



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

---

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
MEDICINA INTERNA

TITULO: "EFICACIA DE LEVOFLOXACINO EN EL MANEJO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA  
COMUNIDAD EN LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL".

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN: CLÍNICA.

PRESENTADO POR: DR. CÉSAR EMMANUEL LÓPEZ VÉJAR

PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN: MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO.

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“EFICACIA DE LEVOFLOXACINO EN EL MANEJO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL”.

DR. CÉSAR EMMANUEL LÓPEZ VÉJAR

Vo. Bo.

---

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.

Vo. Bo.

---

DR. ANTONIO FRAGA MOURET.

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

“EFICACIA DE LEVOFLOXACINO EN EL MANEJO DE NEUMONÍA ADQUIRIDA EN LA COMUNIDAD EN LA SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL”.

ASESORES DE TESIS

Vo. Bo.

---

DR. JOSÉ JUAN LOZANO NUEVO.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO EN ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA.

Vo. Bo.

---

DR. ALBERTO FRANCISCO RUBIO GUERRA.

JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE TICOMAN

## **DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.**

Dedico el siguiente trabajo a mi hijo Gael, que aunque aun es pequeño, su figura siempre me ayudo a seguir adelante.

En primer lugar agradezco a la figura de mis padres que siempre dieron un extra para formar a sus hijos. En segundo lugar, un agradecimiento especial a las doctoras Lizbeth Castellanos de la Cruz y Ariana Román Flores, pues sin ellas la recopilación de datos no la hubiese logrado en tiempo, y a los doctores Jorge Luis Santiago Córdoba y Saúl Huerta Ramírez por el asesoramiento dentro del análisis de los datos de este estudio.

## ÍNDICE.

1. Resumen .....	7
2. Introducción .....	9
3. Planteamiento del problema .....	33
4. Justificación .....	34
5. Hipótesis .....	35
6. Objetivos .....	36
7. Pregunta de investigación .....	37
8. Materiales y métodos .....	38
9. Resultados .....	46
10. Discusión .....	53
11. Conclusiones .....	55
12. Referencias bibliográficas .....	56

## **RESUMEN.**

**Objetivo.** Conocer si el uso de levofloxacino es igual de eficaz que una terapia convencional con ceftriaxona más claritromicina para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en dos centros hospitalarios de la Secretaría de Salud del Distrito Federal.

**Materiales y métodos.** Es un estudio clínico controlado, aleatorizado, abierto, en dos hospitales de la ciudad de México. El tamaño muestral fue calculado para obtener una significancia alfa  $< 0.05$ , comparando la respuesta de dos esquemas antibióticos en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere admisión hospitalaria [grupo 1 (n=36), ceftriaxona más claritromicina, y grupo 2 (n=36), levofloxacino]. Los objetivos secundarios fueron, la mortalidad intrahospitalaria y la relación de factores de riesgo para el fracaso al tratamiento.

**Resultados.** Al análisis estadístico no se encuentra diferencia con significancia estadística ( $p < 0.114$ ) para obtener la curación entre ambos grupos de tratamiento. No se encontró diferencia significativa en la mortalidad. Se encontró como factor de riesgo para la no respuesta a los antibióticos el tener alguna secuela de enfermedad neurológica, y para la no respuesta a Levofloxacino, el etilismo crónico.

**Conclusiones.** El uso de levofloxacino, como esquema antibiótico inicial en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, es tan efectivo como ceftriaxona más claritromicina.

**Palabras clave:** neumonía, levofloxacino, ceftriaxona, claritromicina.

## **SUMMARY.**

**Target.** To determine whether the use of levofloxacin is as effective as conventional therapy with ceftriaxone plus clarithromycin for the management of the community-acquired pneumonia in hospital centers of Ministry of Health of México.

**Materials and methods.** This is an open-label randomized, controlled trial, in two hospitals in Mexico City. The sample size was calculated for a significance  $\alpha < 0.05$ , comparing the response of two antibiotics regimens in the management of community-acquired pneumonia requiring hospital admission [group 1 (n=36), ceftriaxone plus clarithromycin, and group 2 (n=36) levofloxacin. Secondary endpoints were hospital mortality and the relationship of risk factor for treatment failure.

**Results.** The statistical analysis is not a statistically significant response ( $p < 0.114$ ) for healing between the two treatment groups. No significant difference in mortality. It was found as a risk factor for no response to antibiotics having a sequel of neurological disease, and no response to levofloxacin, the chronic alcoholism.

**Findings.** The use of levofloxacin, as initial antibiotic therapy in the management of community-acquired pneumonia, is as effective as ceftriaxone plus clarithromycin.

**Key words:** pneumonia, levofloxacin, ceftriaxone, clarithromycin.



## **INTRODUCCIÓN.**

En 1998 la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) publicó unos lineamientos para el manejo de infecciones de tracto respiratorio bajo (LRTI). Los mismos fueron realizados en base a una revisión de publicaciones relevantes comprendidas del periodo del año 1966 hasta diciembre 31, del 2002, de las cuales se otorgó una evaluación crítica y calificación clínica pertinente a las evidencias obtenidas, dándoles un nivel de evidencia y una gradación según la importancia a la recomendación clínica, en la cual, como punto final se realizan ciertas recomendaciones antibióticas<sup>1</sup>.

La ERS no ha sido la única institución la cual ha publicado lineamientos para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (NAC)<sup>1</sup>. La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), en sus lineamientos es la única que generalmente recomienda una mono terapia con una fluoroquinolona antipseudomónica como primera línea de acción terapéutica para pacientes hospitalizados<sup>6</sup>.

Los actuales lineamientos del año 2005 de la ERS para LRTI recapitulan las recomendaciones en secciones, como: manejo fuera del hospital; manejo intrahospitalario para neumonía adquirida en la comunidad; exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); exacerbaciones de bronquiectasias y prevención de infección. Estas secciones, junto con los detalles metodológicos, definiciones, tomando en consideración el fondo de información

epidemiológica descriptiva, microbiológica, factores de riesgo, farmacodinamia y farmacocinética antimicrobiana<sup>1</sup>.

Según la ERS, la formulación de recomendaciones antibióticas amerita un comentario especial. Comenta que como con otras recomendaciones, estas son basadas en la evidencia de los beneficios y daños con respecto a antibióticos en particular. Sin embargo, pruebas solidas que soporten estas recomendaciones se encuentran ausentes. Esto es particularmente debido a que los estudios antibióticos individuales no capturan todos los resultados de importancia sobre el manejo antibiótico y también debido a que puede existir variación en los factores, tales como la prevalencia de la resistencia antibiótica que lleva a patógenos como el *S. pneumoniae* ha determinar las recomendaciones antibióticas de cada sitio. La resistencia antibiótica bacteriana es común en algunos países, pero su relevancia clínica a menudo es desconocida. Factores tales como la falta de poder estadístico para valorar un resultado, los criterios de inclusión de los pacientes, la falta del cegado de sujetos, y la falta de valoración del impacto sobre la comunidad en general, (especialmente considerando la resistencia antimicrobiana), que eran comunes a la mayoría de estudios clínicos sobre el efecto antibiótico. El uso de tales estudios puede, por tanto, solo ser utilizado para soportar la visión de consenso de opiniones de algunos autores<sup>1</sup>.

Las recomendaciones antibióticas deben ser interpretadas con lo anterior en mente, y eso debe ser aceptado para soportar una recomendación para un sitio en particular, que no precisamente será válida para todos los escenarios. Cuando un antibiótico es declarado como preferido, esto debe ser considerado en el

sentido de los autores, que es basado sobre evidencia, que puede ser usado en el manejo cotidiano, y que tiene ventajas sobre otros. Esto no quiere decir que otros antibióticos no puedan presentarse efectivos, y en ciertas ocasiones, y bajo determinadas circunstancias como preferidos<sup>1, 8</sup>.

Casi un siglo atrás, Sir William Osler declaro al *Streptococcus pneumoniae* (o neumococo) como “el capitán de todas las muertes de los hombres”. Esta aseveración permanece siendo considerada como cierta por diversas opiniones y estudios, y aunque existen diversos patógenos causantes de LRTI la infección por neumococo sigue siendo la principal causa de neumonía adquirida en la comunidad a nivel mundial<sup>2</sup>.

