

**INFORME TÉCNICO N° 15 - 2012****LEVOFLOXACINO 250 mg tabletas****I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Medicamento solicitado	: Levofloxacino 250 mg. tableta
Medicamento incluido en el PNUME	: Levofloxacino 500 mg. tableta
Indicación Clínica/Condición Clínica	: Tratamiento de Tuberculosis Multidrogo Resistente (TB-MDR)

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

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

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

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

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

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

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

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

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

⁵ World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO /HTM /TB /2008. 402 ».



Los datos sobre la eficacia clínica de fluoroquinolonas en el tratamiento de la MDR-TB son limitados, y generalmente se prefieren a las fluoroquinolonas de última generación (levofloxacin, moxifloxacin y gatifloxacin) en relación a las de primera generación (ofloxacin, ciprofloxacin y esparfloxacin)⁶.

Levofloxacin es una Fluoroquinolona que se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias reguladoras de Alta vigilancia Sanitaria⁷.

Los datos que apoyan el uso de levofloxacin (1000 mg / día) proceden de un pequeño ensayo aleatorizado y un estudio farmacocinético^{8,9}. En estudios anteriores, los datos sobre la administración de levofloxacin a una dosis inferior (500 mg / día) sugirió que fue menos eficaz que moxifloxacin o gatifloxacin¹⁰.

En el metaanálisis realizado por Shama y Col. (2012) con la finalidad de evaluar el impacto en los resultados del tratamiento de pacientes con TB-MDR, las dosis empleadas de levofloxacin estuvieron entre 500 – 1000 mg¹¹ (tabla N° 1).

Tabla N° 1 Dosis de Levofloxacin empleada en el Metaanálisis realizado por Shama y Col. 2012

N°	Autor	Año	Dosis
1	Avendaño	2000	1000 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/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 drogoresistente de la OMS, se recomienda Levofloxacin 750 mg/día como dosis usual¹².

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

⁷ Levofloxacin (systemic): Drug information. Copyright 1978-2012 Lexicomp, Inc. All rights reserved. Uptodate 2012.

⁸ Johnson 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

⁹ Peloquin 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.

¹⁰ Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. Lancet Infect Dis. 2003;3(7):432.

¹¹ Shama 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



La dosificación diaria establecida por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis es 10 a 15 mg/Kg y dependiendo de la presentación, la dosificación se encuentra en un rango de 750 a 1000 mg.

Según Uptodate (2012), la dosificación recomendada es la siguiente¹³:

- En adultos la dosis diaria es de 500mg-1000 mg
- 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:

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

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

- En la terapia de reemplazo renal continua (CRRT) (Heintz, 2009; Trotman, 2005): el aclaramiento del fármaco depende en gran medida del método de reemplazo renal, tipo de filtro, y la tasa de flujo. La dosificación adecuada requiere una estrecha vigilancia de respuesta farmacológica y los signos de reacciones adversas debido a la acumulación del fármaco. Las siguientes recomendaciones son generales (basados en el flujo de diálisis / tasas de ultrafiltración de 1-2 L / hora y la función renal residual mínima) y no deben sustituir el juicio clínico.
 - Hemofiltración venosa continua CVVH: Dosis de carga de 500-750 mg seguido por 250 mg cada 24 horas.
 - Hemodiálisis venosa continua CVVHD: Dosis de carga de 500-750 mg seguido por 250-500 mg cada 24 horas.
 - Hemodiafiltración venosa continua CVVHDF: Dosis de carga de 500-750 mg seguido por 250-750 mg cada 24 horas.
- Levofloxacin tiene limitado metabolismo hepático y no se espera que se vea afectado en insuficiencia hepática.
- La dosis en pacientes geriátricos es igual a dosificación de adultos

¹² World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. «WHO /HTM /TB /2008. 402 ».

¹³ Levofloxacin (systemic): Drug information. Copyright 1978-2012 Lexicomp, Inc. All rights reserved. Uptodate 2012.



III. COSTO Y DISPONIBILIDAD

En nuestro país según la Base de Datos SI DIGEMID, se cuenta con los siguientes Registros Sanitario¹⁴:

- Levofloxacin 250 mg tabletas recubiertas: 02 Registros Sanitarios (1 vence en Diciembre 2012).
- Levofloxacin 500 mg tabletas recubiertas: 30 Registros Sanitarios
- Levofloxacin 750 mg tabletas recubiertas: 15 Registros Sanitarios.

Según la Base de Datos del Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE), durante el año 2012 el costo de adquisición para Levofloxacin de 500 mg tableta fue de 1.04 nuevos soles¹⁵. El precio para Levofloxacin de 250 mg tableta considerado por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis es de 0.17 nuevos soles¹⁶. Según el Observatorio de Productos Farmacéuticos de DIGEMID, el precio de Levofloxacin tabletas de 750 mg en el mercado nacional, se encuentra entre S/.4.50-8.00 nuevos soles.¹⁷

Considerando los precios mencionados, para alcanzar la dosis requerida de 750 mg, resulta de menor costo la utilización de Levofloxacin tableta 500 mg + Levofloxacin tableta 250 mg (1.21 nuevos soles) en relación a la utilización de una tableta de Levofloxacin de 750 mg (4.5 nuevos soles).

IV. CONCLUSIONES

- Levofloxacin es una Fluoroquinolona que se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea, fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria.
- Según el metaanálisis realizado por Shama y Col. (2012), la dosis mayormente empleada en los estudios realizados fué de 500-1000 mg. Se ha reportado que a dosis menores de 500mg la eficacia de Levofloxacin es menor que Moxifloxacin y Gatifloxacin.
- Para la OMS y Uptodate, la dosis usual recomendada para Levofloxacin es de 750 mg por día. La dosis establecida por la Estrategia Nacional de Prevención y Control de Tuberculosis es de 750 a 1000 mg diarios.
- En el Perú se cuenta con 2 RS, 30 RS y 15 RS Registros Sanitarios para Levofloxacin tabletas en las concentraciones de 250mg, 500 mg y 750 mg respectivamente.
- Para alcanzar la dosis requerida de 750 mg, resulta de menor costo la administración de Levofloxacin tableta 500 mg + Levofloxacin tableta 250 mg (0.57 nuevos soles), en relación a la utilización de una tableta de Levofloxacin de 750 mg.

¹⁴ DIGEMID-MINSA.Base de datos SIDIGEMID. Diciembre del 2012

¹⁵ SEACE 2012

¹⁶ Expediente N° 12-076705-1

¹⁷ DIGEMID-MINSA.Observatorio de Productos farmacéuticos. Diciembre 2012



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERU
"Año de la Integración Nacional y el Reconocimiento de Nuestra
Diversidad"

- En el país, las presentaciones farmacéuticas de Levofloxacino de 250mg, 500mg y 750 mg están registradas bajo la forma farmacéutica de tabletas recubiertas, que no permiten su fraccionamiento.

Por lo anteriormente expuesto, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas considera que se justifica la utilización de Levofloxacino tabletas de 250 mg por la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, para obtener la dosificación de 750 mg que se requiere para el tratamiento de los pacientes con TB-MDR.

Lima, 05 de Diciembre del 2012

MCN/SVL/HMMP/hmp