



INFORME TECNICO N° 05 – 2010

Levofloxacin 500mg tabletas

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNUME ¹	Ciprofloxacino 500mg tabletas Ofloxacino 200mg tabletas
ATC/DCI: ²	J01MA12 / Levofloxacin
DDD: ²	0.5 g
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Marzo 2010
Condición(es) clínicas evaluadas:	Tratamiento de Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR)

1.2 INTRODUCCIÓN

- La tuberculosis sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Su manejo se ha vuelto más complejo debido a una mayor resistencia a los medicamentos de primera línea. La tuberculosis es causada por el *Mycobacterium tuberculosis*. Aunque el *M.tuberculosis* puede afectar cualquier órgano, la tuberculosis pulmonar es la presentación clínica más frecuente de ésta enfermedad y los casos con esputo positivo son las fuentes más importantes de infección en la comunidad (Grzybowski 1975).^{4,5}
- Los síntomas de la tuberculosis incluyen tos (a veces con hemoptisis o sangre en el esputo), dolor torácico, disnea, sudores nocturnos y signos de neumonía. En la enfermedad avanzada, puede haber pérdida de peso extremo. Alrededor de un 25% de los enfermos muere, en su gran mayoría adultos jóvenes (Dye 1999).⁵

¹ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales 2010.

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 World Health Organization 2009. WHO Essential Drug List N° 16. Medicamentos esenciales. 16 th edición (Marzo 2009)

⁴ 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>. **Fecha de la modificación:** 12 de noviembre de 2007

⁵ Fraser A, Paul M, Attamna A, Leibovici L. Fármacos para la prevención de la tuberculosis en personas con riesgo de tuberculosis pulmonar resistente a múltiples fármacos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. **Fecha de la modificación más reciente:** 16 de febrero de 2006



- La tuberculosis se transmite mediante la inhalación del residuo de microgotas de las personas infectadas. La patogenia de la tuberculosis incluye tres fases, transmisión y adquisición de la infección, latencia y evolución de la infección latente a enfermedad activa. En la mayoría de los casos, la infección es asintomática y las únicas pruebas de la infección son una prueba positiva de hipersensibilidad de la piel, también conocida como una prueba de Mantoux o de la tuberculina. Los focos calcificados del pulmón se observan sólo en una minoría de casos, con bacilos viables en una minoría aun más pequeña. Aproximadamente de un 3% a un 4% de personas con infección latente evoluciona a tuberculosis activa durante el primer año después de la conversión de la tuberculina (conversión de la reacción cutánea negativa a positiva en la prueba de la tuberculina), y de un 5% a un 15% adicional con infección latente, contrae enfermedad activa durante su vida (Mandell 2000).⁵
- Según el Informe mundial de tuberculosis de la OMS (2009) se calcula que en el 2008 hubo 9,4 millones de casos incidentes de TB en todo el mundo, es decir más que los 9,3 millones registrados en el 2007, 8,3 millones en el 2000 y 6,6 millones en 1990. La mayor parte del número estimado de casos en 2008 se registró en Asia (55%) y África (30%); con pequeñas proporciones en las regiones del Mediterráneo Oriental (7%), Europa (5%) y Américas (3%). De los 9,4 millones de casos incidentes registrados en 2008, se calcula que 1,2 a 1,6 millones (13%-16%) fueron VIH-positivos, de los cuales el 78% correspondió a la Región de África, y el 13% a la Región de Asia Sudoriental.⁶
- Aunque el número absoluto de casos incidentes de TB está aumentando debido al crecimiento de la población, la tasa de incidencia está disminuyendo (menos del 1% al año). La tasa mundial de incidencia alcanzó su valor máximo (142 casos por 100,000 habitantes) en 2004; en 2008, la estimación fue de 139 casos por 100,000 habitantes. Los casos prevalentes de TB en 2008 fueron 11,1 millones, es decir, menos que los 13,7 millones estimados en 2007 y se registraron 1,3 millones de muertes entre los casos incidentes de TB VIH-negativos (20 por 100,000), y 456,000 entre los VIH-positivos.⁶
- La Tuberculosis en el Perú, es considerada como una prioridad sanitaria nacional, debido a que es una enfermedad endémica y afecta a nuestra población pobre y extremadamente pobre que es la de mayor vulnerabilidad, mermando su calidad de vida, contribuyendo a perpetuar el ciclo de pobreza existente.⁷
- En el Perú en el año 2007 se han atendido 29,393 casos nuevos de Tuberculosis, 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 %, sin disminuir el esfuerzo de búsqueda a través de la identificación y posterior examen de los sintomáticos respiratorios.⁷
- La exposición a un único fármaco, sea como resultado del cumplimiento deficiente al tratamiento, la prescripción inapropiada (incluyendo farmacoterapia múltiple inapropiada), el suministro irregular o la calidad deficiente del fármaco, suprime el crecimiento de los bacilos susceptibles al mismo, pero permite la multiplicación de los mutantes farmacorresistentes preexistentes. Posteriormente, el paciente desarrolla resistencia adquirida. La transmisión posterior de tales bacilos a otras

⁶ World Health Organization (WHO) Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report

⁷ Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESN-PCT). Situación de la tuberculosis en el Perú. Informe de gestión 2008



personas puede llevar a formas clínicas que son fármacorresistentes desde el principio, lo que se conoce como resistencia primaria (WHO 2004).⁵

