

Estudio observacional sobre el uso de levofloxacino en pacientes ingresados en UCI

Francisco Álvarez-Lerma^a, Mercedes Palomar^b, Pedro Olaechea^c, Cristóbal León^d, Miguel Sánchez^e, Begoña Bermejo^{f,g}
y Grupo de Estudio de Levofloxacino en UCI

Servicios de Medicina Intensiva. ^aHospital del Mar. ^bHospital Vall d'Hebron. Barcelona. ^cHospital de Galdakao. Vizcaya. ^dHospital de Valme. Sevilla. ^eHospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. ^fServicio de Medicina Preventiva. Hospital de Navarra. Pamplona.

^gDirección: actual: Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Virgen del Camino. Pamplona. España.

INTRODUCCIÓN. Levofloxacino es una nueva quinolona con escasa información sobre su utilización en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI).

OBJETIVO. Identificar los criterios de uso (indicaciones, formas de prescripción, dosis y vías de administración) en pacientes ingresados en UCI y evaluar su tolerabilidad.

MÉTODO. Estudio observacional, multicéntrico (35 UCI) y prospectivo. Se incluyeron los 15 primeros pacientes en los que se prescribió levofloxacino en monoterapia o tratamiento combinado. Período de inclusión: octubre 2000-noviembre 2001. Se presentan los resultados descriptivos en medias y porcentajes. Se aceptan como significativas diferencias menores a 0,05.

RESULTADOS. Se incluyeron 543 indicaciones de levofloxacino. Características de los pacientes: varones, 70,7%, con una edad media de 60,2 (16,7) años; APACHE II, 18,9 (7,9) y enfermedad médica de base, 79,2%. Mortalidad intra-UCI, 24,1%. Precisaron ventilación mecánica el 60% e inotrópicos el 44,3% de los pacientes. Ha predominado su prescripción en infecciones comunitarias (67,8% de los tratamientos), de localización preferente en el aparato respiratorio (88,1%). Sólo en el 55,6% de las infecciones se identificó la etiología. Entre las bacterias tratadas destacan: *Streptococcus pneumoniae* (12,7%); *Haemophilus influenzae* (9,1%); *Escherichia coli* (7,4%); *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (7,2%); *Pseudomonas aeruginosa* (4,9%), y *Legionella pneumophila* (4,7%). El tratamiento fue empírico en el 87,1% de las indicaciones, y fue confirmado posteriormente en el 32,2% de los casos. La dosis inicial fue de 500 mg/24 h en el 48,5% de las indicaciones y de 500 mg/12 h en el 48,3%. El 49,7% de los tratamientos fueron combinados. El 32,2% de los casos se cambió a vía oral. El 12,5% de los pacientes presentaron efectos adversos probable o posiblemente relacionados, entre los que

destacaban el aumento de transaminasas glutamicoxalacética (GOT) y glutamicopirúvica (GPT) (4,4%), la diarrea (2,3%) y los trastornos del ritmo cardíaco (2,1%).

CONCLUSIONES. Se ha identificado el perfil de paciente que recibe levofloxacino, así como las diferentes formas de uso de este antibiótico en pacientes críticos.

Palabras clave: Levofloxacino. Pacientes críticos. UCI. Efectos adversos.

Observational study investigating the use of levofloxacin in ICU patients

INTRODUCTION. There is little information on the use of levofloxacin, a new quinolone, in ICU patients.

Objective. To investigate the criteria for the use of levofloxacin (indications, forms of prescription, doses, and routes of administration) and to study tolerance in patients admitted to the ICU.

METHOD. Prospective, observational study performed from October 2000 to November 2001 in 35 ICUs and including the first 15 patients receiving levofloxacin as monotherapy or combined treatment. Descriptive data are expressed as mean and percentage. Statistical significance was set at $P < .05$.

RESULTS. A total of 543 indications for treatment with levofloxacin were analyzed. The patients were 70.7% men, with a mean (SD) age of 60.2 (16.7) years, mean APACHE II score of 18.9 (7.9), and a medical underlying disease in 79.2% of cases. The ICU mortality rate was 24.1%. A total of 60% of patients required mechanical ventilation and 44.3% needed inotropic drug treatment. Levofloxacin was predominantly prescribed for treating community-acquired infections (67.8%), mainly in the respiratory tract (88.1%). An etiological diagnosis was established in only 55.6% of cases. The most common pathogens were *Streptococcus pneumoniae* (12.7%), *Haemophilus influenzae* (9.1%), *Escherichia coli* (7.4%), methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (7.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (4.9%), and *Legionella pneumophila* (4.7%). In 87.1% of indications, levofloxacin was prescribed as empirical treatment. Susceptibility of the isolated pathogens to this antibiotic

Correspondencia: Dr. F. Álvarez-Lerma.
Servicio de Medicina Intensiva. Hospital del Mar.
P.º Marítimo, 25-29. 08003 Barcelona. España.
Correo electrónico: Falvarez@imas.imim.es

Manuscrito recibido el 30-4-2003; aceptado el 2-10-2003.

*Al final del artículo se ofrece la relación de los miembros del Grupo de estudio de levofloxacino en UCI.