La infección por neumococo causa al menos 1.2 millones de muertes al año en infantes a nivel mundial. No obstante la mortalidad atribuible a *S. pneumoniae* en pacientes con SIDA, otros estados de inmunocompromiso, senectud, comorbilidades es difícil de cuantificar, pero probablemente excede el índice infantil<sup>2</sup>.

La NAC continúa siendo una enfermedad severa y común, a pesar de la disponibilidad de nuevos y potentes antimicrobianos y vacunas efectivas. En los EU, la neumonía es la octava causa de muerte en general, y la primera en cuanto a las enfermedades infecciosas. Se estima que más de 5.6 millones de neumonía ocurren anualmente, con al menos 1.3 millones de casos, los cuales requieren hospitalización. La NAC genera 4.5 millones de visitas al departamento de

urgencias y visitas clínicas como manejo ambulatorio en las clínicas de EU anualmente<sup>10</sup>.

El impacto económico de la NAC es substancial. Omitiendo el costo indirecto relacionado con la ausencia al ámbito laboral del paciente y la disminución de la productividad, el costo estimado anual para tratar la NAC (tanto en el paciente ambulatorio como en el hospitalizado) en los EU ha sido reportado en más de 12 billones de dólares (datos de 1996 a 1998). Cerca del 80 % de los tratamientos para NAC se proveen para uso ambulatorio. El costo estimado en los EU para el tratamiento individualizado aproximado es de 15 a 20 veces más que el del paciente ambulatorio. Debido a que un manejo ambulatorio efectivo para la NAC podría resultar en una reducción de costos, la investigación de tratamientos propios con sus costos asociados y resultados se justifica<sup>10</sup>.

El diagnóstico de neumonía debe ser considerado con la presencia de tos aguda y al menos uno de los siguientes signos/síntomas: signos torácicos focales de nueva aparición; disnea, taquipnea; fiebre por más de 4 días. Bajo esta sospecha y estos hallazgos, debe ser tomada una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico<sup>1, 8</sup>.

Según la ERS, el manejo de la tos sintomática aguda puede ser dado por la introducción de dextrometorfano o codeína, tratando de evitar el uso de expectorantes, mucolíticos, antihistamínicos y broncodilatadores para una infección de tracto respiratorio bajo como primera elección. También se comenta que el uso de antibióticos debe ser considerado bajo las siguientes situaciones:

neumonía definitiva o sospecha de; exacerbaciones selectas dentro del contexto de enfermedad pulmonar obstructiva crónica; edad mayor a 75 años y fiebre; falla cardiaca; diabetes mellitus insulino dependiente; y padecimientos neurológicos severos. Dentro de las condiciones para el manejo de ciertas situaciones como las exacerbaciones del EPOC se comentan el incremento en la disnea, incremento en el volumen del esputo, e incremento en la purulencia del esputo<sup>1</sup>.

En el aspecto sobre qué tipo de antibiótico debe ser usado en pacientes con infección de tracto respiratorio bajo susceptibles a manejo ambulatorio, la ERS recomienda las tetraciclinas y la amoxicilina con ácido clavulínico, y en caso de hipersensibilidad a estos componentes, pueden ser usados los nuevos macrólidos como azitromicina, roxitromicina y claritromicina. Sin embargo, también dentro de sus textos, se menciona que deben ser consideradas las resistencias antimicrobianas locales, en donde el uso de fluoroquinolonas como Levofloxacino o moxifloxacino puede tomar un punto importante. Así mismo, se debe tener monitorización sobre los pacientes cuando los síntomas tardan más de tres semanas en desaparecer<sup>1, 8</sup>.

El manejo intrahospitalario recae en una decisión clínica. Sin embargo esta decisión debe ser válida al menos contra una herramienta diseñada para valorar el riesgo. Tanto el índice de severidad para neumonía (PSI) y el índice de CURB (confusión, urea, frecuencia respiratoria, tensión arterial) son herramientas válidas para evaluar el sitio propio de manejo. En pacientes con un índice de severidad con un PSI de IV o V y/o un CURB de  $\geq 2$ , el manejo intrahospitalario debe ser

considerado, y valorando el costo beneficio para los pacientes con PSI de III al menos la vigilancia por un periodo de 24 horas<sup>1,2</sup>.

Se considera que el manejo por la terapia intensiva se dará por la falla respiratoria aguda, sepsis severa o choque séptico y extensión radiológica de los infiltrados. La presencia de al menos dos de las siguientes indicaciones de neumonía severa adquirida en la comunidad (NAC) pueden ser usadas para el traslado del pacientes con NAC a la unidad de cuidados intensivos: presión sistólica < 90 mmHg; falla respiratoria severa [(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) < 250]; involucro de dos o más lóbulos a nivel radiológico; requerimiento de asistencia mecánica ventilatoria o el requerimiento de vasopresores por > de 4 horas<sup>1,7</sup>.

Los cultivos sanguíneos deben ser realizados en todos los pacientes con NAC hospitalizados. Otras técnicas que pueden ser usadas en el diagnostico pueden ser: la toracocentesis diagnostica, la cual deberá ser realizada ante un derrame pleural significativo; la aspiración transtorácica con aguja solo deberá ser considerada ante enfermedad severa en pacientes con un infiltrado focal, en quienes técnicas diagnosticas menos invasivas no han otorgado un diagnostico; la obtención de una muestra obtenida por broncoscopio por cepillado protegido y un lavado broncoalveolar<sup>1</sup>.

El esputo debe ser examinado con una tinción de Gram siempre y cuando la muestra sea obtenida en pacientes con NAC, con una técnica adecuada y a tiempo. Un cultivo de una muestra de esputo purulento de especies compatibles con la morfología de patógenos observados en la tinción de Gram, la cual es

procesada correctamente, vale la pena confirmar la especie y la susceptibilidad antibiótica. Se recomienda la identificación de antígenos contra *Legionella pneumophila* serogrupo 1 en orina para pacientes con NAC severa<sup>1, 2, 7, 8, 9</sup>.

En general, el tratamiento antibiótico para pacientes con neumonía adquirida en la comunidad en quienes requieren hospitalización debe ser instaurado de manera empírica. Debido a las limitaciones de los métodos diagnósticos rápidos, deben ser cubiertos tanto patógenos bacterianos típicos, sobre todo *Streptococcus pneumoniae*, con su posible resistencia a la penicilina, β-lactámicos y macrólidos, como también patógenos bacterianos intracelulares, especialmente *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*<sup>1, 2, 6, 7, 8</sup>.

Los lineamientos clínicos publicados por las sociedades científicas de mayor impacto como los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la IDSA y la Sociedad Americana del Tórax (ATS) recomiendan la terapia combinada con un β-lactámico intravenoso más un macrólido o una monoterapia con una fluoroquinolona con actividad antipseudomónica para pacientes hospitalizados<sup>6, 10</sup>, no en la unidad de cuidados intensivos<sup>6</sup>.

Recientemente se han reportado un incremento en los niveles de resistencia de *S. pneumoniae* a los β-lactámicos y macrólidos así también como reportes de neumococo multiresistente. También, fallas terapéuticas en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad los cuales según reportes han requerido hospitalización. Todos estos factores sugieren la necesidad de incluir nuevos

fármacos antimicrobianos, tales como fluoroquinolonas con mejora en su actividad antipseudomónica, en el tratamiento de pacientes con neumonía moderada a severa<sup>6</sup>.

En años recientes, muchos estudios comparativos y no comparativos entre ambos regímenes, fluoroquinolona antipseudomónica y β-lactámico más macrólido, han sido publicados sin alcanzar conclusiones relevantes tomando en cuenta la superioridad de uno u otro. Sin embargo, el tratamiento con fluoroquinolonas respiratorias han mostrados ser mejores con los días de estancia hospitalaria, aparición de efectos adversos y mejoría en el costo. Una importante desventaja de muchos de estos estudios clínicos publicados, es la extrapolación de sus resultados publicados a la práctica diaria. Esto es debido a la falta de criterios de severidad que justifiquen la admisión hospitalaria de pacientes, también la restricción de criterios de inclusión y exclusión usados, que no son aplicados a todas las poblaciones de pacientes en todas las unidades hospitalarias<sup>6</sup>.