- La **Tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR)**, definida como la resistencia in Vitro al menos a la isoniazida y la rifampicina, deteriora la efectividad de los tratamientos estándar y puede contribuir a aumentar la mortalidad (Pablo - Mendez 2002).⁴ El tratamiento de la TB-MDR es prolongada, costosa, más tóxica que el tratamiento de la tuberculosis sensible y a menudo insatisfactoria.⁵
- Los factores de riesgo de TB- MDR son el tratamiento anterior o recaída, provenir de áreas con TB-MDR, antecedentes de encarcelamiento, la carencia de hogar y la infección por VIH. La tuberculosis es la causa principal de muerte entre personas con pruebas positivas para VIH. En África, el VIH es el factor más importante que determina la mayor incidencia de tuberculosis desde 1990(WHO 2007b).⁴
- Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la TB-MDR en nuevos casos entre 1999 y 2002 varió de un 0% a un 14,2% (mediana de 1,1%). Entre los casos tratados con anterioridad, la prevalencia osciló entre un 0% y un 60% (mediana de 7%). Cuando se combinaron todos los casos, la prevalencia osciló entre un 0% y un 26,8% (mediana de 1,7%), y en 11 países se documentaron tasas de más de 10% (WHO 2004).⁵
- En el Perú los casos de pacientes TB MDR constituyen el 5.3% de los pacientes tratados y diagnosticados en todo el país. A agosto del 2009 se tuvo 3,902 casos en tratamiento con medicamentos de segunda línea de ellos 2,102 casos son TB MDR demostrados con prueba de sensibilidad⁸
- En el 2006, sólo los establecimientos del MINSA (sin contar EsSalud, sector privado y sanidad de las fuerzas armadas y policiales) de las provincias de Lima y Callao, notificaron 16 499 casos de TB que largamente supera lo que reportó ese mismo año Colombia, Ecuador, Argentina, Chile o Estados Unidos en todo su territorio. En ese mismo año, el número de casos de TB MDR estimados por la OMS para Perú fue de 3 972 (intervalo de confianza 95%: 2842 - 5192), mientras que para Brasil y México, que nos superan hasta ocho veces en población, los casos estimados de TB MDR fueron inferiores, 1 464 y 1 564, respectivamente Igual que la TB, la realidad de TB MDR/XDR en Perú sólo es comparable con países de África subsahariana y de la ex Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas. El centralismo del Perú se refleja claramente en la prevalencia de TB MDR y la TB XDR, ya que en Lima y Callao se producen el 80 y 92% de casos de ambas enfermedades, respectivamente.⁹
- Como resultado del descuido de las actividades de prevención y control de la TB en años anteriores y el haber subestimado el problema de la TB MDR desde la década de los 90s, ha contribuido a que emerja una forma más severa de tuberculosis conocida como **Tuberculosis de extrema resistencia (TB XDR)**. La TB XDR se ha notificado en el país desde el año 1999 y hasta Diciembre 2009 se han notificado 242 casos acumulados de los cuales el mayor porcentaje se concentran en los distritos de La Victoria, Lima Cercado, San Martín de Porres, San Juan de Lurigancho, Ate, Santa Anita y El Agustino. Hasta diciembre del 2009 se registraron 87 casos en tratamiento.⁷

⁸ Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESN-PCT).

⁹ Del castillo, H. y col. Epidemia de Tuberculosis Multidrogas resistente a drogas (TB MDR/XDR) en el Perú: Situación y propuesta para su control. Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2009; 26(3): 380-86.