Este estudio se ha realizado en parte con la colaboración del Laboratorio Aventis. Los resultados se han presentado parcialmente en el XXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Salamanca, junio de 2003.

was confirmed in 32.2% of cases. The initial dose was 500 mg/24 h in 48.5% of indications and 500 mg/12 h in 48.3%. Combined treatment was given in 49.7% of cases. In 32.2% of cases, parenteral administration of levofloxacin was changed to oral route. Adverse events probably or possibly associated with levofloxacin occurred in only 12.5% of patients and mainly included increased ALT/ALS levels (4.4%), diarrhea (2.3%), and heart rhythm alterations (2.1%). CONCLUSIONS. This study describes the profile of critically ill patients receiving levofloxacin and the different forms of its use in the ICU.

Key words: Levofloxacin. Critically ill patient. ICU. Adverse events.

Introducción

Levofloxacin es una nueva fluoroquinolona, comercializada en nuestro país en el año 2000, de la que se dispone de formulación intravenosa y oral. Su mecanismo de acción consiste en inhibir tanto la ADN-girasa (una topoisomerasa de tipo II compuesta de dos subunidades *gyrA* y dos subunidades *gyrB*) como la topoisomerasa IV (un heterotetrámetro formado por dos subunidades *parC* y dos subunidades *parE*) de las bacterias¹. El sitio de acción primario depende del tipo de bacteria². Entre sus ventajas sobre las quinolonas de segunda generación como ciprofloxacino, destaca su mayor actividad *in vitro* frente a las bacterias grampositivas, en especial frente a *Streptococcus pneumoniae* (CIM90 en torno a 1 mg/ml)^{3,4}. Presenta una excelente actividad *in vitro* frente a *Haemophilus influenzae*, enterobacterias, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella*⁵. Así mismo presenta una moderada actividad *in vitro* frente a anaerobios y menor actividad que ciprofloxacino frente a *P. aeruginosa*⁵. El conjunto de su actividad *in vitro* junto a su capacidad para difundirse por los tejidos y penetrar en las células (macrófagos alveolares) y su efecto postantibiótico le convierten en un antimicrobiano útil para el tratamiento de patógenos responsables de infecciones respiratorias, tanto neumonías como exacerbaciones de bronquitis crónicas, infecciones de piel y partes blandas e infecciones urinarias complicadas⁶.

Las principales limitaciones de alguna de las nuevas quinolonas investigadas en los últimos años han sido los efectos adversos, que han motivado la retirada de varias de ellas después de su comercialización o la suspensión de la investigación clínica de algunas otras⁷. Levofloxacin ha superado todas las fases de investigación previa, y es la única nueva fluoroquinolona que se puede utilizar por vía intravenosa y oral hasta el día de hoy. Las reacciones adversas descritas tienen un carácter leve y transitorio, siendo las más frecuentes náuseas, cefalea y diarrea cuando se utiliza la vía oral y flebitis y enrojecimiento en el sitio de infusión cuando se administran por vía intravenosa^{6,8}. La incidencia de las mismas es probable que sea dependiente de la dosis, y en los estudios preclínicos con más de 5.000 pacientes tratados sólo el 3,4% de éstos debieron suspender el tratamiento por reacciones adversas^{6,9}.

En los pacientes críticos, ingresados en servicios de medicina intensiva (UCI), con infecciones graves o

moderadas, en especial en las adquiridas en la comunidad o en aquellas nosocomiales de aparición precoz (menos de 5 días de estancia en el hospital) es frecuente la presencia de patógenos susceptibles de ser tratados con levofloxacin. Sin embargo, no existen datos de seguridad y tolerancia en esta población específica de pacientes críticos, en los que es habitual la presencia de fallos de uno o más órganos o sistemas. Desde su comercialización, levofloxacin se ha utilizando en las UCI de nuestro país, en situaciones clínicas muy diferentes y a dosis que varían desde 500 mg/día a 500 mg cada 12 h, tanto por vía intravenosa como por vía oral. Ante la diversidad de indicaciones y de dosis y la ausencia de datos en pacientes críticos, se ha propuesto la realización de este estudio, con la intención de conocer los motivos de utilización, dosis y vías de administración de esta nueva quinolona entre los pacientes críticos así como su tolerancia y seguridad en su utilización.

Método

Diseño del estudio

Estudio abierto, observacional y multicéntrico. Se han incluido los primeros 15 pacientes ingresados en cada UCI participante, tratados con levofloxacin, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, sea cual sea el motivo de su indicación, entre el 30 de septiembre de 2001 y el 1 de octubre de 2002. Los pacientes fueron seguidos hasta 7-10 días después de la finalización de levofloxacin o hasta su alta de UCI y se registraron, en todos los casos, su estado vital al alta de UCI.

En el momento de la inclusión se registraron en un cuaderno de recogida de datos (CRD) las variables siguientes: datos demográficos, factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos del paciente, nivel de gravedad mediante el sistema APACHE II¹⁰, enfermedad de base, tipo y características de la infección, motivo de utilización, dosis utilizada, forma de utilización, antibióticos concomitantes y efectos adversos. Los enfermos se clasificaron, de acuerdo con la enfermedad de base, en coronarios, quirúrgicos, traumáticos y médicos. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome isquémico agudo como angina o infarto de miocardio. Los pacientes traumáticos incluían a los pacientes cuyo motivo de ingreso eran lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos aquellos cuyo motivo de ingreso fue el control postoperatorio de una intervención programada. Los pacientes médicos eran aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyéndose aquellos que ingresaron por complicaciones médicas después de una intervención quirúrgica.