Fluoroquinolonas, que se empezaron a utilizar con la aprobación del Levofloxacinó en 1996, son antibióticos de amplio espectro con alta penetrancia a nivel pulmonar. Además han sido asociadas con bajos niveles de resistencia; las fluoroquinolonas actualmente permanecen activas contra la mayoría de bacterias patógenas del tracto respiratorio vistas en NAC, incluyendo bacterias atípicas<sup>10</sup>.

El Levofloxacinó es obtenido del isómero levorotatorio purificado de la ofloxacinó racemato, que es el principal componente químico responsable de la



actividad antibacteriana de la ofloxacina. Tiene un amplio espectro, y una actividad in vitro contra bacterias aerobias gram positivas y gram negativas, también como agentes atípicos. El levofloxaxino tiene una actividad in vitro en contra de agentes patógenos respiratorios típicos (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis*) y patógenos atípicos como *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, y *L. pneumophila*. Estos datos sugieren que el Levofloxacino puede ser una apropiada elección terapéutica en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad<sup>8</sup>.

En contraste, la resistencia a macrólidos ha sido reportada con incremento en su frecuencia con índices de resistencia a nivel mundial entre cepas de *S. pneumoniae* con rangos de 4 % a 100 %<sup>11, 12, 13</sup>. El proyecto de Alexander, un estudio de vigilancia a nivel mundial, encontró que el índice global de resistencia a macrólidos se ha incrementado de 16.5 % - 21.9 % en 1996-1997 a 25.5 % en 1998-2000<sup>10, 12</sup>. De manera similar, el estudio PROTEKT (Prospective Resistant Organism Tracking and Epidemiology for the Ketolide Telithromycin), un estudio internacional de vigilancia antibiótica iniciado en el año de 1999, reportó un 31 % de incidencia global de resistencia a macrólidos, con el índice más alto (30 % - 86 %) en Corea del Sur, seguido por Hong Kong, Francia, Japón, los Estados Unidos, y España<sup>10, 13</sup>.

La ceftriaxona y la cefuroxima axetil ambas son cefalosporinas con estabilidad para las β-lactamasas encontradas. En suma, en estos agentes se ha documentado su actividad in vitro en contra de muchos cocos gram positivos y bacilos gram negativos asociados con neumonía adquirida en la comunidad.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado la efectividad de la ceftriaxona y la cefuroxima axetil en el manejo de infecciones respiratorias del tracto bajo, incluyendo la neumonía adquirida en la comunidad causada por agentes susceptibles. Una limitación importante, sin embargo, de los agentes b-lactámicos es el riesgo de la falta de actividad in vitro en contra de patógenos atípicos que atacan el tracto respiratorio<sup>8</sup>.

El estudio Intervención en Neumonía Adquirida en la Comunidad para Evaluar Levofloxacino (CAPITAL), es el primer estudio que valora la eficacia de un protocolo clínico en el manejo de neumonía adquirida en la comunidad basado en tres puntos: el uso del Índice de Severidad en Neumonía (PSI) para decidir el sitio de tratamiento, establecer el uso de Levofloxacino como monoterapia como tratamiento de elección y proveer criterios específicos para el cambio de antibióticos intravenosos a terapia antibiótica oral y alta hospitalaria. Este punto crítico es comparado con otro grupo en el cual el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad es realizado de manera convencional. Los resultados clínicos fueron similares en ambos grupos, pero el uso de guías clínicas fue asociado con el decremento en el índice de admisiones de bajo riesgo, menor duración de terapia antibiótica intravenosa y el decremento medio de días de estancia intrahospitalaria<sup>6,7</sup>.

El estudio CAPITAL tuvo como objetivo comparar la efectividad de levofloxacino como monoterapia con la combinación de ceftriaxona más claritromicina, en el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad moderada a severa, valorando la mortalidad a 30 días y la aparición de complicaciones

durante este curso. Un objetivo secundario fue la medición de los días necesarios de duración del antibiótico y días de estancia intrahospitalaria<sup>6</sup>.

El estudio CAPITAL es un estudio observacional se compara la efectividad antibiótica de dos tratamientos en neumonía adquirida en la comunidad mediante el uso de dos cohortes, en donde en el primer grupo recibió claritromicina más ceftriaxona y el segundo Levofloxacino. Es un estudio multicentrico el cual analiza una población de 180 000 habitantes en 250 hospitales, de los cuales obtienen una muestra final de 459 pacientes mayores de 18 años todos ellos con neumonía adquirida en la comunidad con un índice de severidad para neumonía grado IV y V, o cualquier grado según PSI si se encontraba derrame pleural significativo, involucro multilobar, EPOC descontrolado (más de 30 respiraciones minuto o  $pO_2 < 50$  mmHg), falla respiratoria aguda (más de 30 respiraciones minuto o  $pO_2 < 60$  mmHg), falla renal crónica (más de 2 mg/dl de creatinina sérica), falla hepática (CHILD > 5 puntos), abuso de alcohol, falla de apoyo familiar, problemas psicosociales, enfermedad coexistente descontrolada. Su definición de neumonía considera infección del tracto respiratorio bajo caracterizado por infiltrado pulmonar que sea evidente en la radiografía de tórax y sintomatología consistente con neumonía. Se excluyen pacientes con neutropenia debido a quimioterapia, neoplasias hematológicas, pacientes con admisión hospitalaria en los 10 días previos, y aquellos pacientes quienes hayan sido hospitalizados directamente por la unidad de cuidados intensivos. Dentro del estudio se obtienen datos de hemocultivos, radiología, historia clínica, datos , ingesta de alcohol más de 80 g/día demográficos, factores de riesgo (antibióticos en meses previos, neumonía

en el último año, tabaquismo, consumo de esteroides orales o inhalados, disfagia, uso de drogas parenterales), enfermedades asociadas (diabetes mellitus, EPOC, falla cardiaca, enfermedad hepática crónica, neoplasia solida, infección por VIH). Las dosis usadas en el estudio fueron para el grupo ceftriaxona claritromicina 2 g intravenoso c/24 horas para el primero y 500 mg vía oral para el segundo, y en el grupo de Levofloxacino 500 mg intravenoso cada 24 horas excepto el primer día que se administro cada 12 horas. Sus resultados comentan 475 admisiones al servicio de medicina interna en donde se repartieron en 209 pacientes para el grupo de ceftriaxona más claritromicina y 250 al grupo del Levofloxacino, sin encontrar resultados significativos al análisis de los puntos finales. Por otro lado se encuentran datos interesantes en cuanto a la mortalidad con 2 muertes en el grupo del Levofloxacino y 9 en el de ceftriaxona/claritromicina en la clase IV del PSI, con índices de mortalidad de 1.8 % y 8.3 % respectivamente, y 13 y 16 para la clase V del PSI con índices de mortalidad de 28.9 % y 35.6 % respectivamente; el tiempo medio hospitalario de 5 días para Levofloxacino y 6 días para ceftriaxona/claritromicina; los resultados microbiológicos fueron alcanzados en 117 pacientes (25.6 %), en donde a 97 pacientes (75.6 %) se les aisló P. neumoniae, 11 L. pneumophila, 5 con H. influenzae, y 2 con S. aureus; de las cepas de P. pneumoniae aisladas en el Hemocultivo el 100 % fueron sensibles a Levofloxacino y 7 % y 39 % presentaron resistencia a ceftriaxona y claritromicina respectivamente. Quizá estos resultados no se comentan como significativos por el diseño del estudio y el tipo del mismo, en donde se muestra interesante la realización de un ensayo clínico controlado<sup>6</sup>.