- El tratamiento farmacológico de la tuberculosis está dividido entre los agentes de primera y segunda línea. Los fármacos antituberculosos de primera línea (o esenciales) son los agentes más activos con eficacia clínica comprobada que forman el núcleo de los regímenes terapéuticos estandarizados iniciales. Éstos son la isoniazida, la rifampicina, la pirazinamida y el etambutol. La estreptomina, aunque se usa con menos frecuencia, es también un fármaco de primera línea en la lista de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de fármacos antituberculosos esenciales (Blumberg 2003; WHO 2003; WHO 2006; WHO 2007c). La OMS recomienda los fármacos antituberculosos de segunda línea para las personas con TB MDR o personas intolerantes a los fármacos de primera línea (WHO 2003; WHO 2006). El tratamiento de la TB-MDR es difícil debido a los numerosos efectos adversos de los fármacos de segunda línea y porque constituye un régimen de tratamiento costoso que dura generalmente alrededor de dos años. En investigaciones recientes se ha destacado la posibilidad de la inclusión de fluoroquinolonas (esparfloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gatifloxacina) en los regímenes de tratamiento de TB/TB-MDR (Telzak 1999; Wei 2000; Ginsburg 2003; WHO 2006). Las guías sugieren el uso de las fluoroquinolonas como fármacos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis resistente a fármacos, o como un sustituto de los fármacos de primera línea en los casos de intolerancia (Gillespie 1998; Blumberg 2003; WHO 2006).⁴
- En el Perú en el 2005 se aprobó la norma técnica "Actualización de la Atención de Pacientes con Tuberculosis Multidrogasresistentes (TB MDR)" vigente en la actualidad. La cual uniformiza los criterios y técnicas empleados en el diagnóstico y tratamiento de TB MDR en el país, teniéndose en cuenta la opinión de expertos basada en la evidencia de las pruebas de sensibilidad. La norma menciona que la mejor opción de manejo para la TB MDR es el **retratamiento individualizado**, pero los pacientes no siempre cuentan con resultados de prueba de sensibilidad en el momento de la decisión terapéutica, lo que condiciona la necesidad de optar por esquemas intermedios transitorios de retratamiento estandarizado o empíricos. Luego de haber ingresado a retratamiento estandarizado o empírico y una vez que se encuentre disponible la prueba de sensibilidad, se corrige el tratamiento de acuerdo a la misma (retratamiento individualizado).¹⁰
- El **retratamiento empírico** se elabora en función del antecedente farmacológico del paciente y/o el antecedente de contacto de TB MDR documentado, no requiere de prueba de sensibilidad al momento de su diseño.¹⁰
- El **retratamiento estandarizado** está diseñado en base a la situación de la prevalencia de resistencia a drogas antituberculosas y en función del arsenal terapéutico habitualmente utilizado en la región. No requiere tener la prueba de sensibilidad para su aplicación, es un esquema normatizado y tiene una duración de por lo menos 18 meses, se utilizan los siguientes medicamentos: Kanamicina, ciprofloxacino, etionamida, pirazinamida, etambutol, cicloserina (CS) y ácido paraaminosalicílico (PAS). Manteniendo el inyectable por lo menos hasta tener 6 cultivos consecutivos negativos.¹⁰
- El esquema individualizado se diseña según los resultados de la prueba de sensibilidad y con la elección de los medicamentos en el siguiente orden:

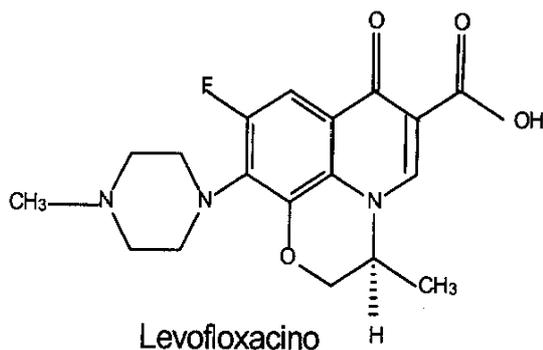
¹⁰ Construyendo alianzas estratégicas para detener la tuberculosis: la experiencia peruana/Ministerio de Salud. Dirección General de Salud de las Personas-Lima: Ministerio de Salud ; 2006. 211p



Grupo 1: Medicamentos orales de 1ra línea	Isoniazida, Rifampicina, Etambutol y Pirazinamida
Grupo 2: Inyectables	Kanamicina, Capreomicina y Estreptomicina.
Grupo 3: Fluoroquinolonas, bactericidas 2da línea	Ciprofloxacino
Grupo 4: Bacteriostáticos orales de 2da línea	Etionamida, Cicloserina, Acido p-salicílico
Grupo 5: Agente con eficacia cuestionable	Amoxicilina/Ac clavulánico, Claritromicina, Isoniazida > dosis

- En el país, levofloxacino no es considerado para el tratamiento TB MDR dentro de los programas nacionales e institucionales. Sin embargo tenemos información del uso de Moxifloxacino desde el 2004 y en la actualidad son 590 pacientes que vienen recibiendo este medicamento.
- La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis propone reemplazar Ciprofloxacino por Levofloxacino para el tratamiento de TB MDR; fracaso al esquema I ó II; sospecha de TB MDR (recaídas de esquemas I ó II, contacto de caso MDR demostrado, multitratados). RAFA a drogas de primera línea y antecedente de retratamiento.

1.3 FARMACOLOGÍA



- Levofloxacino es un agente antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia racémica ofloxacino. El nombre químico es Ácido (-)-(S)-9-fluoro-2,3-dihidro-3-metil-10-(4-metil-1-piperazinil)-7-oxo-7H-pirido[1,2,3-de]-1,4-benzoxazina-6-carboxílico ^{11,12}
- Mecanismo de acción: Levofloxacino actúa inhibiendo la topoisomerasa IV y la ADN-girasa, enzimas que intervienen en la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano. Estas topoisomerasas introducen en el ADN pliegues super helicoidales de doble cadena, facilitando el desenrollado de las cadenas. El ADN girasa tiene dos subunidades codificadas por el gen *gyrA*, y por su acción, se liberan las cadenas del cromosoma bacteriano para la replicación del material genético. Las quinolonas inhiben estas subunidades impidiendo la replicación y la transcripción del ADN bacteriano. ^{11,12,13}
- Mecanismo de resistencia: El principal mecanismo de resistencia es debido a una mutación cromosómica del gen *gyrA* que codifica las subunidades α de la ADN-girasa originando una enzima que presenta menor afinidad por las quinolonas. Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacino, difieren en su estructura química y modo

¹¹ LEVOFLOXACINO. DRUGDEX – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>. Accesado Marzo 2010

¹² LEVAQUIN® (levofloxacino). (NDA) 020634. Label information. U.S. Food and Drug Administration.- FDA <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>