Los criterios utilizados para el diagnóstico de las distintas infecciones han sido los establecidos por los Centers for Disease Control (CDC)^{11,12} y que son empleados en los estudios de vigilancia que se siguen en nuestro país^{13,14}. Estas infecciones se clasificaron en comunitarias, nosocomiales adquiridas fuera de UCI y nosocomiales adquiridas en UCI. Las comunitarias se definieron como aquellas que estaban presentes o en período de incubación en el momento de ingreso en el hospital, mientras que el resto se clasificaron como nosocomiales cuando fueron diagnosticadas a partir de las 48 h de ingreso en el hospital. Las infecciones nosocomiales adquiridas en UCI fueron aquellas que se diagnosticaron a partir de las 48 h de ingreso en dicha unidad o en el período de 72 h después de su alta.

Los efectos adversos se registraron en el CRD cuando fueron diagnosticados por los médicos responsables de los pacientes, pero no se realizaron exploraciones ni analíticas complementarias a las habituales al nivel de gravedad de cada enfermo.

Definición de variables

Se definieron las siguientes variables: diabetes mellitus si el paciente precisa de insulina antes del ingreso en el hospital; enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cuando se dispone de una espirometría forzada con una reducción del volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y del cociente FEV₁/FVC (capacidad vital forzada); bronquitis crónica, presencia de tos productiva o expectoración durante más de 90 días al año, aunque no sean seguidos, y durante más de 2 años consecutivos, siempre que estos síntomas no sean secundarios a una enfermedad específica; cirrosis hepática, si se ha confirmado mediante biopsia o existen signos de hipertensión portal como varices esofágicas o ascitis; neoplasia sólida, si se dispone de confirmación histológica; neoplasia hematológica, si está confirmada por diagnóstico de seguridad; inmunodeficiencia, si cumple los criterios de síndrome aceptados por el CDC¹⁵ o si presenta otras inmunodeficiencias, ya sean congénitas o adquiridas; trasplante de órganos, si existe trasplante previo de pulmón, corazón, riñón, médula ósea u otros; neutropenia, si el recuento total de neutrófilos es menor

de 500/ μ l, previo al inicio del tratamiento con levofloxacin; quemado, presencia de lesiones cutáneas de segundo grado (flictemas) o de tercer grado (escaras) relacionadas con una exposición al calor; insuficiencia renal, cuando el paciente precisa cualquiera de las técnicas de depuración extrarrrenal (hemodiálisis, diálisis peritoneal) en el momento de ingreso en el hospital; utilización de corticoides, si consume una dosis/día equivalente a 20 mg de prednisona durante al menos 2 semanas; quimioterapia, haber recibido tratamiento con citostáticos en los 30 días previos al día del inicio de tratamiento con levofloxacin, ya sea como tratamiento de una neoplasia, de un trasplante o por una enfermedad autoinmune; radioterapia, haber recibido tratamiento con radioterapia en los 30 días previos al inicio del tratamiento con levofloxacin; alcoholismo, consumo de más de 80 g/día de alcohol; alergia a penicilina, cuando así fue manifestado por los pacientes o sus familiares en la anamnesis.

TABLA 1. Características de los 543 pacientes que han utilizado levofloxacin en UCI

Edad media (años) (DE) (límites, mediana)	60,2 (16,7) (18-88, 65)
Distribución de edad por intervalos, n.º (%)	
< 40	75 (13,8)
40-59	141 (26,0)
60-69	119 (21,9)
70-74	94 (17,3)
75-79	77 (14,2)
≥ 80	37 (6,8)
Sexo (varones), n.º (%)	384 (70,7)
Estancia previa a UCI (días) (DE) (máximo-mínimo, mediana)	2,6 (7,6) (79-0, 0)
Estancia en UCI (días) (DE) (máximo-mínimo, mediana)	13,7 (15,7) (151-0, 9)
Estancia en UCI previo a levofloxacin (días) (DE) (máximo-mínimo, mediana) (n = 538)	5,1 (10,7) (107-0, 1)
Patología de base, n.º (%)	
Médica	430 (79,2)
Quirúrgica	55 (10,1)
Traumática	35 (6,4)
Coronaria	23 (4,2)
APACHE II (DE) (rango, mediana) (n = 533)	18,9 (7,9) (1-72, 18)
Mortalidad intra-UCI, n.º (%)	131 (24,1)
Antecedentes patológicos, n.º (%)	
Diabetes mellitus (n = 540)	101 (18,7)
Insuficiencia renal crónica (n = 542)	26 (4,8)
EPOC (n = 542)	163 (30,1)
Bronquitis crónica (n = 541)	205 (37,9)
Neoplasia sólida (n = 542)	34 (6,3)
Neoplasia hematológica (n = 542)	13 (2,4)
Cirrosis hepática (n = 542)	30 (5,5)
Citostáticos/radioterapia (n = 542)	23 (4,2)
Corticoides (n = 542)	47 (8,7)
Neutropenia (n = 542)	21 (3,9)
Inmunosupresión (n = 542)	49 (9,0)
Alcoholismo (n = 541)	80 (14,8)
Alergia a penicilina (n = 542)	72 (13,3)
Factores de riesgo extrínseco, n.º (%)	
Ventilación mecánica (n = 540)	324 (60,0)
Sonda uretral (n = 542)	471 (86,9)
Catéter venoso central (n = 542)	449 (82,4)
Catéter en arteria pulmonar (n = 539)	48 (8,9)
Fármacos inotrópicos (n = 539)	239 (44,3)
Fármacos concomitantes, n.º [%]	
Antibióticos previos (n = 538)	282 (52,4)
Sedación en perfusión continua (n = 540)	286 (53,0)
Relajantes musculares (n = 439)	33 (6,1)
Teofilina (n = 541)	77 (14,2)

Entre paréntesis se incluye en número de casos en los que se conoce el valor de la variable.

