

Levofloxacino oral frente a ceftriaxona y a amoxicilina/ácido clavulánico intravenosos en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización

Verónica Kalbermatter, Daniel Bagilet, Mario Diab y Eduardo Javkin

Servicio de Clínica Médica. Sanatorio Delta. Rosario. Argentina.

FUNDAMENTO: Recientemente fue introducido en el mercado farmacéutico el levofloxacino, un antibiótico de la familia de las quinolonas que se utiliza con éxito en el tratamiento ambulatorio de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. El objetivo de este trabajo fue comparar la efectividad y tolerancia del levofloxacino oral frente a la ceftriaxona y a la amoxicilina/ácido clavulánico intravenosos en el tratamiento de las neumonías adquiridas en la comunidad que requieren hospitalización.

PACIENTES Y MÉTODO: En este trabajo prospectivo y aleatorizado se incorporaron 84 pacientes, 28 por grupo, de ambos sexos con neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización. Los mismos fueron asignados al azar para recibir uno de los siguientes tratamientos: amoxicilina/ácido clavulánico, 1/0,2 g intravenosos cada 8 h, ceftriaxona, 1 g intravenoso cada 12 h o levofloxacino, 500 mg por vía oral cada 24 h. En el momento del ingreso se registraron las características clínicas, bioquímicas y radiológicas de cada caso, y a las 72 h se evaluó la respuesta al tratamiento mediante la evolución de la curva térmica y de las imágenes radiológicas. Las variables cuantitativas fueron analizadas con ANOVA, las cualitativas con el test de la χ^2 y corrección de Yates. El nivel de significación propuesto fue de $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS: La edad, el sexo, la presentación clínica, las mediciones bioquímicas y las imágenes radiológicas en los tres grupos fueron similares y no se registraron efectos adversos en ninguno de ellos. El número de pacientes con respuestas favorables en los grupos amoxicilina/ácido clavulánico, ceftriaxona y levofloxacino fue de 25 (89%), 25 (89%) y 26 (93%), respectivamente; $p = 0,870$.

CONCLUSIONES: El levofloxacino es una opción terapéutica simple, efectiva y segura para los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que requieren hospitalización.

Palabras claves: Neumonía adquirida en la comunidad; Levofloxacino; Ceftriaxona; Amoxicilina/ácido clavulánico.

Levofloxacine versus ceftriaxone and intravenous amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia that require hospitalization

BACKGROUND: Levofloxacine, an antibiotic from the quinolone family, which is used with success in the ambulatory treatment of patients with community-acquired pneumonia, has been recently introduced to the pharmaceutical market. The purpose of this study was to compare the effectiveness and tolerance of oral (v.o.) levofloxacine (LVF) versus intravenous (i.v.) amoxicillin/clavulanate (AMX/CL) and ceftriaxone (CTX) in the treatment of the community-acquired pneumonia that require hospitalization (CAPH).

PATIENTS AND METHOD: In this prospective and randomized study 84 patients were included, 28 per group, from both sex with CAPH. The patients were assigned randomly to receive one of the next treatments: AMX/CL, 1.02 g i.v. every 8 h, CTX, 1 g i.v. every 12 h or LVF, 500 mg v.o. every 24 h. At the beginning clinical, biochemical and radiological characteristics were recorded from each case and at the 72 h the effect of treatment was evaluated using the evolution of the thermal curve and radiological images. The quantitative variables were analyzed with ANOVA, the qualitative parameters with χ^2 test and Yates correction. The level of significance was $\alpha = 0.05$.

RESULTS: Age, sex, clinical presentation, biochemical measurements and radiological images in the 3 groups were similar and no adverse effects were recorded in any of them. Number of patients with favorable outcome in the groups AMX/CL, CTX and LVF was 25 (89%), 25 (89%) and 26 (93%); $p = 0,870$.

CONCLUSIONS: Levofloxacine can be a simple, effective and safe therapeutic option for patients with CAPH.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 561-563

Correspondencia: Dr. D. Bagilet.

Zelaya, 1.536, 2000 Rosario, Argentina.