¹³ Juste Díez de Pino y col. Levofloxacino, fluoroquinolona de tercera generación. Farm Hosp 2000;24(5):288-295



de acción con aminoglucósidos, macrólidos y β lactámicos; por lo tanto, las fluoroquinolonas pueden ser activos contra bacterias resistentes a estos antimicrobianos. Existe una resistencia cruzada in Vitro entre levofloxacin y otras fluoroquinolonas.^{11,12,13}

- Levofloxacin tiene actividad in vitro contra una amplia gama de bacterias gramnegativas y Gram-positivos. Levofloxacin es a menudo bactericida en concentraciones iguales o ligeramente superiores a las concentraciones inhibitorias.^{11,12,13}

<p>Bacteria Gram positivas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterococcus faecalis</i> (muchas cepas son solo moderadamente susceptibles) • <i>Staphylococcus aureus</i> (resistencia suele ser común en especial a la cepa MRSA) • <i>Staphylococcus epidermidis</i> (frecuente la resistencia) • <i>Staphylococcus saprophyticus</i> • <i>Streptococcus pneumoniae</i> (incluyendo organismos multiresistentes) • <i>Streptococcus pyogenes</i> <p>Bacteria Gram negativas</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Legionella pneumophila</i> • <i>Serratia marcescens</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Haemophilus parainfluenzae</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Campylobacter</i> <p>Otros</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Chlamydia pneumoniae</i> • <i>Mycoplasma pneumoniae</i> • <i>Peptostreptococcus sp.</i>
--

- Muchas fluoroquinolonas son activas in Vitro contra una variedad de micobacterias, siendo ciprofloxacino, ofloxacino y levofloxacin los más comunes contra la *Mycobacterium tuberculosis*. (Tabla 1)¹⁴

Tabla 1. Concentración Mínima Inhibitoria (MIC 90) [mg/L] de fluoroquinolonas contra *M. tuberculosis*

Referencia	Levofloxacin	Ofloxacino	Ciprofloxacino
Jacobs	0,25 - 4		0,25 - 4
Rhone-Poulenc Rorer		0,2	
Rastogi et al.	0,5	1	
Saito et al	2		4
Cohen et al			0,1 - 1

- Farmacocinética.^{11,12}

¹⁴ Berning Shaun E. The Role of Fluoroquinolones in Tuberculosis Today. Drugs 2001: 61 (1): 9-18



- **Absorción:** Tras la administración oral de levofloxacin, éste se absorbe de forma rápida y casi por completo alcanzando la concentración plasmática máxima en un plazo de una o dos horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 mg y un comprimido de 750 mg de levofloxacin son aproximadamente el 95%. Los alimentos afectan poco la absorción de levofloxacin.
- **Distribución:** Aproximadamente el 30% - 40% de levofloxacin está unido a proteínas séricas. El tratamiento repetido con 500 mg una vez al día mostró una acumulación insignificante del fármaco. Tras dosis de 500 mg dos veces al día se produce una acumulación modesta pero predecible de levofloxacin. El estado estacionario se alcanza en el plazo de 3 días.

Penetración en tejidos y líquidos orgánicos:

Penetración en mucosa bronquial, fluido del revestimiento epitelial (FRE).

Las concentraciones máximas de levofloxacin en la mucosa bronquial y en el fluido del revestimiento epitelial tras la administración oral de 500 mg fueron 8,3 µg/g y 10,8 µg/ml respectivamente. Estas concentraciones se alcanzaron aproximadamente una hora después de la administración.

Penetración en tejido pulmonar

Las concentraciones máximas de levofloxacin en el tejido pulmonar tras la administración oral de 500 mg fueron aproximadamente 11,3 µg/g y se alcanzaron 4 y 6 horas después de la administración. La concentración en los pulmones excedió de manera considerable la del plasma.

Penetración en el líquido de vesículas cutáneas

Tras 3 días de tratamiento con 500 mg una o dos veces al día, las concentraciones máximas de levofloxacin en el líquido de vesículas cutáneas fueron, aproximadamente, de 4,0 y 6,7 µg/ml y se alcanzaron a las 2-4 horas .

Penetración en el líquido cefalorraquídeo

Levofloxacin presenta una penetración baja en el líquido cefalorraquídeo.

Penetración en el tejido prostático

Tras la administración oral de 500 mg de levofloxacin una vez al día durante tres días, las concentraciones medias en tejido prostático fueron 8,7 mcg/g, 8,2 mcg/g, y 2,0 mcg/g a las 2 horas, 6 horas y 24 horas respectivamente; la relación entre concentración media próstata/plasma fue 1,84.

Concentración en orina

Tras la administración de una dosis oral única de 150 mg, 300 mg o 500 mg de levofloxacin, la concentración media en orina alcanzó 44 mg/L, 91 mg/L y 200 mg/L, respectivamente a las 8-12 horas de la administración.

- **Metabolismo:** Levofloxacin se metaboliza muy poco, siendo sus metabolitos el demetil-levofloxacin y el N-óxido de levofloxacin. Estos metabolitos suponen <5% de la dosis eliminada por orina. Levofloxacin es estereoquímicamente estable y no sufre inversión quiral.