UCI: unidad de cuidados intensivos; DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Comité responsable del estudio

Se formó un comité de cinco expertos en patología infecciosa del paciente crítico que fue el responsable del desarrollo del estudio. Las funciones del comité fueron el diseño del estudio, la elaboración del cuaderno de recogida de datos, la definición de las variables, el diseño del análisis de los resultados y la elaboración del informe final del estudio. Cada uno de ellos fue responsable de contactar con los médicos intensivistas de una zona geográfica de nuestro país. Se ha realizado una auditoría del 50% de los casos, y ésta se ha llevado a cabo por personal externo al comité responsable del estudio.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis de la población que ha recibido por lo menos una dosis de levofloxacin (población por intención de tratamiento), en el momento del final de la administración de levofloxacin, por cualquier motivo, o en el momento del traslado a otras áreas de hospitalización. Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar (DE) cuando seguían una distribución normal; con la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario. El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la chi cuadrado (χ^2). La comparación de más de dos medias de muestras independientes se realizó mediante las pruebas estadísticas ANOVA o Kruskal-Wallis, según la variable siga o no una distribución normal. La comparación dos a dos se ha realizado mediante las pruebas de la t de Student o la U de Mann-Whitney según las variables sigan o no una distribución normal. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Se han incluido 543 pacientes pertenecientes a 36 UCI (15,1 casos por UCI; máximo, 19; mínimo, 10 tratamientos) a los que se ha prescrito levofloxacin. Las características de los pacientes incluidos en el estudio, así como sus antecedentes patológicos, tratamientos coadyuvantes y dispositivos externos para monitorización y/o tratamiento se presentan en la tabla 1. De ellos, 131 (24,1%) han fallecido durante su estancia en UCI.

Han predominado la indicación de levofloxacin para el tratamiento de infecciones comunitarias, 366 episodios (67,8%) seguido de las infecciones nosocomiales intra-UCI, 95 casos (17,6%) y de las infecciones nosocomiales extra-UCI, 79 casos (14,6%). No ha existido diferencias significativas en la gravedad dependiendo del lugar de adquisición de la infección (APACHE II de 19,2, 19,3 y 17,7, respectivamente; $p = 0,097$). La localización preferente de las infecciones ha sido el aparato respiratorio, 473 casos (88,1%), de los que 56,2% fueron infecciones de parénquima

(neumonías), 30,4% de vías respiratorias bajas y 1,5% de vías respiratorias altas. Ha predominado la presentación en forma de sepsis, 283 casos (54,3%), seguido de sepsis grave, 145 episodios (27,8%) y de shock séptico, 93 infecciones (17,9%), cuyos niveles de gravedad han sido diferentes (APACHE II de 17,3, 20,3 y 22,3, respectivamente; $p < 0,001$).

Se ha identificado la etiología de la infección en 302 casos (55,6%), mientras que en el resto no se llegó a un diagnóstico etiológico durante el tratamiento con levofloxacino. El mayor número de infecciones sin diagnóstico etiológico se ha observado en las de origen comunitario, 184 de 366 (50,3%). En la tabla 2 se incluyen los agentes patógenos identificados en los pacientes en los que se ha administrado levofloxacino, diferenciándose según el lugar de adquisición de la infección.

El tratamiento ha sido empírico en 471 indicaciones (87,1%), y ha sido confirmado posteriormente en un 32,2% de los casos. En 72 casos (12,9%) se administró de forma dirigida, predominando esta opción terapéutica en infecciones comunitarias (53 episodios), en especial neumonías, en las que los patógenos identificados fueron bacilos gramnegativos enterobacteríaceos (19 casos), *Legionella pneumophila* (14 casos), *S. pneumoniae* (10 casos) y *H. influenzae* (4 casos). En todos los casos se ha iniciado la administración de levofloxacino por vía intravenosa y las dosis iniciales han sido 500 mg/24 h en 237 pacientes (44,4%) y 500 mg/12 h en 251 (47,0%), siendo otra dosificación en el resto de pacientes. En 175 pacientes (32,2%) la administración por vía intravenosa se ha pasado a vía oral. En 109 casos (20,1%) se produjo la sustitución durante la estancia en UCI, en un caso antes de ingresar y en otros 65 una vez dado de alta de UCI. En 267 ocasiones (49,3%) se ha administrado conjuntamente con otros antibióticos. En la tabla 3 se incluyen los más frecuentemente asociados a levofloxacino, en donde destacan las cefalosporinas de tercera generación, en 92 casos, los aminoglucósidos, en 56 casos, y los glucopéptidos, en 50 casos. En la tabla 4 se presentan las infecciones tratadas, dependiendo de la utilización de levofloxacino en monoterapia o como tratamiento combinado.

Al finalizar el tratamiento, se han identificado 101 microorganismos. Entre ellos destacan *Candida albicans* en 14 ocasiones, bacilos gramnegativos no fermentadores en 20 ocasiones (*Pseudomonas aeruginosa* [7], *Acinetobacter baumannii* [6] y *Stenotrophomonas maltophilia* [3] y cocos grampositivos multirresistentes en 20 casos: *Staphylococcus epidermidis* [13] y *S. aureus* [7] resistentes a meticilina).