El estudio CAPITAL no es el único que compara el esquema sugerido por los distintos grupos de expertos asociando un  $\beta$ -lactámico a un macrólido contra una fluoroquinolona. En el año del 2002 se publicó en la revista “Clinical Therapeutics” un estudio de fase IV, multicéntrico, abierto, aleatorizado, que comparaba la efectividad y tolerabilidad de Levofloxacino como monoterapia y la combinación de azitromicina con ceftriaxona en pacientes hospitalizados con NAC moderada a severa (PSI > 70 – 130). Se aleatorizó bajo una relación 1:1 para uno de los dos tratamientos: Levofloxacino 500 mg oral o intravenoso día, o azitromicina 500 mg intravenosa  $\geq$  2 días seguidos por un cambio a la vía oral más ceftriaxona 1 g cada 24 horas por 2 días (esto para asegurar una cobertura óptima contra *S. pneumoniae*), ambas terapias fueron continuadas hasta completar 10 días. Se realizaron cultivos a todos los pacientes. Entre el periodo de Diciembre 15 de 1997 a Junio 7 de 1999 236 pacientes fueron aleatorizados en los grupos comentados, de los cuales, los 236 pacientes analizados bajo la intención de tratar, se obtuvo información completa en 110 pacientes del grupo de Levofloxacino y 114 en el de azitromicina. El tiempo medio de tratamiento intravenoso para Levofloxacino fue de 3.67 días y 3.83 para azitromicina (más 2.36 días para ceftriaxona IV). Se perdieron 5 pacientes en el seguimiento del grupo de Levofloxacino y 7 en el de azitromicina. Veintitrés pacientes (20.9 %) se retiraron de manera prematura en el grupo de Levofloxacino: 5 (4.4 %) por efectos adversos, 4 (3.6 %) por falla terapéutica, 3 (2.7 %) por falta de negativización en la radiografía, y 11 (10.0 %) por causa personal. Treinta y cinco pacientes (30.7 %) se retiraron de manera prematura en el grupo de azitromicina: 5 (4.4 %) por efectos adversos, 6 (5.3 %) por falla terapéutica, 4 (3.5 %) por falta de negativización en la radiografía, y 20

(17.5 %) por causa personal. Las características demográficas fueron similares en ambos grupos, y la duración promedio de la NAC fue de 7.3 días, y la PSI media de 93.4. Cuarenta y siete pacientes de los 163 eran fumadores con una historia de 68.9 paquetes año. La tasa de éxito fue de 94.1 % para los pacientes del grupo de Levofloxacino y 92.3 % en el grupo de azitromicina (95 % IC – 10.20 a 6.58). El índice de éxito clínico bajo el principio de intensión de tratar fue respectivamente de 89.6 % y 85.7 % (95 % de IC, - 13.24 a -5.43). En cuanto a la erradicación microbiológica la tasa de éxito fue de 91.7 % y 94.3 %, respectivamente (95 % IC, - 10.7 a 15.9). Doce pacientes en el grupo de Levofloxacino recibieron solo la dosis de forma oral con una tasa de éxito del 100 %. El Levofloxacino fue mejor tolerado que azitromicina con una incidencia de efectos adversos de 5.3 % contra 9.3 %, respectivamente. Se concluye que no hay diferencia significativa entre ambos regímenes y que ambos son efectivos para el manejo de la NAC<sup>15</sup>.

Otro estudio que compara el uso de Levofloxacino contra un macrólido es el publicado en el año del 2002 se publicó en la revista “Clinical Therapeutics”. En este se compara la seguridad y eficacia de claritromicina tabletas de efecto extendido contra Levofloxacino tabletas para el tratamiento de NAC en un marco de tratamiento ambulatorio. Es un estudio clínico controlado en fase III, aleatorizado, de grupo paralelo, multicéntrico de pacientes  $\geq$  de 18 años con signos y síntomas de NAC, los cuales recibieron tratamiento con claritromicina tabletas de liberación prolongada de 500 mg 2 tabletas una vez al día, o Levofloxacino tabletas de 250 mg, dos, una vez al día, ambos regímenes por 7 días. El diagnóstico de NAC fue confirmado por radiología de tórax, y el análisis de

muestras de esputo, para la identificación de patógenos. La tolerancia fue valorada buscando reportes subjetivos de efectos adversos y a través de cambios en hallazgos físicos, concomitantes con la medicación, y valores de laboratorio. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento en términos de edad, género, raza o peso. La edad media fue de 50 años. De los 299 pacientes aleatorizados y tratados, 252 fueron evaluados clínicamente (128 del grupo de claritromicina, 124 en el del grupo de Levofloxacino). El 95 % IC para las diferencias entre los índices de curación demostraron ser equivalentes en ambos grupos. El índice de curación clínica fue de 88 % (113/128) y de 86 % (107/124), y el índice de éxito demostrado a nivel radiológico fue de 95 % (117/123) y 88 % (104/118) para claritromicina y Levofloxacino respectivamente. Ambos regímenes de tratamiento con efectivos en la resolución de los signos clínicos de NAC. Entre los pacientes que fueron evaluados clínica y bacteriológicamente, el índice de curación bacteriológica fue de 86 % (80/93) y 88 % (85/97) para claritromicina y Levofloxacino, respectivamente. No hubo diferencias significativas entre la incidencia de efectos adversos<sup>16</sup>.

Un estudio más reciente que compara también el esquema típico recomendado con un βactámico más un macrólido contra la monoterapia con fluoroquinolonas, fue el publicado en la revista “Value in Health” en el año del 2007. En este estudio se tenían como objetivo valorar el impacto económico de dos regímenes antibióticos para el tratamiento de NAC en un escenario español. Par a lo anterior se diseño un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado para comparar lo costos de la terapia con Levofloxacino IV inicial y seguimiento oral,

contra azitromicina IV inicial más ceftriaxona IV con un seguimiento oral con azitromicina. Se concluye en este estudio, de acuerdo a su modelo, que el tratamiento con azitromicina más ceftriaxona es menos costoso que el Levofloxacino empleado como monoterapia para tratar la NAC en pacientes que requieren hospitalización en España. El beneficio atribuible para el uso de Azitromicina depende en su rol en reducir los días de estancia<sup>17</sup>.

Además, el estudio publicado en la revista “Antimicrobial Agents and Chemotherapy” en septiembre de 1997, con un diseño clínico controlado, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, doble ciego, cuyo objetivo primario fue comparar la eficacia y seguridad de la terapia intravenosa u oral con Levofloxacino contra ceftriaxona y/o cefuroxima axetil en el manejo de pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, muestra en sus resultados, el enrolamiento de 590 pacientes distribuidos en dos grupos, para comparar la seguridad y eficacia de la terapia con Levofloxacino por 7 a 14 días (Grupo 1, con 500 mg IV o VO cada 24 horas) contra ceftriaxona (1 a 2 g IV cada una o dos veces al día) o cefuroxima (500 mg VO cada 12 horas)(Grupo 2) por 7 a 14 días, agregándose eritromicina (500 mg a 1 g cada 6 horas) o doxiciclina (100 mg cada 12 horas) en caso de aislamiento de una bacteria atípica (solo para el grupo de los  $\beta$ -lactámicos) en el manejo de NAC. Las evaluaciones microbiológicas y clínicas fueron realizadas al inicio del tratamiento, a los 5 – 7 días pos inicio de la terapia, y 3 a 4 semanas pos inicio de la terapia. Se obtuvieron 456 pacientes; 226 en el grupo de Levofloxacino y 230 para el de los  $\beta$ -lactámicos. *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* fueron aislados en 15 a 12 %, respectivamente. Se encontraron 150



patógenos atípicos; 101 *Chlamydia pneumoniae*, 41 con *Mycoplasma pneumoniae*, y 8 con *Legionella pneumophila*. El éxito clínico a los 5 a 7 días de haber sido iniciada la terapia antimicrobiana fue superior para el grupo de Levofloxacino (96 %), comparada con el grupo de β-lactámicos (90 %) (95 % de intervalo de confianza de - 10.7 a - 1.3). Entre los pacientes con agentes típicos de la vía respiratoria se evaluó la eficacia microbiológica, con un índice de erradicación bacteriológica mayor con el uso de Levofloxacino (98 %) comparado con el de los β-lactámicos (85 %) (95 % IC de - 21.6 a - 4.8). Levofloxacino erradica el 100 % de los patógenos de la vía respiratoria reportados con mayor frecuencia (*H. influenzae* y *S. pneumoniae*) y provee un índice de éxito clínico > del 98 % en pacientes con infección originada por patógenos atípicos. Tanto en el grupo de Levofloxacino como en el de los β-lactámicos se erradicó el 100 % de las infecciones causadas por *S. pneumoniae* detectadas por el Hemocultivo. Los efectos adversos fueron reportados en 5.8 % de los pacientes que recibieron Levofloxacino y en 8.5 % de los pacientes a los cuales se les administró β-lactámicos, siendo a nivel gastrointestinal y de sistema nervioso central y periférico el foco de tales efectos adversos en ambos grupos. En este estudio se concluye la superioridad terapéutica de una fluoroquinolona como Levofloxacino como primoterapia que debe ser evaluada contra otro tratamiento considerado de primera línea, basado en β-lactámicos<sup>8</sup>.