Correo electrónico: bagilet@ciudad.com.ar

Recibido el 6-4-2000; aceptado para su publicación el 5-9-2000

Recientemente fue introducido en el mercado farmacéutico el levofloxacino (LVF), un antibiótico de la familia de las quinolonas con actividad sobre un amplio espectro microbiano¹.

Su particular perfil farmacocinético permite alcanzar similar biodisponibilidad con la administración por vía oral (v.o.) o intravenosa (i.v.) de una dosis diaria². En la actualidad, las fluoroquinolonas son recomendadas como alternativa de los betalactámicos con o sin macrólidos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización (NACH)³.

El LVF administrado por vía i.v. es eficaz para el tratamiento de este tipo de enfermos y el cambio precoz de la vía i.v. a la v.o. permite hospitalizaciones más breves y menos costosas⁴.

Considerando que el LVF brinda una buena cobertura contra los gérmenes habitualmente involucrados, alcanza concentraciones séricas adecuadas con una dosis diaria v.o. y tiene buena tolerancia, podría ser una alternativa válida para el tratamiento inicial de la NACH.

Pacientes y método

Este estudio experimental prospectivo y aleatorizado se realizó en el Servicio de Clínica Médica del Sanatorio Delta de la ciudad de Rosario entre el 10 de enero de 1998 y el 10 de agosto de 1998, y contó con la aprobación del comité de docencia e investigación de la institución.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, que ingresaron en la institución por fiebre, tos seca o productiva, disnea, dolor pleurítico y radiografía de tórax con infiltrado pulmonar desconocido hasta ese momento, más alguno de los siguientes factores de riesgo: edad igual o mayor de 65 años, consolidación de más de un lóbulo, derrame pleural, leucocitos superiores a $15 \times 10^9/l$ o inferiores a $5 \times 10^9/l$, insuficiencia respiratoria ($PaO_2/FiO_2 < 400$ y > 300), presencia de enfermedades crónicas no descompensadas, como diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia hepática, renal o cardíaca y/o desnutrición. Los pacientes fueron informados de las características del ensayo y debieron prestar su consentimiento antes de ingresar al mismo.

Fueron excluidos los enfermos con neumonía grave, definida por la presencia de taquipnea (frecuencia respiratoria $> 35/min$) y/o alterancia toracabdominal, uso de músculos accesorios o tiraje intercostal, hipoxemia grave ($PaO_2 < 50 \text{ mmHg}$ con FiO_2 de 0,21) y/o hipercapnia ($PaCO_2 > 50 \text{ mmHg}$) con acidosis de instalación reciente, secreciones abundantes con

TABLA 1

Variables demográficas, presentación clínica y características de las imágenes radiológicas

	AMX/CL	CTX	LVF	p
Edad (años)	56 (19,34)	65 (15,15)	60 (13,87)	
Sexo (n)				
Varones	16	12	13	NS
Mujeres	12	16	15	NS
Clinica (n)				
Aguda	18	19	17	NS
Insidiosa	10	9	11	
Radiografía (n)				
Lobar	19	19	20	NS
Multilobar	9	9	8	

AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico; CTX: ceftriaxona; LVF: levofloxacin.

TABLA 2

Comorbilidad de los pacientes de los tres grupos

	AMX/CL	CTX	LVF	p
Tabaquismo (n)	13	19	20	NS
Alcoholismo (n)	10	11	7	NS
Asma (n)	2	4	2	NS
EPOC (n)	6	5	5	NS
ICC (n)	4	2	3	NS
IRC (n)	1	1	0	NS
Enfermedad hepática crónica (n)	1	2	2	NS
ACV (n)	1	0	0	NS
DBT (n)	3	5	8	NS
Cáncer (n)	3	0	2	NS

AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico; CTX: ceftriaxona; LVF: levofloxacin; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IRC: insuficiencia renal crónica; ACV: accidente cerebrovascular; DBT: diabetes mellitus.