- **Eliminación:** Levofloxacin se elimina del plasma de manera relativamente lenta ($t_{1/2}$: 6-8 h), tras la administración oral e intravenosa. Su eliminación tiene lugar fundamentalmente por vía renal (<85% de la dosis administrada).
- Comparando los parámetros farmacocinéticos entre levofloxacin, ofloxacin y ciprofloxacino (ver cuadro) se observa que la biodisponibilidad oral de levofloxacin y ofloxacin es muy buena con respecto a ciprofloxacino. Las concentraciones se alcanzan en 1 a 2 horas para las tres fluoroquinolonas y la ingestión de alimentos puede causar una reducción moderada en la biodisponibilidad y demora en el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas. Las fluoroquinolonas son distribuidas ampliamente, incluso intracelularmente, donde residen muchos bacilos de la tuberculosis. En muchos tejidos las concentraciones de fluoroquinolona son mayores o iguales a las alcanzadas en el suero. Otras áreas de moderada a excelente penetración y distribución incluye el esputo, el líquido cefalorraquídeo, hueso (30% a 60%), el humor acuoso y líquido prostático. Esta amplia distribución es una ventaja para el tratamiento de la tuberculosis. Finalmente, las vías de eliminación de las fluoroquinolonas, varían y el tiempo de vida media es de moderada a larga, ambas propiedades contribuyen con el tratamiento de la tuberculosis. Algunas fluoroquinolonas se eliminan principalmente por vía renal (ofloxacin y levofloxacin), algunos son principalmente metabolizadas en el hígado y otros por una combinación de ambas rutas (ciprofloxacino). Esto es especialmente útil en el tratamiento de los pacientes con tuberculosis, que presentan insuficiencia renal o hepática, ya que permite la sustitución, con otra fluoroquinolona potencialmente menos tóxica. La vida media en suero prolongada de levofloxacin permite la administración de una vez al día, lo que mejora la adherencia del paciente, un elemento clave en el éxito del tratamiento de la tuberculosis.¹⁴

Parámetros farmacocinéticos de las fluoroquinolonas

	BD oral (%)	T_{máx} (h)	C_{máx} (mg/l)	t_{1/2}	V_d (l/kg)	Metaboliza (%)	AUC₀₋₂₄ (mg/L*h)
Levofloxacin	85-95	1-2	8-12	6-8	1.4	5	61.1
Ofloxacin	85-95	1-2	8-12	5-8	1.3	5-10	55.3
Ciprofloxacino	70-85	1-2	4-6	3-5	3.7		35.2

- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), Ninguna de las fluoroquinolonas (levofloxacin, ofloxacin, ciprofloxacino) se encuentran aprobadas para ser usadas en el tratamiento de la tuberculosis.¹⁵
- La agencia Europea para la evaluación de productos médicos (EMA)¹⁶ y El Formulario Nacional Británico (BNF) 59, actualizado a Marzo 2010, tampoco registran su uso en el tratamiento de la tuberculosis.¹⁷
- Levofloxacin 500mg tabletas no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).¹ En la 16ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, la fluoroquinolona considerada para el tratamiento de la tuberculosis

¹⁵ U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

¹⁶ European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>

¹⁷ BNF 59 (2010) *British National Formulary*. 54th ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain



multidrogorresistente es ofloxacino y hacen hincapié de que el levofloxacino puede ser una alternativa, dependiendo de la disponibilidad y de consideraciones programáticas.³

- En el Perú, a Marzo del 2010, levofloxacino 500mg y 750mg tabletas cuentan con 61 y 14 registros sanitarios vigente.¹⁸

1.4 EFICACIA

GUIAS INTERNACIONALES

- *OMS 2008. Guidelines for the programmatic Management of drug resistant tuberculosis.* La guía recomienda que todos los pacientes deben recibir un medicamento del grupo 3 (fluoroquinolonas) si la cepa es sensible o si se cree que el medicamento tiene eficacia. No recomiendan ciprofloxacino para el tratamiento de la tuberculosis fármaco-sensible o fármaco-resistente. Mencionan que las fluoroquinolonas más potentes disponibles en orden descendente basado en la actividad in vitro y en animales son: moxifloxacino = gatifloxacino > levofloxacino > Ofloxacino. Mientras que ofloxacino es utilizado debido a su costo relativamente bajo, las fluoroquinolonas de última generación, moxifloxacino y levofloxacino, son más eficaces y tienen similar perfil de efectos adversos, incluso pueden tener cierta eficacia contra cepas resistentes a ofloxacino. Aunque es similar a moxifloxacino en su eficacia contra la tuberculosis, gatifloxacino se asocia con casos graves de hipoglucemia, hiperglucemia y diabetes de nueva aparición. Si se utiliza gatifloxacino, debe estar bajo una estrecha vigilancia y seguimiento; gatifloxacino ha sido retirado del mercado en muchos países. Por esta razón, no ha sido considerado en la guía. Concluyen que levofloxacino es, por el momento, la fluoroquinolona de elección hasta que haya más datos que confirmen la seguridad a largo plazo de moxifloxacino. En las zonas de recursos limitados, ofloxacino es una opción aceptable para TB-DR ofloxacina-sensible. Gatifloxacina sólo debe utilizarse cuando no hay otra opción de una fluoroquinolona de última generación y donde el seguimiento puede ser asegurado. Las fluoroquinolonas de última generación se recomiendan para el tratamiento de TB-XDR, aunque no hay pruebas suficientes acerca de si esta es una estrategia efectiva. Debido a que los datos sobre el uso a largo plazo de las fluoroquinolonas son limitados, se recomienda vigilancia en el seguimiento para todas las fluoroquinolonas.¹⁹
- *TB Drug Management Guidelines of Egypt.2008.* La guía menciona que las fluoroquinolonas deben usarse cada vez que la cepa es sensible. La potencia de las fluoroquinolonas de acuerdo a estudios in vitro en forma descendente son:
 1. Moxifloxacino = gatifloxacino
 2. Levofloxacino
 3. OfloxacinoLa seguridad a largo plazo de las fluoroquinolonas de nueva generación todavía no se ha evaluado por completo.²⁰
- *National Tuberculosis Center and California Department of Health Services. 2004.* mencionan en su guía que existen pocos datos clínicos que nos ayuden a decidir que fluoroquinolona elegir. Sin embargo levofloxacino se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de TB-MDR y los datos limitados sugieren que levofloxacino

