la administración de levofloxacin a una dosis inferior (500mg/día) sugirió que fue menos eficaz que moxifloxacin o gatifloxacin⁷.

- En el meta-análisis realizado por Shama et al.⁸ (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 500–1000mg (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

- En la Guía para el Manejo Programático de la Tuberculosis drogo-resistente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda como dosis usual levofloxacin 750mg/día como dosis usual⁹.
- 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 1000mg¹⁰.
- La Norma Técnica de Salud vigente para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis¹¹, 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

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

⁸Shama 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

⁹World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO/HTM/TB/2011.402».

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

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	

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**

Recorte de forma libre

Medicamento	Cambio en Frecuencia	Dosis recomendada y frecuencia
Isoniacida	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.
Estreptomina	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 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.

Si el paciente cumple con uno de los criterios de los factores de riesgo para tuberculosis resistente a medicamentos se debe garantizar:

- Obtener una muestra de esputo y asegurar el procesamiento de la prueba de sensibilidad rápida y/o prueba de sensibilidad convencional
- Referir al paciente para evaluación al médico consultor

- Iniciar el esquema de tratamiento para tuberculosis sensible en aquel paciente que se encuentra clínicamente estable y tiene en proceso su prueba de sensibilidad rápida.
 - Si el resultado de la prueba de sensibilidad rápida demuestra TB resistente, se debe modificar el esquema según el flujo de decisiones terapéuticas, dentro de los días calendarios.
 - En los pacientes con factor de riesgo para tuberculosis resistente y/o deterioro clínico radiológico y en quienes no se puede esperar el resultado de la prueba de sensibilidad rápida o convencional para iniciar tratamiento, la indicación del esquema estará a cargo del médico consultor.
- En el Manual de las Guías de Prácticas Clínicas de la OMS¹² para la Gestión Programática de la Tuberculosis resistente a los medicamentos indica:
- Levofloxacino 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 $\frac{1}{4}$ 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 levofloxacino 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

- La Ley de prevención y control de la tuberculosis en el Perú¹³, señala:

Los medicamentos de primera línea para TB, son los principales medicamentos antituberculosis debido a su mayor efecto bactericida y menor riesgo de eventos adversos. Se utilizan para el tratamiento de la tuberculosis sensible. Estos medicamentos son isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y estreptomina.

¹² World Health Organization. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014

¹³ Ley N° 30287. Ley de Prevención y Control de la Tuberculosis en el Perú. Diciembre 2014

Los medicamentos de segunda línea para TB resistente, son medicamentos de reserva debido a su menor efecto bactericida y mayor frecuencia de eventos adversos. Se utilizan para el tratamiento de la tuberculosis resistente o para el manejo de reacciones adversas a medicamentos antituberculosis. Estos medicamentos son kanamicina, amikacina, capreomicina, levofloxacina, moxifloxacina, etionamida, cicloserina, ácido para-aminosalicílico, clofazimina, linezolid, amoxicilina/clavulánico, tiacetazona, meropenem, imipenem/cilastatina, claritromicina, tioridazina y otros que puedan incorporarse en la norma técnica para la prevención y control de la tuberculosis en el ministerio de Salud.

- Según Uptodate¹⁴ (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 Levofloxacino en Insuficiencia Renal

Dosis requerida	Clearance 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.

- Levofloxacino 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

V. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

- Johnston J. C. et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis cuyo objetivo fue estimar los resultados del tratamiento e identificar los factores de riesgo asociados con malos resultados en los pacientes con TB-MDR. Se identificaron 36 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, representando 31 programas de tratamiento de 21 países. En un análisis agrupado el 62% (IC 95% 57-67) de pacientes tuvo resultados satisfactorios, mientras que el 13% tuvo falla en la terapia, 11% murieron y el 2% fue transferido. La resistencia a fluoroquinolonas 0.45 (0.22-0.91) fue asociado con malos resultados. Sin embargo el uso de fluoroquinolonas 2.2 (1.19-4.09) fue asociado con resultados satisfactorios. La conclusión de un estudio en ésta revisión fue que las fluoroquinolonas de última generación (levofloxacino) pueden ser efectivos contra cepas resistentes a ofloxacino. Los revisores sugieren

¹⁴Vella 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/>

que sería necesario más estudios para clarificar el rol de las fluoroquinolonas en ésta población.¹⁵