Un estudio más que evalúa el impacto económico en la terapia antibiótica para el manejo de la NAC es el estudio MOTIV, realizado en Alemania, el cual compara la monoterapia con una fluoroquinolona (moxifloxacino) contra otra

(Levofloxacin) más el uso de un  $\beta$ -lactámico intravenoso (ceftriaxona) para el tratamiento de pacientes hospitalizados por NAC. El estudio MOTIV es un ensayo multinacional, prospectivo, aleatorizado, doble ciego en adultos con NAC los cuales requirieron hospitalización y uso de antibióticos intravenosos. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos: moxifloxacino (N = 368), o Levofloxacino más ceftriaxona (N = 365) y recibieron el tratamiento de manera secuencial con antibióticos intravenosos inicialmente y luego con el cambio a la vía oral por 7 – 14 días. Los puntos primarios fueron evaluar la efectividad del tratamiento con la respuesta clínica a los 5 – 7 días después de haber completado el tratamiento. Los recursos que se utilizaron para evaluar la respuesta fueron los días de estancia intrahospitalaria, la ubicación con el tipo de sala a nivel hospitalario (por ejemplo; UCI), los procedimientos y medios diagnósticos realizados, y la frecuencia y la dosis empleada de fármacos. Los costos fueron calculados en base a una perspectiva por el tipo de hospital germano, los costos de los fármacos fueron tomados de la lista roja y otros costos de una publicación reciente. La edad media fue de 65 años. El 58 % de los pacientes presentaron NAC severa. El grupo de pacientes que presentaron respuesta clínica fue del 80 % en el grupo del moxifloxacino con 84 % con respecto a Levofloxacino más ceftriaxona. El costo promedio por paciente fue de € 2190 (95 % IC: € 1954, € 2463) para el grupo de moxifloxacino y de € 2619 (95 % IC: € 2422, € 2832) para el otro grupo, con una diferencia promedio de € 430. El costo de la medicación fue significativamente menor con el uso de Levofloxacino más ceftriaxona, pero representaron solo el 15 – 30 % del total de los costos. Se concluye el la monoterapia con fluoroquinolona

(moxifloxacino) fue significativamente menos costosa, sin encontrar resultados clínicamente significativos entre ambos tipos de terapéuticas<sup>18</sup>.

Evaluando la el índice de fallas en el tratamiento y la utilización de los servicios de salud y los costos entre los pacientes con neumonía extrahospitalaria tratados con Levofloxacino o macrólidos en un marco ambulatorio, se genero un análisis retrospectivo sobre una base de datos de reclamaciones del plan de salud de EU por fallas en el tratamiento. El estudio se publico en la revista “Clinical Therapeutics” en el año 2008. El objetivo de este estudio fue el comparar los índices de fallas al tratamiento y la utilización y costo de los resultados entre pacientes con NAC tratados con Levofloxacino (500 o 750 mg) o macrólidos (azitromicina, claritromicina o eritromicina) en un escenario ambulatorio. Los pacientes tenían  $\geq$  de 18 años y un diagnostico primario de NAC el cual fue tratado con Levofloxacino o un macrólido oral en un ámbito ambulatorio (incluyendo consultorios, clínicas medicas, centros hospitalarios con servicios de urgencias, y grandes centros de salud ambulatorios. Los pacientes fueron seguidos por 30 días después del inicio del tratamiento para evaluar los resultados del estudio. Se utilizó un análisis de regresión multivariado y una técnica de puntuación de propensión para evaluar las tasas de fracaso del tratamiento y la utilización de los recursos de salud y costos relacionados con NAC. Dos subgrupos de análisis pos hoc fueron realizados en pacientes con edades  $\geq$  50 y  $\geq$  65 años. De los 7526 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, 2968 (39.4 %) fueron tratados con Levofloxacino y 4558 (60.6 %) con un macrólido. Sin ajuste el índice de falla en el tratamiento fue de 21.1 % y 22.7 % en la cohorte de Levofloxacino y

macrólidos, respectivamente. Después del ajuste para las características demográficas, las comorbilidades basales, y la severidad de la enfermedad, los pacientes que recibieron Levofloxacino tuvieron una probabilidad significativamente menor de experimentar falla en el tratamiento al ser comparado contra el grupo que uso macrólidos (OR = 0.84; 95 % IC, 0.75-0.94, p = 0.003). La probabilidad de falla en el tratamiento fue significativamente menor en los pacientes que recibieron Levofloxacino con edad  $\geq$  de 50 años (OR = 0.79; 95 % de IC, 0.66-0.94; p = 0.007) y  $\geq$  a 65 años (OR = 0.65; 95 % IC, 0.43-1.00; p = 0.49) comparado con el correspondiente subgrupo de pacientes que recibieron macrólidos. La magnitud de estas diferencias fue la más notoria en el subgrupo de pacientes con edad  $\geq$  a 65 años, con una reducción del 35 % en el riesgo de falla en el tratamiento comparado con el correspondiente grupo de tratamiento con macrólidos. El índice visitas al departamento urgencias relacionadas con NAC fue significativamente menor entre pacientes que recibieron Levofloxacino (OR = 0.68; 95 % IC, 0.51-0.91; p = 0.009); no hubo diferencias en las hospitalizaciones de pacientes con NAC o el total de costos de los servicios de salud por NAC entre ambos grupos. Concluyéndose que la falla en el tratamiento ambulatorio en pacientes con NAC fue menor con el uso de Levofloxacino que con el uso de macrólidos, así como las visitas al departamento de urgencias<sup>10</sup>.

La eficacia del uso de Levofloxacino no solo ha sido evaluada en rangos de edad considerados como adultos jóvenes, sino que también ha sido evaluada en el grupo etario considerado de la tercera edad como lo es en el estudio publicado en la revista "Clinical Therapeutics" en el año 2005, el cual se muestra un ensayo

clínico controlado, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en donde como objetivo primario se tiene el determinar la eficacia y tolerabilidad de un régimen de Levofloxacino de 750 mg día por 5 días, comparados con 10 días de Levofloxacino a dosis de 500 mg día en el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes mayores de 65 años. El estudio fue conducido en 70 centros hospitalarios en EU. Se uso el PSI, separando a los pacientes con una clase I y II de los clase III y IV, y posteriormente se les aleatorizo para recibir 750 mg de Levofloxacino día por 5 días o 500 mg de Levofloxacino día por 10 días. Los autores evaluaron los resultados a los 7 a 14 días posterior a la administración de la última dosis del medicamento y recopilaron los efectos adversos a los 30 días de la última dosis. Dentro de los resultados se incluyo a una muestra final de 177 pacientes de la tercera edad, de los cuales 80 recibieron Levofloxacino a dosis de 750 mg por 5 días y 97 la dosis de Levofloxacino de 500 mg por 10 días. Aunque muchas de las características clínicas demográficas y basales fueron comparables dentro de los dos grupos, el grupo que recibió la dosis de 500 mg día fueron más viejos que en el grupo de 750 mg día con una edad media de 76 contra 72.5 respectivamente ( $p = 0.029$ ), y tuvieron un PSI medio más elevado (90.7 contra 83.1;  $p = 0.017$ ). A pesar de la mitad del tiempo de duración del tratamiento, sin ajuste los índices de la tasa de éxitos fueron similares entre ambos grupos (89.0 % contra 91.9 % en el de 750 mg contra el de 500 mg; 95 % de IC, -7.1 a 12.7). el índice de erradicación microbiológico fue de 90.3 % (28/31) en el grupo de 750 mg y 87.5 % (14/16) en el de 500 mg ( $p = NS$ ). El análisis multivariado para la PSI basal indico que la dosis del tratamiento no es asociada con el éxito (OR para la dosis de 500 mg 1.92; 95 % IC, 0.62 a 5.99). La incidencia de efectos adversos

relacionados al tratamiento no difirió entre ambos grupos, siendo el efecto adverso más común en ambos grupos el insomnio, la constipación y la cefalea. Concluyendo que ambas dosis son efectivas y seguras<sup>9</sup>.