tos ineficaz, compromiso extrapulmonar grave (sepsis, meningitis o pericarditis), fallo orgánico múltiple de origen cardiovascular (frecuencia cardíaca > de 140 lat/min, hipotensión sostenida con signos de hipoperfusión o necesidad de fármacos vasopresores para mantener una presión arterial sistólica > 90 mmHg en ausencia de hipovolemia), renal (diuresis < de 500 ml/día, creatinina > de 3,5 mg/dl o necesidad de hemodiálisis o diálisis peritoneal en ausencia de diálisis crónica), neurológico (confusión aguda o trastorno de la conciencia con escala de Glasgow < de 10 puntos), hepático (bilirrubina > 5,5 mg/dl o fosfatasa alcalina superior al triple del valor de base) y descompensación aguda de enfermedades preexistentes (cetoacidosis diabetes, agudización de la EPOC, insuficiencia cardíaca o insuficiencia hepática). Otros criterios de exclusión fueron: alergia conocida a los fármacos en estudio, embarazo o lactancia, tratamiento antibiótico antes del ingreso y sida.

Evaluación inicial y posteriores

En el momento del ingreso se registró de cada enfermo la siguiente información: datos de filiación, características evolutivas de la enfermedad, aguda o insi-

diosa; comorbilidad: tabaquismo, alcoholismo, asma, EPOC, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia renal crónica (IRC), enfermedad hepática crónica, accidente cerebrovascular (ACV), diabetes o cáncer.

Se realizaron radiografías de tórax de frente y de perfil, y se clasificaron como imágenes patológicas aquellas que ponían de manifiesto la consolidación de uno o más lóbulos.

Se practicaron las siguientes pruebas de laboratorio: hemograma, velocidad de sedimentación globular (VSG), creatinina, glucemia, albuminemia, PaO_2 y PaCO_2 con FiO_2 de 0,21 y 2 hemocultivos.

Al tercer día, un médico internista y un radiólogo ajenos al estudio evaluaron la respuesta al tratamiento según los datos clínicos y los radiológicos. Se consideró como respuesta favorable al tratamiento la disminución de la curva térmica y la ausencia de progresión radiológica.

Los pacientes con respuesta favorable continuaron con el mismo tratamiento durante 7-10 días.

Si la respuesta era desfavorable se modificaba la terapéutica según el criterio clínico y los hallazgos bacteriológicos.

Los efectos adversos considerados fueron: diarrea, náuseas, dolor abdominal, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, alteraciones de la función hepática o renal y convulsiones.

Grupos

Se constituyeron tres grupos de estudio:

Grupo 1. AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico, 1/0,2 g i.v. cada 8 h.

Grupo 2. CTX: ceftriaxona, 1 g i.v. cada 12 h.

Grupo 3. LVF: levofloxacin, 500 mg v.o. cada 24 h.

Análisis estadístico

La adjudicación del paciente a cada uno de los grupos se realizó mediante el empleo de una secuencia de 84 dígitos generados al azar.

Las variables cuantitativas fueron analizadas mediante el test de ANOVA y las cualitativas con el test de la χ^2 empleando corrección de Yates.

Para evaluar las diferencias entre las proporciones de respuestas favorables al tratamiento se utilizó una transformación para normalizar. El tamaño de muestras utilizado permite detectar una diferencia de 0,05 entre las proporciones de dos tratamientos cualesquiera con una potencia de 0,95.

Los datos se expresaron como media (desviación estándar) y en todos los casos el nivel de significación utilizado fue $\alpha = 0,05$.

Resultados

Los 84 pacientes con NACH (28 en cada grupo) fueron seleccionados a lo largo de 7 meses.

La edad media de los pacientes ($p = 0,13$), la distribución por sexos ($p = 0,54$), el tipo de presentación clínica ($p = 0,95$) y las características de la imágenes radiológicas ($p = 0,94$) fueron similares en los tres grupos, al igual que la presencia de comorbilidad (tablas 1 y 2).

No se encontraron diferencias significativas en las pruebas de laboratorio en los pacientes de los tres grupos (tabla 3).

Los hemocultivos fueron positivos en 4 enfermos (17%) del grupo AMX/CL, en 2 (8%) del grupo CTX y en ninguno del grupo LVF ($p = 0,116$) (tabla 4).

La respuesta al tratamiento fue favorable en 26/28 pacientes del grupo AMX/CL, 26/28 del CTX y 27/28 de LVF ($p = 0,87$) (fig. 1). Los pacientes que no respondieron fueron tratados con un plan de antibióticos alternativo y no requirieron cuidados intensivos.