Se ha sustituido levofloxacino por otro antibiótico durante el tratamiento de las infecciones estudiadas en 116 casos (21,4%) siendo los motivos de este cambio los siguientes: fracaso clínico del tratamiento, 24 casos (4,4%); microorganismo no cubierto, 28 (5,2%); aparición de patógenos multirresistentes, 30 casos (5,5%); reducción del espectro terapéutico, 10 casos (1,8%) y otros motivos, 26 casos (4,8%).

En 68 pacientes (12,5%) se han comunicado la presencia de uno o más efectos adversos, probables o posiblemente relacionados con levofloxacino. En la tabla 5 se incluyen todos los efectos adversos identificados.

TABLA 2. Principales microorganismos identificados en las infecciones de los pacientes tratados con levofloxacino

	Comunitaria (n = 366)	Nosocomial extra-UCI (n = 79)	Nosocomial intra-UCI (n = 95)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	45 (12,3)	8 (10,1)	7 (7,4)
<i>Haemophilus influenzae</i>	26 (7,1)	8 (10,1)	9 (9,5)
<i>Legionella pneumophila</i>	22 (6,0)	0	0
<i>Escherichia coli</i>	12 (3,3)	9 (11,4)	14 (14,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> SM	10 (2,7)	4 (5,1)	20 (21,1)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6 (1,6)	6 (7,6)	11 (11,6)
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	6 (1,6)	0	0
<i>Proteus mirabilis</i>	5 (1,4)	2 (2,5)	2 (2,1)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5 (1,4)	1 (1,3)	0
Otros estafilococos	5 (1,4)	3 (3,8)	3 (3,2)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	5 (1,4)	1 (1,3)	5 (5,3)
<i>Klebsiella</i> spp.	4 (1,1)	1 (1,3)	6 (6,3)
<i>Chlamydia</i> spp.	3 (0,8)	0	0
<i>Enterobacter</i> spp.	2 (0,5)	1 (1,3)	11 (11,6)

UCI: unidad de cuidados intensivos.

TABLA 3. Antibióticos empleados en combinación con levofloxacino

Número de pacientes con tratamiento combinado	267
Número de antibióticos utilizados de forma combinada	415
Penicilina más inhibidores de betalactamasas	25
Piperacilina-tazobactam	16
Amoxicilina-ácido clavulánico	7
Ampicilina-sulbactam	1
Ticarcilina-ácido clavulánico	1
Otras penicilinas	12
Aztreonam	7
Ampicilina	4
Penicilina G sódica	1
Cefalosporinas de tercera generación	92
Cefotaxima	36
Cefepime	24
Ceftriaxona	23
Ceftazidima	9
Cefalosporinas de segunda generación	3
Carbapenémicos	33
Imipenem-cilastatina	28
Meropenem	5
Aminoglucósidos	56
Amikacina	32
Tobramicina	13
Gentamicina	11
Glucopéptidos	50
Vancomicina	29
Teicoplanina	21
Antifúngicos	35
Fluconazol	23
Anfotericina B	12
Macrólidos	25
Clarithromicina	22
Eritromicina	3
Anaerobicidas	27
Clindamicina	18
Metronidazol	9
Fármacos antituberculosos	23
Rifampicina	16
Isoniazida	5
Piracínamida	2
Cotrimoxazol	19 19
Otros antimicrobianos	17

TABLA 4. Localización de las infecciones tratadas dependiendo de la utilización de levofloxacin en monoterapia o como tratamiento combinado*

Localización de las infecciones (n = 537)	Monoterapia (n = 270)	Tratamiento combinado (n = 267)	Total
Neumonía, bronconeumonía, empiema	116 (21,6)	186 (34,6)	302 (56,2)
Infección respiratoria de vías altas	6 (1,1)	2 (0,4)	8 (1,5)
Infección respiratoria de vías bajas	127 (23,6)	36 (6,7)	163 (30,4)
Cistitis	11 (2,0)	4 (0,7)	15 (2,8)
Sepsis grave de origen desconocido	2 (0,4)	9 (1,7)	11 (2,0)
Pielonefritis	6 (1,1)	3 (0,6)	9 (1,7)
Bacteriemias secundarias	0	5 (0,9)	5 (0,9)
Infección de partes blandas	1 (0,2)	3 (0,6)	4 (0,7)
Bacteriemia primaria/catéter	0	4 (0,7)	4 (0,7)
Sospecha de infección de catéter	0	2 (0,4)	2 (0,4)
Otras infecciones	1 (0,2)	13 (2,4)	14 (2,6)

Los resultados entre paréntesis corresponden al porcentaje.

*En seis ocasiones no se disponía de esta información.

TABLA 5. Efectos adversos detectados durante el tratamiento con levofloxacin

Efectos adversos	Número	Porcentaje
Pacientes con uno o más efectos adversos	68	12,5
Elevación de GOT/GPT	23	4,2
Diarrea	12	2,2
Alteraciones del ritmo cardíaco	11	2,0
Agitación psicomotriz	9	1,7
Exantema cutáneo	7	1,3
Insuficiencia renal	7	1,3
Náuseas	7	1,3
Flebitis	6	1,1
Trombocitosis	5	0,9
Leucopenia	3	0,6
Alargamiento del intervalo QT	1	0,2
Otros	6	1,1

GOT: transaminasa glutamicoxalacética; GPT: transaminasa glutamicopirúvica.

Discusión

La principal aportación de este estudio ha sido la descripción del uso de levofloxacin en pacientes críticos ingresados en la UCI de nuestro país. Entre los datos obtenidos, destaca su prescripción en forma empírica en el 87,1% de los casos, la variabilidad de su dosificación (0,5 g cada 12 h o cada 24 h), su utilización de forma combinada con otros antibióticos en el 49,7% de las indicaciones y su cambio a vía oral, durante el tratamiento del proceso infeccioso, en el 32,2% de los casos.