Con respecto al escalamiento antibiótico, los índices de resistencia han resultado en fallas al tratamiento y pobres resultados para muchos pacientes con NAC. La tigeciclina es el primer antibiótico de espectro extendido del grupo de las gliciliclinas, que ha exhibido un potente efecto antibacteriano in vitro en contra de muchos agentes patógenos, tanto comunes como atípicos en NAC, incluyendo un número de patógenos resistentes a múltiples antibióticos. La habilidad de tigeciclina para penetrar el tejido pulmonar, sugiere un tratamiento antibiótico efectivo para los pacientes hospitalizados por NAC. Lo anterior ha sido evaluado en un estudio de fase 3, multicéntrico, doble ciego en el periodo comprendido de Junio del 2003 q Julio del 2005 en 54 centros en 8 países en Norteamérica, Sudamérica, México y América Central. Se obtuvo una muestra de 418 pacientes con NAC a los cuales se aleatorizo para recibir tigeciclina (dosis inicial de 100 mg y luego 50 mg cada 12 horas) o Levofloxacino (500 mg día) de forma intravenosa por al menos 3 días, siendo planeada de 7 a 14 días, pudiendo cambiar el régimen al menos después de haber recibido 6 dosis o más, y cambiar Levofloxacino intravenoso por oral después de haber recibido al menos 6 dosis. Se realizo cultivo de esputo en todos los pacientes analizando el antibiograma con el uso del disco de difusión de Kirby-Bauer por métodos de difusión. El objetivo primario fue comparar la respuesta clínica de ambos fármacos bajo el principio de intención de tratar. El grupo de tigeciclina incluyó a 208 pacientes y el de Levofloxacino a 210,

en donde el número total de pacientes con un PSI IV fue de 77/418 (18.4 %) y PSI < IV 340/418 (81.3 %). Aproximadamente 15 % de los pacientes tenían EPOC y un porcentaje similar diabetes mellitus. Aproximadamente el 15 % de los pacientes tuvieron bacteremia por *S. pneumoniae*. Los índices de cura fueron de 90.6 % para tigeciclina y de 87.2 % para Levofloxacino, sin ser significativo el resultado ( $p = 0.4570$ ). Se demuestra que tigeciclina no es inferior a Levofloxacino ( $p = 0.001$ ). El índice de cura bajo la prueba de cura en la evaluación clínica por medio de la intensión de tratar fue similar en ambos grupos ( $p = 1.0$ ): 78 % para tigeciclina y 77.8 % para Levofloxacino<sup>14</sup>.

En el estudio publicado por la revista “Diagnostic Microbiology and Infectious Disease” en el año del 2006, para determinar si los lineamientos promulgados por la IDSA y ATS para el manejo de la NAC han sido seguidos a nivel nacional y para identificar los resultados en los hospitales que son miembros del VHA (hospital para veteranos). Este estudio prospectivo con una evaluación del uso de medicamentos en un entorno hospitalario llevado a cabo en 46 instituciones en los EU durante el periodo de 1998 – 1999 en temporada de NAC. Los sujetos fueron conformados por 875 pacientes adultos ( $\geq$  a 18 años) admitidos por el departamento de urgencias o cuidados ambulatorios con una placa de rayos x que confirmara el diagnostico de neumonía. Veintisiete por ciento de los pacientes tuvieron un PSI clase I o II. El 10 % de los hemocultivos aislaron un patógeno. La primera dosis antibiótica fue aplicada en el 65 % de los casos en el departamento de urgencia. La terapéutica antibiótica fue cumplida en 592 de los 694 pacientes admitidos a la unidad de medicina general (mortalidad del 3 %)

acorde a los lineamientos de 1998 promulgados por la IDSA comparados con 26 de los 65 admitidos a la UCI (mortalidad de 4.6 %). En pacientes admitidos a otra área médica no general, no UCI, los lineamientos de la IDSA fueron seguidos en 95 % de los pacientes. La estancia media y la mortalidad para las clases del PSI I-IV fue de 4.5, 4.6, 6.9, 6.2 y 7.1 días, y 0 %, 0.7 %, 1.1 %, 2.5 % y 10.5 % respectivamente. La terapia antibiótica fue modificada en 733 de los 875 pacientes. Aproximadamente en el 90 % de los pacientes fue elegido el cambio de la vía intravenosa por la oral al ser discontinuada la primera, con un tiempo medio de elegibilidad para la terapia parenteral fue de 1.8 días, con una conversión en 65 % (tiempo de conversión en 4.6 días). La resolución de la NAC fue dada en 92 % de los pacientes; el deterioro fue más común en las clases IV y V del PSI. En conclusión, las tasas de mortalidad hospitalaria para todas las clases del PSI fueron similares a las encontradas en otros estudios realizados recientemente a pesar de la adhesión limitada a las guías. Se sugiere un mayor uso de las guías de tratamiento para los pacientes ingresados a la UCI y el conocimiento de la vía intravenosa para el proceso de conversión a la vía oral<sup>19</sup>.



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La neumonía adquirida en la comunidad es responsable de aproximadamente 1 millón de hospitalizaciones en los EUA anualmente, y emite un costo aproximado de 4.4 billones de dólares<sup>3</sup>.

Actuales lineamientos sobre el manejo de neumonía adquirida en la comunidad, han formulado recomendaciones basadas en evidencias, las cuales, no siempre son aplicables a todas las regiones geográficas, y sus diseños no soportan todas las recomendaciones individuales<sup>1</sup>.

La inaparente resolución de procesos neumónicos es un problema común, en el cual la neumonía de lenta resolución y la neumonía no resuelta han incrementado su incidencia, aunque esta incidencia no siempre es conocida o varía de región a región<sup>4</sup>.

Algunos estudios han demostrado que un curso corto de terapia antibiótica puede significar una reducción en los costos de tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad<sup>3</sup>.

Desconocemos si esquemas antibióticos viables en nuestro medio, considerados como alternativos por algunos lineamientos promulgados por grupos de expertos, pudiesen ser aplicados como de primera línea, por su efectividad clínica al contrarrestar patógenos comunes en nuestra comunidad y su cambiante resistencia antibiótica, seguridad en cuanto a efectos adversos y costos, por falta de estudios recientes en nuestra región geográfica.

## **JUSTIFICACIÓN.**

La formulación de recomendaciones antibióticas, junto con otras recomendaciones, han sido basadas en la evidencia, tanto de beneficios como de riesgos, respecto a antibióticos en particular. Sin embargo, pruebas solidas que soporten recomendaciones individuales por características demográficas y comorbilidades en la población que manejan nuestra red de hospitales, se encuentran ausentes. Lo anterior se ha dado debido a que estudios antibióticos individualizados no han capturado todos los resultados de importancia en manejo antibiótico, y quizá también a variación en factores, tales como: a) la prevalencia de resistencia antibiótica de patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, que pueden determinar las recomendaciones antibióticas en diferentes localizaciones geográficas las cuales pueden no ser abordadas por una sola recomendación; b) la resistencia antimicrobiana es común en algunos países, pero su relevancia clínica es a menudo poco clara, c) falta de poder estadístico para valorar los resultados; d) criterios de selección; e) falta de cegamiento de sujetos; f) falta de la valoración del impacto en la comunidad<sup>1</sup>.

## **HIPÓTESIS.**

### **HIPÓTESIS NULA.**

$H_0$ : el uso de Levofloxacino es tan efectivo como el de ceftriaxona + claritromicina para el manejo de la neumonía adquirida en nuestros centros hospitalarios.

### **HIPÓTESIS ALTERNA.**

$H_A$ : el uso de Levofloxacino no es igual de efectivo que el uso de ceftriaxona + claritromicina para el manejo de la neumonía adquirida en nuestros centros hospitalarios.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo primario.**

Conocer si el uso de Levofloxacino es igual de eficaz que una terapia convencional con ceftriaxona más claritromicina para el manejo de la neumonía adquirida en dos centros hospitalarios de la Secretaria de Salud del Distrito Federal.