TABLA 3

Pruebas de laboratorio de los pacientes de los tres grupos

	AMX/CL	CTX	LVF	p
Hematocrito (%)	38 (5,34)	38 (6,08)	36 (4,29)	NS
Leucocitos ($\times 10^3/\text{l}$)	11,1 (6,6)	12,5 (5,9)	10,5 (14,7)	NS
Creatinina (mg/dl)	1,47 (1,36)	1,33 (0,38)	1,31 (0,26)	NS
PaO_2 (mmHg)	36 (7,28)	37 (4,87)	36,64 (6,78)	NS
PaCO_2 (mmHg)	65 (11,85)	61 (12,83)	66 (11,5)	NS
Albúmina (g/dl)	3,30 (0,41)	3,35 (0,52)	3,54 (0,58)	NS

AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico; CTX: ceftriaxona; LVF: levofloxacin.

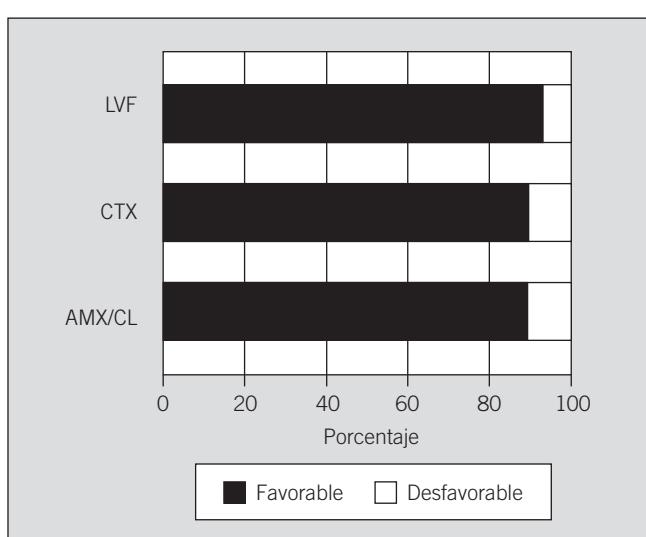


Fig. 1. Porcentaje de respuestas al tratamiento ($p = 0,870$). La diferencia entre las proporciones de respuestas positivas al tratamiento, usando una transformación para normalizar, no resultó significativa ($p = 0,8621$). AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico; LVF: levofloxacin; CTX: ceftriaxona.

TABLA 4

Resultado de los hemocultivos

	AMX	CTX	LVF
Negativo	24	26	28
<i>Klebsiella</i> sp.	1	1	0
<i>S. pneumoniae</i>	1	0	0
<i>S. viridans</i>	2	1	0

AMX/CL: amoxicilina/ácido clavulánico; CTX: ceftriaxona; LVF: levofloxacin.

No se constataron efectos adversos en ninguno de los pacientes incluidos.

Discusión

La neumonía adquirida en la comunidad es una enfermedad infecciosa frecuente y grave. En los EE.UU., 4 millones de enfermos la padecen cada año y alrededor del 13% de los mismos deben ser hospitalizados. La mortalidad promedio de estos últimos es del 15%, pero aumenta al 25% si requieren su traslado a Unidades de Cuidados Intensivos^{4,5}.

La Sociedad Torácica Americana actualizó en 1999 la guía para el tratamiento inicial de los pacientes ingresados con neumonía adquirida en la comunidad. En ésta se recomienda comenzar el tratamiento con cefalosporinas de tercera o segunda generación para cubrir patógenos gramnegativos, una combinación de betalactámicos más un inhibidor de las betalactamasas, macrólidos solos o asociados a los anteriores o bien fluoroquinolonas solas⁶.

La respuesta a la antibioterapia debe evaluarse a las 72 h mediante la curva térmica y las características de las imágenes radiológicas.

Si la respuesta es favorable, el tratamiento debe continuarse durante 7-14 días y, en caso de sospecha de gérmenes atípicos, a lo largo de 10-21 días⁷.

En los pacientes con fiebre persistente y/o progresión de las imágenes en la radiografía debe considerarse un posible diagnóstico incorrecto, gérmenes resistentes, dosis y/o vías de administración inadecuadas de los fármacos y la sobreinfección⁷.