La información aportada en este estudio era desconocida hasta el momento, ya que los estudios preclínicos realizados en la fase de investigación de levofloxacin no habían incluido pacientes críticos ingresados en UCI y, por otra parte, los pacientes seleccionados en estos estudios fueron sesgados por los criterios de exclusión (protectores para evaluación del producto) y restringían su uso a modelos de infecciones concretas¹⁶⁻²⁰. En nuestro estudio, que es observacional, se han analizado todas las indicaciones realizadas por los médicos intensivistas sin limitaciones de gravedad (se incluyen pacientes con APACHE II > 25 puntos). Las características de la población incluida demuestran su elevado nivel de gravedad, por el valor del

APACHE II al ingreso en UCI (media de 18,9 puntos), y por la necesidad de ventilación mecánica (60%) o uso de fármacos vasoactivos (44,3%) en el momento de indicar el tratamiento con levofloxacin. La mortalidad del 24,1% se corresponde con la esperada por el valor del APACHE II²¹.

Entre los antecedentes patológicos de la población en la que se ha empleado levofloxacin destacan la bronquitis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva y la diabetes mellitus, lo que identifica un subgrupo de pacientes en los que es frecuente la sustitución de la flora endógena primaria y en la que es de esperar la presencia de bacterias gramnegativas frente a los que levofloxacin en monoterapia o asociado a otros antibióticos asegura una adecuada cobertura empírica. En el 13,3% de las indicaciones existía el antecedente de alergia a la penicilina, lo que identifica al levofloxacin como una opción terapéutica en esta situación clínica.

La prescripción de este fármaco ha predominado en infecciones adquiridas en la comunidad (67,8%), aunque cabe destacar su empleo en infecciones nosocomiales en una tercera parte de las indicaciones. La mayoría de ensayos clínicos realizados con levofloxacin han posicionado su uso para el tratamiento de infecciones comunitarias, particularmente las de origen pulmonar¹⁶⁻¹⁹, de piel y partes blandas²⁰ y urinarias complicadas^{22,23}. Sin embargo, puede estar indicado en la terapia de infecciones nosocomiales, formando parte de tratamientos combinados con otros antibióticos, tanto en tratamientos empíricos (neumonía nosocomial en la que es necesario la cobertura de *Legionella*) como en tratamientos dirigidos (sustituyendo a los aminoglucósidos en pacientes con insuficiencia renal)²⁴. La mayoría de las indicaciones realizadas en este estudio se centran en el tratamiento de infecciones respiratorias, tanto de parénquima (56,2%) como de vías respiratorias (31,8%). Ello es debido básicamente a que este tipo de infecciones son las más frecuentes en los pacientes ingresados en UCI, tanto en aquellos casos en los que el origen de la infección está en la comunidad como en las adquiridas durante la estancia en dicho servicio^{25,26}.

Sólo se ha llegado a un diagnóstico etiológico en el 55,6% de los tratamientos analizados, lo que es habitual en estudios que incluyen pacientes con infecciones respiratorias de origen comunitario. La utilización previa de antibióticos que pueden negativizar los resultados

microbiológicos o a la utilización de técnicas no adecuadas para la obtención de muestras de los focos de infección pueden influir en la ausencia de etiología. En nuestro caso, la mitad de los pacientes recibían antibióticos previos a la prescripción de levofloxacin.

La mayoría de las indicaciones se han realizado de forma empírica, y sólo en una tercera parte de ellos se ha llegado a identificar la etiología de la infección. A pesar de la ausencia de estudios o ensayos clínicos realizados en pacientes ingresados en UCI, las características farmacológicas de levofloxacin (espectro de acción, farmacocinética, biodisponibilidad y tolerancia) le confieren un protagonismo en el tratamiento de un grupo importante de pacientes que presentan infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. Sin embargo, se han comunicado casos aislados de resistencia de levofloxacin frente a cepas de *S. pneumoniae*, por lo que deberá tenerse en cuenta en los pacientes más graves con tratamientos previos con quinolonas^{27,28}. Por otra parte, datos recientes *in vitro* demuestran su actividad frente a bacilos gramnegativos nosocomiales (incluida *P. aeruginosa*)^{29,30}, por lo que podría utilizarse en el tratamiento de estas infecciones, combinado con otros antibióticos antiseudomonales, aunque no se ha demostrado en estudios clínicos su superioridad respecto a ciprofloxacino.

La mitad de los tratamientos se han realizado en combinación con otros antibióticos, preferentemente cefalosporinas de tercera generación, aminoglucósidos y glucopéptidos, aunque prácticamente se ha utilizado en combinación con todas familias de antibióticos disponibles. Por su tolerancia es una alternativa a los aminoglucósidos en pacientes con alteración o elevado riesgo de insuficiencia renal. Por su espectro, podría sustituir a ciprofloxacino en los tratamientos empíricos y/o dirigidos de la mayoría de patógenos nosocomiales aunque ciprofloxacino es más activa frente a *P. aeruginosa*⁵.

Las dosis elegidas para el tratamiento inicial han variado entre 0,5 y 1 g por día, con excepción de los pacientes en los que la dosificación se ha ajustado por insuficiencia renal. Mientras que en la ficha técnica se recomiendan dosis de 0,5 g cada 12 h para el tratamiento de infecciones graves, la mayoría de infecciones pueden ser tratados con una dosis cada 24 h. Esta variabilidad en la dosificación establece confusión y facilita la elección de la dosificación más elevada en el tratamiento de infecciones en pacientes críticos, por lo que deberían realizarse estudios dirigidos a establecer la dosis óptima, que dependerá no sólo de la gravedad de los pacientes, sino del microorganismo infectante y del lugar de la infección.