### **Objetivos secundarios.**

Mostrar la mortalidad a causa de sepsis severa y/o choque séptico.

Identificar factores que incrementen la falla al tratamiento.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.**

¿El uso de Levofloxacino es tan efectivo como el de ceftriaxona + claritromicina para el manejo de la neumonía adquirida en nuestros centros hospitalarios?

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO.**

El estudio está diseñado bajo el contexto de un estudio clínico controlado, aleatorizado, abierto, para ser llevado a cabo en dos centros hospitalarios de la red de hospitales de la Secretaría de Salud del Distrito Federal; Hospital General Ticoman y Hospital General Xoco.

### **SELECCIÓN DE PACIENTES.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con un índice de severidad para neumonía (PSI)  $\geq$  III y/o CURB 65 (conciencia, urea 65, frecuencia respiratoria, presión arterial, edad mayor de 65 años)  $\geq$  2.

Pacientes con edad  $\geq$  a 18 años.

#### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

Aquellos pacientes que hayan sido egresados de una unidad hospitalaria 14 días previos.

Pacientes los cuales hayan cursado con un cuadro neumónico en el último mes previo al nuevo ingreso.

Pacientes quienes cursen además de neumonía, cursen con otro foco séptico identificado al momento del ingreso.

Pacientes los cuales se sepan al momento del ingreso, cuenten con una infección por algún agente microbiológico resistente a los fármacos usados en el estudio.

Pacientes con estado de gravidez.

Pacientes que cuenten con el diagnóstico de VIH y se sepan con conteo de CD4+  $\leq$  200.

Pacientes con diagnóstico previo de algún proceso oncológico.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Pacientes que deseen abandonar el estudio por razones personales.

Pacientes los cuales se realice diagnóstico de VIH o algún proceso oncológico durante la hospitalización.

#### **CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN.**

Pacientes que presenten alguna reacción adversa relacionada con el uso de los fármacos, considerándose como fracaso en el tratamiento, en tales casos se optara por el cambio a otro esquema antibiótico.

## **GRUPOS DE ESTUDIO Y ALEATORIZACIÓN DE LA MUESTRA.**

El tamaño muestral arroja la obtención de 72 pacientes con NAC, para su distribución en dos grupos de tratamiento, cada uno con 36 individuos, esto para obtener un nivel de significancia alfa  $< 0.05$  en base al objetivo primario. Los pacientes serán aleatorizados en dos grupos con una relación 1:1, en donde en el grupo 1 se usará un esquema de antibiótico recomendado por algunos lineamientos en el tratamiento de la NAC con ceftriaxona 1 g intravenoso cada 12 horas más claritromicina 500 mg cada 12 horas por vía oral ambos por 7 días. En el grupo 2 se utilizará como antibiótico Levofloxacino a dosis de 750 mg intravenoso cada 24 horas o 750 mg vía oral cada 24 horas a consideración del médico, por 7 días. El ajuste se hará en función del estado renal o hepático acorde a las recomendaciones publicadas en "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2010.

## **EVALUACIÓN CLÍNICA Y MICROBIOLÓGICA.**

Se considera neumonía en aquellos pacientes los cuales presenten tos con presencia de expectoración purulenta o en aquellos que hayan incrementado la producción o cambiado las características de la misma y alguno de los siguientes signos o síntomas: nuevos datos radiológicos sugerentes de consolidación, disnea, taquipnea, fiebre.

Se realizara placa de rayos x de tórax al ingreso al servicio de urgencias, a los tres a cuatro días del inicio de la terapia antibiótica (para valorar la posible



extensión o no modificación del proceso neumónico). Además se podrá realizar fuera de estos periodos a consideración clínica.

Se valorara el éxito clínico con la evaluación clínica (operacionalización de variables) y la toma de serie blanca a los 4 días del inicio del tratamiento; evaluación clínica al egreso. Se considerara fracaso al tratamiento ante la persistencia de fiebre o no mostrar descenso en la serie blanca por más de cuatro días una vez iniciado el esquema antibiótico.

A todos los pacientes se buscara la toma de cultivo de esputo al arribo a la unidad, antes o dentro de las 24 horas de haber sido iniciado el tratamiento. Se buscara la realización de hemocultivos en bacteriemia. Además se buscara la realización de nuevo cultivo control al día 5 – 7 del inicio de la terapia antimicrobiana.

#### **CALCULO DE LA MUESTRA.**

El tamaño muestral para este estudio fue calculado en base para obtener una  $p \leq 0.05$  con un intervalo de confianza de 95 %, tomando en cuenta los resultados de la bibliografía numero quince con un total de pacientes necesarios en el estudio de 72.

$$N = \frac{(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 P(1-P)(r+1)}{(d)^2 r}$$

Donde:

- $Z_{\alpha/2}$ : valor Z del error alfa con una confianza de 95%, asignando a alfa = 0.05
- $Z_{\beta}$ : valor crítico de la distribución normal,  $\beta$  equivale a 0.20
- $P$ :  $(p_2 + rp_1)/(1+r)$  = promedio ponderado de  $p_2$  y  $p_1$
- $P_1$ : individuos en el mejor tratamiento que no se recuperan
- $P_2$ : proporción de individuos en el peor tratamiento que no se recuperan
- $r$ : es la razón entre el número de individuos del mejor tratamiento contra el peor tratamiento
- $d$ : diferencia entre  $p_2$  y  $p_1$

#### **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.**

Durante el estudio, bajo el objetivo primario, se evaluará la eficacia del tratamiento seleccionado para el manejo del proceso neumónico del paciente. Se considera a la eficacia como una variable dependiente al tratamiento, que se evalúa de manera cualitativa, nominal y dicotómicamente mediante “sí” o “no”, en función a los siguientes indicadores:

- Fiebre: La cual se usa como escala de medición la gradación Celsius, tomando como punto de corte 38.3 ° C, registrando de manera dicotómica su presencia con “si” o “no”.
- Leucocitosis: Se toma en cuenta, como punto de corte valores mayores a las 10 000 células por ml. Su forma de registro será de manera dicotómica con “si” o “no” en base a su presencia o no.
- Espujo: Se registrara de manera dicotómica, cualitativa y nominal con “si” y “no”, en función a dos características: disminución en cuanto la producción, y mejoría en cuanto a las características físicas de ingreso.
- Tos: Se registrara de manera dicotómica, cualitativa y nominal con “si” y “no”, en función a si hubo disminución en el numero de eventos en el día, con respecto al ingreso.
- Disnea: Se registrara de manera dicotómica, cualitativa y nominal con “si” y “no”, en función a si hubo disminución en el numero de eventos en el día, con respecto al ingreso.
- Asistencia ventilatoria: Se registrara de manera dicotómica, cualitativa y nominal con “si” y “no”, en función a si hubo necesidad de alguna intervención (O<sub>2</sub> por puntas nasales, mascarilla, BIPAP, o tubo orotraqueal) para mejorar la saturación de O<sub>2</sub> arterial, y si esto fue necesario, si hubo progresión hacia la reducción de las parámetros de ingreso o se logro su retiro.
- Radiología: Se registrara de manera politómica, cualitativa y ordinal con “mejoría”, “sin modificación” o “empeoro”, en función a la imagen de la radiografía de tórax de inicio y la registrada a los 4 días de tratamiento.

- Cultivo: En los pacientes a los cuales se logre tomar, se registrara de manera dicotómica, cualitativa y nominal con “si” y “no”, en función a si hubo negativización del mismo, con respecto al ingreso.
- Días de hospitalización: Se registrara de manera cuantitativa y de manera discreta, el número exacto de días de estancia hospitalaria debido al proceso neumónico, y no por algún otro proceso agregado.

En función a los objetivos secundarios: Se usaran las curvas de Kaplan y Meier para tabular la mortalidad a 30 días por los procesos neumónicos y relacionados al mismo; para identificar factores de riesgo en nuestra población se obtendrán datos por interrogatorio en base a factores identificados en estudios previos (ver hoja de datos anexa).

Los datos serán obtenidos por la hoja anexa de recolección de datos.