- Ziganshina LE, et al realizaron un meta-análisis donde evaluaron 11 ensayos controlados aleatorios (1514 participantes). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los ensayos que sustituyeron ciprofloxacino, ofloxacino o moxifloxacino para los fármacos de primera línea con relación a la curación (tres ensayos), el fracaso del tratamiento (tres ensayos) o la mejoría clínica o radiológica (dos ensayos). La sustitución de la ciprofloxacino en los regímenes de primera línea en la tuberculosis sensible a fármacos dio como resultado una incidencia mayor de recaída (RR 7,17; IC del 95%: 1,33 a 38,58; tres ensayos) y el tiempo más largo a la conversión de cultivos de esputo (DMP 0,50 meses; IC del 95%: 0,18 a 0,82; un ensayo), aunque este estudio se limitó a participantes con pruebas positivas para VIH. Una comparación de esparfloxacino versus ofloxacino agregada a los regímenes no mostró diferencias estadísticamente significativas en la curación, el fracaso del tratamiento o el número total de eventos adversos. El único ensayo controlado aleatorio en ésta revisión que evaluó una fluoroquinolona (Levofloxacino) agregada a un régimen de primera línea en áreas con resistencia a los fármacos, comparado con una combinación antituberculosa estándar, no encontró diferencia estadísticamente significativa en los resultados. Este ensayo era pequeño y se necesitan más ensayos controlados aleatorios prospectivos que comparen levofloxacino, ofloxacino y otras fluoroquinolonas con los medicamentos antituberculosos de segunda línea para tratar la TB-MDR.¹⁶
- Johnson et al. Evaluaron la actividad bactericida temprana (ABT) de levofloxacino, gatifloxacino y moxifloxacino. En pacientes con TB pulmonar. Seleccionaron 40 pacientes con diagnóstico reciente de tuberculosis pulmonar con baciloscopia positiva (10 por brazo) fueron asignados a recibir isoniazida (INH) 300 mg, levofloxacina 1000 mg, gatifloxacina 400 mg, moxifloxacina 400 mg al día durante 7 días. Se recogió esputo para cultivo cuantitativo 2 días antes y durante 7 día. La actividad bactericida se midió con la disminución de los bacilos durante los dos primeros días (ABT 0-2) y los últimos 5 días de monoterapia (EBA 2-7). El personal de laboratorio fue cegado. La ABT 0-2 de INH (0,67 log₁₀ ufc / ml / día) fue mayor que el de moxifloxacino y gatifloxacino (0,33 y 0,35 log₁₀ ufc / ml / día, respectivamente), pero no de levofloxacino 1000 mg al día (0,45 log₁₀ ufc / ml / día) (P 0,14). La actividad bactericida entre los días 2 y 7 fue similar para los tres fluoroquinolonas. En una comparación en común, la ABT 2-7 de las fluoroquinolonas fue mayor que para la INH. Moxifloxacina, gatifloxacina, y en dosis altas levofloxacina tienen excelente ABT, sólo ligeramente inferior a INH, y una mayor ABT prolongada. Estos medicamentos justifican la realización de estudios en el tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos.¹⁷
- Yew et al. 2003 realizaron un estudio retrospectivo donde compararon levofloxacino y ofloxacino en 106 pacientes con TB-MDR recibiendo tratamiento bajo observación directa acompañadas a regímenes que incluían principalmente aminoglucósidos, cicloserina, etionamida/protionamida y pirazinamida. La tasa de éxito para el grupo de levofloxacino fue 90,0% (global) versus 79,7% para el grupo de ofloxacino. La

¹⁵ Johnston J.C. et al. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. PlosOne. September 2009, Volume 4, Issue 9.

¹⁶ 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>.

¹⁷ Johnson et al Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 10(6):605-612. 2006

sensibilidad bacilar a ofloxacino, la buena adherencia, prueba radiológica de un pulmón o menos, y el uso de levofloxacino fueron predictores independientes de resultado favorable (odds ratios, 7,6 a 21,3). Un paciente de cada uno de los dos grupos presentó recaída. Las reacciones adversas para levofloxacino se produjo en tasas similares a los de ofloxacino (10,0% vs 11,9%). Levofloxacino resultó ser más eficaz que ofloxacino para el tratamiento de la TB-MDR.¹⁸