El cambio a vía oral se ha realizado en la tercera parte de los pacientes tratados con levofloxacin. Este dato, del que no existe referencia previa en la literatura médica respecto a pacientes críticos, establece un uso racional del antibiótico. La utilización de la vía oral, cuando ello ha sido posible, se ha asociado en estudios de coste-efectividad, comparativos con ceftriaxona, en el tratamiento de neumonías de la comunidad, con menor consumo de recursos, principalmente por las diferencias que se observan en los costes debidos a hospitalización^{31,32}, aunque este aspecto tiene menor interés en los pacientes críticos ingresados en UCI.

Los efectos adversos han sido escasos y difíciles de atribuir a la utilización de levofloxacin, ya que todos ellos

recibían otros fármacos y la mitad de ellos, otros antibióticos. No se ha registrado ningún caso en los que se suspendió o modificó el tratamiento por un efecto adverso. A diferencia de otras quinolonas, que han sido retiradas en fase de investigación o una vez comercializadas, levofloxacin no se ha asociado con efectos adversos graves, después de emplearlo más de 3 años³³. Sin embargo, la identificación en nuestro estudio de alteraciones del ritmo cardíaco en el 2,0% de los pacientes estudiados debe ser motivo de estudios complementarios para evaluar su relación con levofloxacin y la gravedad de éstas.

En resumen, en este estudio se ha identificado el perfil de paciente que recibe levofloxacin en las UCI españolas, así como las diferentes formas de uso de este antibiótico en pacientes críticos, destacando su predominio de utilización empírica, tanto en combinación con otros antibióticos como en monoterapia, para el tratamiento de infecciones respiratorias predominantemente comunitarias.

Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI

Enrique Ferrer Vizoso, Elsa Betancort Martín (Hospital Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña); Luis Álvarez Rocha, Pedro Rascado Sedes (Hospital Juan Canalejo, A Coruña); Carlos Vara Pérez, Pilar Posada González (Hospital Xeral Cíes, Vigo); Ana Díaz Lamas (Hospital Cristal-Piñor, Orense); Valentín Español Boren, Armando Blanco (Hospital Central de Asturias, Oviedo); Mariano Lacort (Hospital de Cabueñes, Gijón); José María Marco Moreno (Hospital General Marqués de Valdecilla, Santander); Pedro Olaechea Astigarraga (Hospital de Galdakao, Vizcaya); José Ramón Iruretagoyena, Kepa Esnaola Gangoiti (Hospital de Cruces, Bilbao); Alberto Valverde Conde (Hospital Clínico San Carlos, Madrid); Carlos Chamorro Jambrino, Cándido Pardo Rey, José Alberto Silva Obregón (Hospital Puerta de Hierro, Madrid); Miguel Sánchez García, Martín Daguerre (Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares); Carlos Fernández Renedo, Daniel Fontaneda López, Silvia Gutiérrez Martín (Hospital de León); Felipe Bobillo de Lamo, Pablo Ucío Mingo (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); Tomás González Ramos (Hospital Virgen de la Vega, Salamanca); Miguel Ángel Alcalá Lorente (Fundación Jiménez Díaz, Madrid); Ramón Rodríguez Díaz (Hospital Ramón y Cajal, Madrid); María Jesús López Cambra (Hospital General de Segovia); José Ramón Ruiz de Alegria, Alfonso Ambros Checa, María Luisa Gómez Grande (Hospital Nuestra Señora de Alarcos, Ciudad Real); Enrique Maraví Poma, José Martínez Segura, Arantxa Lander Azcona (Hospital Virgen del Camino, Pamplona); Víctor González Sanz (Hospital Miguel Servet, Zaragoza); José María Sirvent, Javier González Molina, Alfons Bonet (Hospital Josep Trueta, Girona); Miquel Ferrer Monreal (Hospital Clínico, Barcelona); Francisco Álvarez Lerma (Hospital del Mar, Barcelona); Eduard Mesalles Sanjuán, Pilar Marcos Neiva (Hospital Germans Trías i Pujol, Badalona, Barcelona); Elisabet Quintana Tort-Martorell, Beatriz Cancio (Hospital de San Pau, Barcelona); Mercedes Palomar Martínez (Hospital Vall d'Hebron, Barcelona); Jordi Almirall Pujol (Hospital de Mataró, Barcelona); Salvador Armengol, Pau Garro (Hospital de Granollers, Barcelona); Marcial Casares, Ricard Jorda (Hospital de Son Dureta, Palma de Mallorca); Miguel Ángel Blasco Navalpotro, Miguel Sofía Ibáñez, Constantino Tormo Calandín (Hospital Peset, Valencia); José Blanquer Olivares, José Ferreres Franco (Hospital Clínico Universitario, Valencia); José Gudín (Hospital La Fe, Valencia); José Luis Romero Luján, Alfredo Padrón Mújica, Catalina Sánchez Ramírez (Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria); Gerardo Rosales Fernández (Hospital Virgen de las Nieves, Granada); María Victoria de la Torre Prados (Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga); Eva María Torres Delgado, Marina Rodríguez Delgado (Hospital Reina Sofía, Córdoba); Cristóbal León Gil, Francisco Lucena Calderón, Francisco Ruiz Romero (Hospital de Valme, Sevilla); Carmen Sánchez García (Complejo Hospitalario de Cáceres, Hospital San Pedro Alcántara); José Luis Quesada Blanca (Hospital Universitario Ciudad de Jaén).