¹⁸ Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de registro sanitario del Perú. PERUDIS

¹⁹ World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency Update 2008

²⁰ Ministry of health and population the national TB control program Egypt. 2008. TB drug management guidelines.



puede ser más eficaz que ofloxacino en TB-MDR. Ciprofloxacino es el menos potente de las fluoroquinolonas disponibles. Moxifloxacino y gatifloxacino tienen mejor actividad in Vitro frente a *M. tuberculosis* comparado con levofloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino. La dosis de levofloxacino se ha incrementado a 1.0 gramo / día o más en base a casos individuales y tolerancia. Los pacientes deben ser tratados inicialmente con 500 mg al día y aumentar la dosis en forma gradual y según la tolerancia. Las dosis de moxifloxacino y gatifloxacino no debe incrementarse más allá de la dosis recomendada por la FDA debido a la posibilidad de más efectos tóxicos relacionados con estos medicamentos.²¹

- La *American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. 2003*. Esta guía sugiere que entre las fluoroquinolonas levofloxacino es la más adecuada para el tratamiento de la TB-MDR, dado su buen perfil de seguridad con el uso a largo plazo.²²

REVISIONES SISTEMÁTICAS Y ESTUDIOS

- Johnston J. C. et al. 2009 realizaron una revisión sistemática y metanálisis 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 que sería necesario más estudios para clarificar el rol de las fluoroquinolonas en ésta población.²³
- Ziganshina LE. 2007. realizaron un metanálisis 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

²¹ Francis J. Curry National Tuberculosis Center and California Department of Health Services, 2004: *Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*

²² Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention and the Infectious Diseases Society: American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America; treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603–662

²³ Johnston J.C. et al. Treatment Outcomes of Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PlosOne*. September 2009, Volume 4, Issue 9.



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.⁴

- Johnson et al. 2006. 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 días. 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 ($0,67 \log_{10}$ ufc / ml / día) fue mayor que el de moxifloxacino y gatifloxacino ($0,33$ y $0,35 \log_{10}$ ufc / ml / día, respectivamente), pero no de levofloxacino 1000 mg al día ($0,45 \log_{10}$ 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.²⁴
- 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 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.²⁵
- 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

²⁴ 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

²⁵ Yew WW, Chan CK, Leung CC, Chau CH, Tam CM, et al. (2003). Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: preliminary results of a retrospective study from Hong Kong. *Chest* 124: 1476-81.



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.²⁶

1.5 SEGURIDAD

- Marra et al. 2005. 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 musculoesquelético. 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.^{27,28}
- La agencia canadiense en el 2007 informo sospecha de disglucemia y trastornos hepáticos inducido por fármacos asociados con levofloxacino²⁹
- En el 2009, la DIGEMID dispuso a través de la alerta N° 33-2009 la modificación del inserto de todas las floroquinolonas (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.³⁰
- Reacciones adversas:¹²
La información se basa en los datos de estudios clínicos en más de 5.000 pacientes y en la experiencia post-comercialización.
 - **Infecciones e infestaciones** Poco frecuentes; infecciones fúngicas (y proliferación de otros microorganismos resistentes).

²⁶ Yew 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

²⁷ Marra F, Marra CA, Moadebi S, et al. Levofloxacin treatment of active tuberculosis and the risk of adverse events. *Chest* 2005; 128: 1406-13

²⁸ Moadebi S. et al. Fluoroquinolones for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Drugs* 2007; 67(14):2007-2099

²⁹ 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. [Accessed 2007 Feb 16]

³⁰ Ministerio de salud. Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas . DIGEMID. Alerta N° 33 - 2009. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/daum/cenamim/formu-4.html>



- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:** Poco frecuentes; eosinofilia, leucopenia. Raras; neutropenia, trombocitopenia. Muy raras; agranulocitosis. Desconocida: anemia hemolítica, pancitopenia.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Muy raros; choque anafiláctico. Algunas veces pueden ocurrir reacciones anafilácticas y anafilactoides incluso tras la primera dosis. Desconocidos; hipersensibilidad.
- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Poco frecuentes; anorexia. Muy raros; hipoglucemia, en especial en los pacientes diabéticos.
- **Trastornos psiquiátricos:** Poco frecuentes; insomnio, nerviosismo. Raros; trastornos psicótico, depresión, estado de confusión, agitación, ansiedad. Muy raros; reacciones psicóticas con comportamiento autolesionante, incluyendo ideas o actos suicidas, alucinaciones.
- **Trastornos del sistema nervioso:** Poco frecuentes; cefalea, mareos, somnolencia. Raras; parestesias, temblor, convulsiones. Muy raras; neuropatía periférica sensorial o sensoriomotora, disgeusia incluyendo ageusia, parosmia incluyendo anosmia.
- **Trastornos oculares:** Muy raros; trastornos visuales.
- **Trastornos del oído y del laberinto:** Poco frecuentes; vértigo. Muy raros; trastornos auditivos. Desconocidos; tinnitus.
- **Trastornos cardíacos:** Raro; taquicardia. Desconocidos; prolongación del intervalo QT.
- **Trastornos vasculares:** Raros; hipotensión.
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Raros; broncoespasmo, disnea. Muy raros; neumonitis alérgica.
- **Trastornos gastrointestinales:** Frecuentes; náuseas, diarrea. Poco frecuentes; vómitos, dolor abdominal, dispepsia, flatulencia, estreñimiento. Raros; diarrea sanguinolenta que, en casos muy raros puede ser indicadora de enterocolitis, incluyendo colitis pseudomembranosa.
- **Trastornos hepatobiliares.** Frecuentes: aumento de los enzimas hepáticos (ALT/AST, fosfatasa alcalina, GGT). Poco frecuentes; aumento de la bilirrubina en sangre. Muy raros; hepatitis. Desconocidos; se han observado con levofloxacino ictericia y lesión hepática grave, incluyendo casos con fallo hepático agudo, principalmente en pacientes con enfermedades subyacentes graves.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes; prurito, rash. Raros; urticaria. Muy raros; edema angioneurótico, reacción de fotosensibilidad. Desconocidos; necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme, hiperhidrosis. Algunas veces pueden ocurrir reacciones mucocutáneas incluso tras la primera dosis.
- **Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Raros; trastornos tendinosos incluida tendinitis (p.ej. del tendón de Aquiles) (ver sección 4.4), artralgias, mialgias. Muy raras; ruptura tendinosa. Esta reacción adversa puede producirse dentro de las 48 horas del comienzo del tratamiento y puede ser bilateral. Debilidad muscular, que puede ser de especial importancia en pacientes con miastenia gravis. Desconocidos; rabdomiolisis
- **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes; aumento de la creatinina en sangre. Muy raros; fallo renal agudo (p.ej. debido a nefritis intersticial)
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Poco frecuentes; astenia. Muy raros; pirexia. Desconocidos; dolor (incluyendo dolor en la espalda, pecho y extremidades).
- **Otras reacciones adversas que han sido asociadas con la administración de fluoroquinolonas:** síntomas extrapiramidales y otros trastornos de la



coordinación muscular, vasculitis por hipersensibilidad, ataques de porfiria en pacientes con porfiria.

- Embarazo y lactancia:¹²
 - Embarazo. Los estudios de reproducción en animales no pusieron de manifiesto datos significativos de toxicidad. De todas maneras, dada la ausencia de datos en humanos, levofloxacino no deberá utilizarse en la mujer embarazada, debido al riesgo experimental observado con las fluoroquinolonas de lesión de los cartílagos que soportan peso en el organismo en desarrollo.
 - Lactancia. Dada la ausencia de datos en humanos, levofloxacino no deberá utilizarse en mujeres en periodo de lactancia, debido al riesgo experimental observado con las fluoroquinolonas de lesión de los cartílagos que soportan peso en el organismo en desarrollo.

1.6 COSTOS

- No se han reportado estudios de costo-efectividad con el tratamiento de levofloxacino en TB-MDR.
- Para la evaluación de costos, en la siguiente tabla se considera el costo del tratamiento por día y por mes, donde se indica la dosificación y el costo por unidad de levofloxacino, ofloxacino y ciprofloxacino, así como la diferencia de costos de levofloxacino versus ofloxacino y ciprofloxacino que son los medicamentos considerados en el PNUME.

Medicamento	Dosis diaria (mg) ^{11,31}	Nº de tabletas	Costo/unidad S/	Costo Tto/día S/	Costo Tto/mes S/	Δ de costos
Levofloxacino 500mg tab.	750	1.5	4.50 ³³	6.75	202.50	
Ofloxacino 200mg tab.	800	4	0.18 ³²	0.72	21.60	+ 180.90
Ciprofloxacino 500mg tab.	1500	3	0.14 ³³	0.42	12.60	+ 189.90

- De acuerdo al análisis de costos se observa que levofloxacino es 8 veces más costoso que ofloxacino y 16 veces más costoso que ciprofloxacino para tratar a un paciente TB-MDR durante un mes.