- Yew et al.2000 en un estudio retrospectivo de cohortes analizaron los resultados de 63 pacientes con TB-MDR tratados con regímenes que contienen levofloxacino/ofloxacino. Desde febrero de 1990 hasta junio de 1997. Cada paciente recibió ofloxacino (53) o levofloxacino (10) a pesar de que 13 pacientes tenían bacilos resistentes a ofloxacino in vitro. Los regímenes incluyen principalmente a aminoglucósidos, cicloserina, etionamida / protionamida y pirazinamida. El frotis de esputo y exámenes de cultivo de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) se realizaron en forma mensual para los primeros 6 meses y luego en intervalos de 2 a 3 meses hasta el final del tratamiento; 51 pacientes (81,0%) se curaron, 9 pacientes (14,3%) fracasaron, y 3 pacientes (4,7%) murieron. La duración promedio de la quimioterapia en pacientes con y sin éxito fueron 14,5 y 14,2 meses, respectivamente. El tiempo medio de frotis de esputo y las conversiones del cultivo fueron de 1,7 y 2,1 meses, respectivamente. Sólo cavitación, resistencia a ofloxacino, y la baja adherencia se consideraron variables asociadas con resultados adversos (OR 15,9; 13,5; 12,8; respectivamente). Un paciente (2,1%) recayó después de la curación aparente. 25 pacientes experimentaron reacciones adversas a los medicamentos, pero sólo 12 de ellos necesitaron modificación del fármaco. La mayoría de pacientes con TB-MDR se puede tratar eficazmente con ofloxacino/levofloxacino que contienen regímenes. La presencia de cavitación, la resistencia a la ofloxacino in vitro, y la baja adherencia a la terapia auguran el fracaso del tratamiento. El seguimiento mensual de cultivo de esputo para BAAR en los primeros meses de la quimioterapia ayuda a predecir los resultados clínicos.¹⁹

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

- Marra et al. En estudio de cohortes evaluó la seguridad de levofloxacino conteniendo régimen de tratamiento estándar de primera línea en 102 pacientes con TB activa comparado a 358 controles (tratamiento estándar de primera línea). El riesgo relativo calculado para los eventos adversos, categorizado de acuerdo a sistema orgánico: Sistema nervioso central, gastrointestinal, piel y musculo-esquelético. Cuando se ajustó por edades, género y exposición a medicamentos contra la TB concomitante, no se mostraron diferencias significativas en la estimación de algún evento adverso en su totalidad o por sistema orgánico. Hubo una tendencia hacia una menor tasa de eventos adversos en el grupo de levofloxacino (RR ajustado 0.83; IC 95% 0.66, 1.03), que fue casi significativa cuando la exposición diferencial fue tomada en cuenta. Esta tendencia sugiere que el uso concomitante dan como resultado una tasa similar de eventos adversos con los agentes de primera línea.^{20,21}

¹⁸Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, et al. (2003). Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrugresistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Honk Kong. Chest 124: 1476-81.

¹⁹Yew W W Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, Wong PC, Lee J. et al. (2000) Outcomes of Patients With Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis Treated With Ofloxacin/Levofloxacin-Containing Regimens. Chest 117;744-751

²⁰Marra F, Marra CA, Moadebi S, et al. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. Chest 2005; 128: 1406-13

²¹Moadebi S. et al. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. Drugs 2007; 67(14):2007-2099

- La agencia canadiense en el 2007 informo sospecha de disglucemia y trastornos hepáticos inducido por fármacos asociados con levofloxacino.²²
- En el 2009, la DIGEMID dispuso a través de la alerta N° 33-2009 la modificación del inserto de todas las fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Moxifloxacino, Norfloxacino, Ofloxacino, Esparfloxacino, Gatifloxacino y Pefloxacino, teniendo como antecedente el hecho de que estas se asocian con un mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendón, siendo este riesgo aún mayor en personas con edad superior a 60 años; en los receptores de trasplante de riñón, corazón, pulmón y cuando se usa terapia concomitante con esteroides. En la mayoría de los pacientes el tendón afectado es el de Aquiles, pero también se ha descrito tendinitis en otras localizaciones.²³

VII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Medicamento	Precio unitario S/.	Costo/Dosis/ Día S/.	Costo/ año/ paciente S/.	Costos por los 3 144 casos anuales
Levofloxacino 500mg tableta	0.46 ²⁴	0.65	237.25	745 914.00
Levofloxacino 250mg tableta	0.19 ²⁵			
Levofloxacino 750mg tableta	1.54 ²⁶	1.54	562.10	1 767 242.40

- Consumo de Levofloxacino 250mg tableta a nivel nacional²⁷:

REGION	2012	2013	jul-14	TOTAL
LIMA ESTE (LIMA IV)	63640	1200	138980	203820
LIMA CIUDAD (LIMA V)	118924	3618	69255	191797
LIMA SUR (LIMA II)	38086	200	152663	190949
LA LIBERTAD	69292	15925	10865	96082
CALLAO (LIMA I)	76366	7269	8492	92127
ICA	67048	13672	10176	90896
JUNIN	51209	13494	5693	70396
LIMA REGION	23899	3756	39638	67293
CUSCO	20062	4740	13008	37810
ANCASH	13414	18696	5133	37243
PIURA	11481	13412	6576	31469
TACNA	17211	5392	3151	25754
AREQUIPA	18455	5042	48	23545
LAMBAYEQUE	10099	1205	4983	16287
MADRE DE DIOS	9564	1200	3275	14039

²² Canadian Adverse Reaction Newsletter. Levofloxacin: dysglycemia and liver disorders. [online]. Available from URL: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/index_e.-html.