Bibliografía

- Hooper DC. Mode of action of fluoroquinolones. *Drugs* 1999; 58 (Suppl 2):6-10.
- Fukada H, Hiramatsu K. Primary targets of fluoroquinolones in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:410-2.
- Schmitz FJ, Verhoeven J, Fluit AC. Comparative activities of six different fluoroquinolones against 9,682 clinical bacterial isolates from 20 European university hospitals participating in the European SENTRY surveillance programme. *Int J Antimicrob Agents* 1999;12:311-7.
- Montanari MP, Mingoia M, Marchetti F, Varaldo PE. *In vitro* activity of levofloxacin against Gram-positive bacteria. *Chemotherapy* 1999;45:411-7.
- Jones RN, Croco MA, Pfaller MA, Beach ML, Kugler KC, and SENTRY antimicrobial surveillance programs participants (The Americas). Antimicrobial activity evaluations of gatifloxacin, a new fluoroquinolone: contemporary pathogen results from a global antimicrobial resistance surveillance program (SENTRY, 1997). *Clin Microbiol Infect* 1999;5:540-6.
- Langtry HD, Lamb HM. Levofloxacin: its use in infections of the respiratory tract, skin, soft tissues and urinary tract. *Drugs* 1998;56:487-515.
- Stahlmann R, Lode H. Toxicity of quinolones. *Drugs* 1999; 58 (Suppl 2): 37-42.
- Physicians' desk reference. 54th ed. Montvale: Medical Economics Company, 2000.
- Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluoroquinolones. *Chemotherapy* 2001;47(Suppl 3):9-14.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
- Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections 1988. *Am J Infect Control* 1988;16:128-40.
- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992;13:606-8.
- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles. Proyecto EPINE 1990-1999. Madrid: MI&C, 2001.
- Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales en Servicios de Medicina Intensiva (1994-2001). Madrid: Jarpyo Editores, 2002.
- Center for Diseases Control 1993. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adult. *MMWR* 1992;41(RR-17):1-19.
- Norrby SR, Petermann W, Willcox PA, Vetter N, Salewski E. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998;30:397-404.
- File TM Jr, Segreti J, Dunbar L, Player R, Kohler R, Willians RR, et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-72.
- Frank E, Liu J, Kinasewitz G, Morán GJ, Oross MP, Olson WH, et al. A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2002;24:1292-308.
- Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double blind study. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:529-39.
- Lasko B, Lau CY, Saint-Pierre C, Reddington JL, Martel A, Anstey RJ. Efficacy and safety of oral levofloxacin compared with clarithromycin in the treatment of acute sinusitis in adults: a multicenter, double blind randomized study. *The Canadian Sinusitis Study Group. J Int Med Res* 1998; 26:281-91.
- Palomar Martínez M. Datos demográficos de la población analizada. Factores de riesgo de infección nosocomial. En: Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI). Informe de la evolución de la incidencia y características de las infecciones nosocomiales adquiridas en Servicios de Medicina Intensiva (1994-2001). Madrid: Jarpyo Editores, 2002; p. 35-52.
- Tarshis GA, Miskin BM, Jones TM, Champlin J, Wingert KJ, Breen JD, et al. Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: double blind, multicenter, randomized study. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2358-62.
- Klimberg IW, Cox II CE, Fowler CL, King W, Kim SS, Callery-D'Amico S. A controlled trial of levofloxacin and lemofoxacin in the treatment of complicated urinary tract infection. *Urology* 1998;51:610-5.
- West M, Boulanger BR, Fogarty C, Tennenberg A, Wiesinger B, Oross M, Wu SC, et al. Levofloxacin compared with imipenem/cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: a multicenter, prospective, randomized, open-label study. *Clin Ther* 2003;25:485-506.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
- Álvarez-Lerma F, Palomar M, Oláechea P, De la Cal MA, Insausti J, Bermejo B. Estudio Nacional de Vigilancia de infección Nosocomial en Unidades de Cuidados Intensivos. Informe del año 2001. *Med Intensiva* 2003;27: 13-23.
- Kays MB, Smith DW, Wack ME, Denys GA. Levofloxacin treatment failure in a patient with fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Pharmacotherapy* 2002;22:395-9.
- Davidson R, Cavalcanti R, Brunton JL, Bast DJ, De Azavedo JC, Kibsey P, et al. Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia. *N Engl J Med* 2002;346:747-50.
- Segatore B, Setacci D, Perilli M, Franceschini N, De Santis A, Marchetti F, et al. Italian survey on comparative levofloxacin susceptibility in 334 clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43: 428-31.
- MacGowan AP, Wootten M, Holt A. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:345-9.
- Rittenhouse BE, Stinnett AA, Dulisse B, Henke CJ, Potter L, Parasuraman B, et al. Evaluating the costs of levofloxacin and ceftriaxone in inpatient adults with community-acquired pneumonia. *Pharmacol Ther* 1999;24: 169-79.
- Pill MW, Sudol T. Evaluating the costs of levofloxacin and ceftriaxone in inpatient adults with community-acquired pneumonia. *Pharmacol Ther* 1999; 24:575-89.
- Khan JB. Latest industry information of the safety profile of levofloxacin in the US. *Chemotherapy* 2001;47(Suppl. 3):32-7.