El abordaje terapéutico tradicional del paciente con NACH consiste en la administración por vía i.v. del tratamiento seleccionado hasta que el enfermo alcance la mejoría clínica definitiva. En ese momen-

to se inicia la medicación oral y se da de alta al paciente⁸.

Con el propósito de disminuir el período de hospitalización se propuso con éxito una modalidad terapéutica conocida como *switch*, que consiste en el cambio de la vía i.v. a la oral y el alta a las 72 h en los enfermos con evolución favorable⁹.

El presente trabajo se realizó con el propósito de estudiar la hipótesis de que pacientes con NACH y determinadas características pueden ser tratados con éxito utilizando de inicio LVF oral.

En la actualidad, el LVF se recomienda como tratamiento de primera línea de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. En ese sentido, diversos autores demostraron tasas de erradicación del 90% para los patógenos respiratorios⁹. Este fármaco tiene una rápida acción bactericida a través de la inhibición de la ADN-girasa bacteriana⁴. Es muy activo frente a gérmenes gramnegativos y grampositivos y bacterias atípicas e intracelulares, aunque su acción sólo es moderada frente a gérmenes anaerobios³. Son susceptibles al mismo: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina, *Streptococcus pneumoniae* y *S. pyogenes*, la mayor parte de los enterococos, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycobacterium pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa* sólo es moderadamente sensible³.

El LVF administrado por vía oral tiene una biodisponibilidad del 100%. Exhibe una farmacocinética lineal en un rango posológico que va desde los 500 a los 1.000 mg. La vida media de eliminación es de 6,8 a 7,6 h y alcanza concentraciones plasmáticas en exacto estado de equilibrio en 3 días. La unión a las proteínas plasmáticas es del 24 al 38% y atraviesa la placenta y la leche materna. Su distribución tisular es buena, pero tiene escasa penetración en el sistema nervioso central³.

Se metaboliza en hígado a dimetil-levofloxacin y la eliminación es principalmente renal, recuperándose el 70% de la dosis administrada como fármaco inalterado en la orina. En pacientes con afección renal debe considerarse que las dosis deben ajustarse y que el fármaco no es removido por la diálisis¹.

Los efectos adversos más comunes son: náuseas, diarreas, alteraciones hepáticas,

convulsiones y colitis seudomembranosa. No debe administrarse en menores de 18 años y en pacientes con epilepsia o alteraciones tendinosas¹.

Los resultados hallados en este trabajo sugieren que el LVF oral es tan eficaz como la CTX o la AMX/CL i.v. para el tratamiento de pacientes portadores de NACH. El tratamiento oral ofrece mayor comodidad para el paciente, menor riesgo de flebitis asociadas a la infusión y de infecciones relacionadas a catéteres, así como cuidados de enfermería menos rigurosos y ahorro de costes hospitalarios. El LVF, por su comodidad posológica, su amplio espectro contra gérmenes patógenos respiratorios, su efectividad y su bajo nivel de efectos adversos puede plantearse como una opción terapéutica simple, efectiva y segura para los pacientes hospitalizados por NACH.

Agradecimiento

Deseamos expresar nuestro agradecimiento a Marta B. Quaglino y María I. Flury por el asesoramiento estadístico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 667-700.
2. Chien SC, Rogge MC, Gisclon LG, Curtin C, Wong F, Natarajan J et al. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500 mg. oral or intravenous. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41: 2256-2260.
3. Fish DM, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. Clin Pharmacokinet 1997; 32: 101-119.
4. Ortho Pharmaceutical Corporation and Mac Neil Pharmaceutical Once a day Levaquin tablets injection. Product information. Raritan, NJ, EE.UU. 09969-0602.
5. Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin. Its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. Drugs 1998; 56: 487-515.
6. Campell D. Commentary on the 1993 American Thoracic Society Guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia. Chest 1999; 115: S14-S18.
7. Farr BM, Sloman A and Fish MJ. Predicting death in patients hospitalized for community-acquired pneumonia. Ann Intern Med 1991; 115: 428-436.
8. Fine MJ, Auble TE, Yearly DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med 1997; 336: 243-250.
9. Berstein JM. Treatment of community-acquired pneumonia IDSA guidelines. Chest 1999; 115: S9-S13.