²³ Ministerio de salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas . DIGEMID. Alerta N° 33 - 2009. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenafim/formu-4.html>

²⁴ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁵ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁶ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁷ Productos de ICI (Informe de Consumo Integrado) SISMED reportados a nivel nacional



HUANUCO	2625	1207	8205	12037
UCAYALI	10930	720	0	11650
MOQUEGUA	6920	215	0	7135
TUMBES	4745	0	240	4985
AYACUCHO	349	0	2500	2849
LORETO	2130	0	100	2230
PUNO	328	366	693	1387
AMAZONAS	0	0	1380	1380
HUANCAVELICA	0	705	486	1191
APURIMAC	200	262	240	702
CAJAMARCA	0	130	360	490
SAN MARTIN	0	0	140	140
PASCO	0	0	75	75
TOTAL	636977	112426	486355	1235758

Desde enero a julio del 2014 se han utilizado 486 355 tabletas de levofloxacino 250 mg

- Consumo de levofloxacino 500 mg tabletas a nivel nacional desde el 2010 hasta agosto del 2014²⁸ (El 17 de julio del 2012 con RM 599-2012/MINSA se aprobó el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales)

2,010	121,634
2,011	528,798
2,012	792,766
2,013	2,119,024
2,014	1,811,607

VIII. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Indicaciones aprobadas

Levofloxacino es una fluoroquinolona que se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de la FDA., Canadá y España^{29,30,31}.

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

²⁸ Productos de ICI (Informe de Consumo Integrado) SISMED reportados a nivel nacional

²⁹ Food and Drug Administration (FDA). LEVAQUIN® (Levofloxacino) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁰ Health Canada. ACTLEVOFLOXACIN® (Levofloxacino) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

³¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LEVOFLOXACINA [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.



IX. CONCLUSIONES

- Levofloxacin en una fluoroquinolona que se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de la FDA, Canadá, España, Perú entre otras. Por lo que esta indicación se considera "off-label", y su uso estaría estrictamente bajo la responsabilidad del prescriptor.
- En el Perú se cuenta con 01 RS, 41 RS y 18 RS Registros Sanitarios para Levofloxacin. tabletas en las concentraciones de 250mg, 500 mg y 750 mg respectivamente.
- En el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales se encuentra incluido levofloxacin 500 mg tableta.
- La información sobre la eficacia de levofloxacin en el tratamiento de tuberculosis MDR está limitada a ensayos clínicos con población reducida y estudios de casos de pacientes.
- La dosificación diaria de levofloxacin establecida por la ESNPCTB, y la Guía de Práctica Clínica de la OMS, Base de datos Uptodate, estudios clínicos, entre otros, para el tratamiento de la TB-MDR es de 10 a 15 mg/kg (rango de 750 a 1000 mg).
- Las tabletas de levofloxacin de 500 mg disponibles en el mercado, son tabletas de cubierta entérica, diseñadas para ser deglutidas enteras, ya que la distribución del principio activo no es uniforme y si se dividen podría producirse un error en la dosificación.
- Para alcanzar la dosis requerida de 750 mg, resulta de menor costo la administración de Levofloxacin tableta 500 mg + Levofloxacin tableta 250 mg (0.65 nuevos soles), en relación a la utilización de una tableta de Levofloxacin de 750 mg. (1.54 nuevos soles). y un ahorro estimado de 1 021 328.40 nuevos soles al año.
- En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar la utilización del medicamento Levofloxacin 250mg tableta, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, considerando que la dosificación diaria de levofloxacin establecida por la Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de la tuberculosis (ESN PC TB), la Guía de Práctica Clínica de la OMS, la Base de Datos UpToDate, entre otras, para el tratamiento de la TB MDR es de 10 a 15mg/kg (rango de 750 a 1000mg).
- Asimismo, debe tenerse en cuenta que las tabletas de levofloxacin de 500mg disponibles en el mercado, son tabletas de cubierta entérica, las cuales están diseñadas para ser deglutidas enteras y si se dividen podría producirse un error en la dosificación.

MHP/ISR/isr