2. CONCLUSIONES

- La Tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR), definida como la resistencia in Vitro al menos a la isoniazida y la rifampicina, deteriora la efectividad de los tratamientos estándar y puede contribuir a aumentar la mortalidad. El tratamiento de la TB-MDR es prolongada, costosa, más tóxica que el tratamiento de la tuberculosis sensible y a menudo insatisfactoria.
- Los factores de riesgo de TB- MDR son el tratamiento anterior o recaída, provenir de áreas con TB-MDR, antecedentes de encarcelamiento, la carencia de hogar y la

³¹ DRUGDEX® Consults. Tuberculosis treatment guidelines in adults . Micromedex. Accesado Marzo 2010

³² Revista kairos. www.revistakairos.com/. Accesado en Marzo 2010. Ofloxacino 200mg tab x 100 PVF= S/18.00

³³ Ministerio de Salud. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Accesado Marzo 2010. Farmacia Hospital Nacional Arzobispo Loayza.



infección por VIH. La tuberculosis es la causa principal de muerte entre personas con pruebas positivas para VIH. En África, el VIH es el factor más importante que determina la mayor incidencia de tuberculosis desde 1990.

- En el Perú los casos de pacientes TB-MDR constituyen el 2.3% de los pacientes tratados y diagnosticados en todo el país. A agosto del 2009 se tuvo 3 902 casos en tratamiento con medicamentos de segunda línea de ellos 2,102 casos son TB-MDR demostrados con pruebas de sensibilidad. El número de casos TB-MDR estimados por la OMS en el 2006 para el Perú fue de 3 972. El centralismo de Perú se refleja claramente en la prevalencia de TB-MDR, ya que en Lima y Callao se presenta el mayor porcentaje (80%) de casos.
- El tratamiento de la TB-MDR es difícil debido a los numerosos efectos adversos de los fármacos de segunda línea y porque constituye un régimen de tratamiento costoso que dura generalmente alrededor de dos años. Las guías sugieren el uso de fluoroquinolonas como fármacos de segunda línea para el tratamiento de TB-MDR, o como sustituto de los fármacos de primera línea en los casos de intolerancia. La investigación científica existente en el tratamiento de la TB-MDR consiste enteramente en estudios de cohorte retrospectivo.
- Levofloxacin es un antibacteriano sintético de la familia de las fluoroquinolonas y es el enantiómero S (-) de la sustancia racémica ofloxacin. Levofloxacin actúa inhibiendo la topoisomera IV y la ADN-girasa, enzimas que intervienen en la replicación, transcripción, reparación y recombinación del ADN bacteriano.
- La guía de la OMS y otras guías internacionales concluyen que levofloxacin (fármaco de segunda línea), es por el momento, la fluoroquinolona de elección para el tratamiento de TB-MDR. También mencionan que en zonas de recursos limitados, ofloxacin es una opción aceptable para TB-MDR ofloxacin-sensible y ciprofloxacino no es recomendado para tratar esta enfermedad. Las guías concluyen en base a estudios de cohorte retrospectivos.
- Las revisiones obtuvieron datos a partir de estudios controlados, cohortes y series de casos donde evaluaron la eficacia clínica de las fluoroquinolonas para el tratamiento de tuberculosis; la primera revisión²³ concluye que las fluoroquinolonas de última generación (levofloxacin) pueden ser efectivos contra cepas resistentes a ofloxacin, la segunda revisión⁴ concluye que la sustitución o la adición de fluoroquinolonas (en particular, las fluoroquinolonas más antiguas, como ciprofloxacino u ofloxacin) para establecer los regímenes de tratamiento de primera línea no ha otorgado beneficios adicionales. En cuanto al tratamiento de TB-MDR hay pocos estudios controlados con fluoroquinolonas. El único estudio controlado evaluó levofloxacin en TB-MDR y los resultados obtenidos fueron no significativos para el tratamiento. Sin embargo este estudio es pequeño lo que impide realizar una mejor evaluación de la eficacia de levofloxacin y extraer conclusiones definitivas. Existen estudios retrospectivos en esta revisión que apoyan el uso de levofloxacin en TB-MDR.
- Las fluoroquinolonas, incluyendo levofloxacin se asocian con mayor riesgo de tendinitis y ruptura de tendón. Este riesgo es aún mayor en pacientes de edad avanzada, en pacientes que toman medicamentos corticosteroides y en pacientes trasplantados. Puede causar daño musculoesquelético, problemas gastrointestinales (nauseas, diarrea y vómitos), arritmias cardíacas, infecciones por hongos o bacterias, psicosis y convulsiones. Aumenta la toxicidad hepática y del Sistema



nervioso central de los fármacos antituberculosos. En disfunción renal debe ajustarse la dosis, debido a que levofloxacin se elimina por vía renal. Levofloxacin está contraindicado en mujeres gestantes y en período de lactancia.

- Es importante realizar la vigilancia intensiva de las reacciones adversas cuando se prescribe levofloxacin
- De acuerdo al análisis de costos se observa que levofloxacin es 8 veces más costoso que ofloxacin y 16 veces más costoso que ciprofloxacino para tratar a un paciente TB-MDR durante un mes.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de levofloxacin 500mg tabletas efectuada por la estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, **se encuentra justificada**, única y exclusivamente para el tratamiento de pacientes con TB-MDR que presenten probada resistencia a ofloxacin, alternativa más costo-efectiva incluida en el PNUME y en la 16ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS.
- La Estrategia Sanitaria Nacional (ESN-PCT/MINSA) debe considerar la vigilancia de la resistencia y el uso racional de levofloxacin en pacientes con TB-MDR.

Lima, 27 de Abril del 2010

SVL/JGM/jgm