#### **RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.**

La recopilación de datos se realizara en función de la hoja de recolección de datos, diseñada e función para la obtención En el presente estudio la muestra es calculada para obtener un valor de  $p \leq 0.05$ , Intervalo de confianza para una proporción: con un error estándar del 2.4 %, con un margen de error de  $2*EE = 4.8$  %.

Para el análisis de los datos se utilizara el programa estadístico IBM SPSS Statistics 19. El éxito clínico será basado en el principio de “intensión de tratar”.

Para evaluar el objetivo primario, se evalúa una variable cualitativa nominal dicotómica entre dos grupos, donde la variable dependiente es curación y sus modalidades de respuesta a la variable independiente (tratamiento) son sí y no. Se usará la  $\chi^2$  como prueba estadística para mostrar si existe o no diferencia significativa entre las variables cualitativas.

Para comparar las medias muestrales de las variables cuantitativas de ambos grupos se usará la t de student.

#### **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.**

Se considera que el estudio adquiere un riesgo mínimo para el paciente, puesto que ambos esquemas están avalados y validados por lineamientos internacionales y de grupos de expertos, con estudios de Fase 4 con nivel de evidencia A. Los riesgos, básicamente son atribuidos, primordialmente a los efectos adversos de los fármacos, ya conocidos por reportes de la literatura.

## RESULTADOS

De diciembre del 2011 a mayo del 2013, se consideró un total de 76 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad; 72 pacientes fueron incluidos [con edad media, 61.5 años; 41 (56.9 %) hombres], para ser distribuidos de manera aleatoria en dos grupos de tratamiento (grupo 1 ceftriaxona/claritromicina; grupo 2 Levofloxacino). La causa de exclusión de los 4 casos, fue el error de llenado de las hojas de recolección de datos. Ambos grupos mostraron características demográficas similares (Tabla 1).

<b>Tabla 1. Características basales de los pacientes</b>			
<b>Característica</b>	<b>Grupo1 (n=36)</b>	<b>Grupo 2 (n=36)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Edad – años</b>			
<b>Rango</b>	25-90	30-85	
<b>Media</b>	61.19	61.85	< 0.874
<b>Genero – no. (%)</b>			
<b>Masculino</b>	19 (52)	22 (61)	< 0.475
<b>Escolaridad – no. (%)</b>			
<b>Ninguna</b>	9 (25)	11 (30)	< 0.333
<b>Primaria</b>	16 (50)	16 (50)	< 0.333
<b>Secundaria</b>	7 (19)	5 (13)	< 0.333
<b>Bachillerato</b>	2 (5)	3 (8)	< 0.333
<b>Licenciatura</b>	2 (5)	1 (2)	< 0.333
<b>Historia médica – no. (%)</b>			
<b>Diabetes mellitus</b>	12 (33)	18 (54)	< 0.151
<b>EPOC</b>	10 (27)	10 (27)	< 0.795
<b>Tabaquismo</b>	14 (38)	11 (30)	< 0.458
<b>Etilismo</b>	13 (36)	8 (22)	< 0.293
<b>Neuroafección</b>	6 (16)	3 (8)	< 0.285
<b>HAS</b>	6 (16)	13 (36)	< 0.061
<b>Insuficiencia cardiaca</b>	2 (5)	5 (13)	< 0.233
<b>Filtrado glomerular &lt; 30 ml</b>	5 (13)	5 (13)	= 1
<b>Insuficiencia hepática</b>	2 (5)	1 (2)	< 0.555
<b>IMC &gt; 35</b>	1 (2)	1 (2)	= 1

El uso de t de student para estimar la diferencia entre las medias para la edad, CURB 65 basal, PSI basal entre los grupos 1 y 2 no mostraron significancia estadística (Tabla 2).

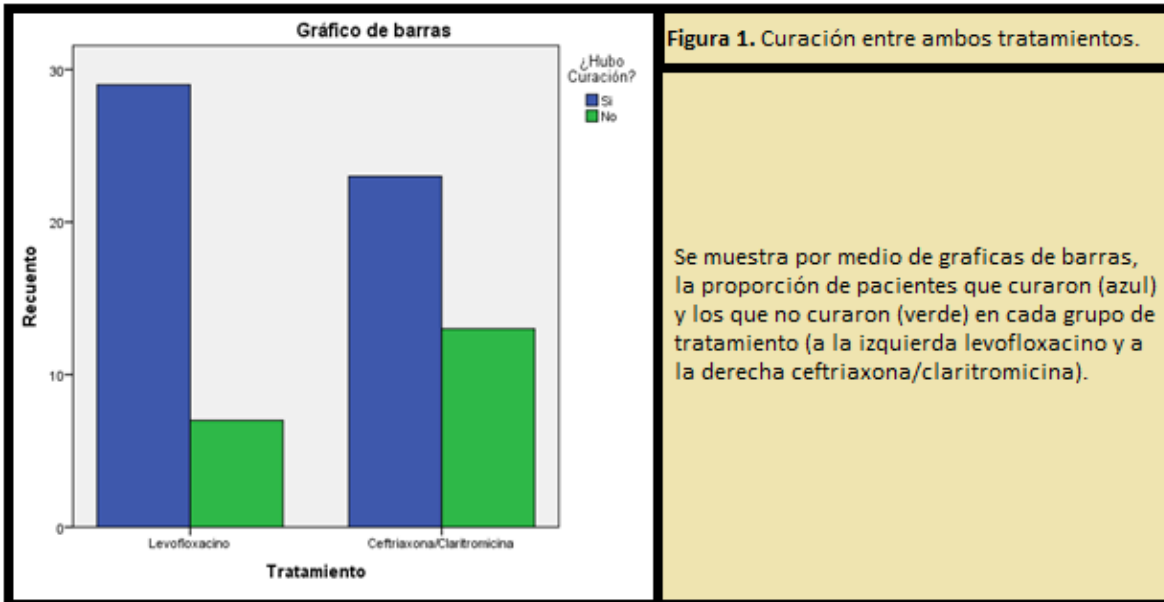
Dentro de las características de la enfermedad (Tabla 2), la media basal del recuento leucocitario fue de 14.75 para el grupo 1 y 14.8 para el grupo 2, por medio de t de Student no se encuentra diferencia con significancia estadística ( $p < 0.97$ ). Así mismo las medias para la temperatura entre ambos grupos fueron de 37.3 y 37.5, tampoco mostrando diferencia con significancia estadística ( $p < 0.327$ ). Todos los pacientes requirieron el uso de oxígeno suplementario, ya sea para alivio de la disnea, o para alcanzar una saturación arterial de oxígeno mayor de 90 %. Solo 6 pacientes requirieron un manejo invasivo inicial, con una distribución entre ambos grupos de 4 y 2, respectivamente. La localización más frecuente del foco neumónico para ambos grupos fue la región basal derecha.

Tabla 2. Características de la enfermedad			
Característica	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=36)	Valor de P
Temperatura – media	37.3	37.5	< .327
Leucocitos – media	14.75	14.8	< .974
Asistencia ventilatoria – no. (%)			
No invasiva	32 (88)	34 (94)	< 0.722
Invasiva	4 (11)	2 (5)	< 0.722
Localización de foco neumónico – no. (%)			
Basal bilateral	0 (0)	4 (11)	< 0.274
Basal derecho	25 (69)	19 (52)	< 0.274
Basal izquierdo	4 (11)	3 (8)	< 0.274
Focos múltiples	4 (11)	5 (13)	< 0.274
Parahiliar derecho	3 (8)	3 (8)	< 0.274
Parahiliar izquierdo	0 (0)	1 (2)	< 0.274
Reticular	0 (0)	1 (2)	< 0.274
Cultivo	10 (27)	10 (27)	< 0.274
CURB 65			
Rango	1-5	1-5	
Media	2.42	2.36	< .334
PSI			
Rango	3-5	3-5	
Media	3.83	3.72	< .682

Como parte del objetivo primario (Tabla 3), se encuentra diferencia numérica para la curación a favor de levofloxacin (para el grupo 2 29 pacientes (80 %), y para el grupo 1 23 pacientes (63 %)), pero no se muestra significancia estadística [ $p < 0.114$ ; IC 95 % 1.26 (0.94-1.69)], corroborando la hipótesis nula, no habiendo diferencia para la curación entre ambos tratamientos (Figura 1).

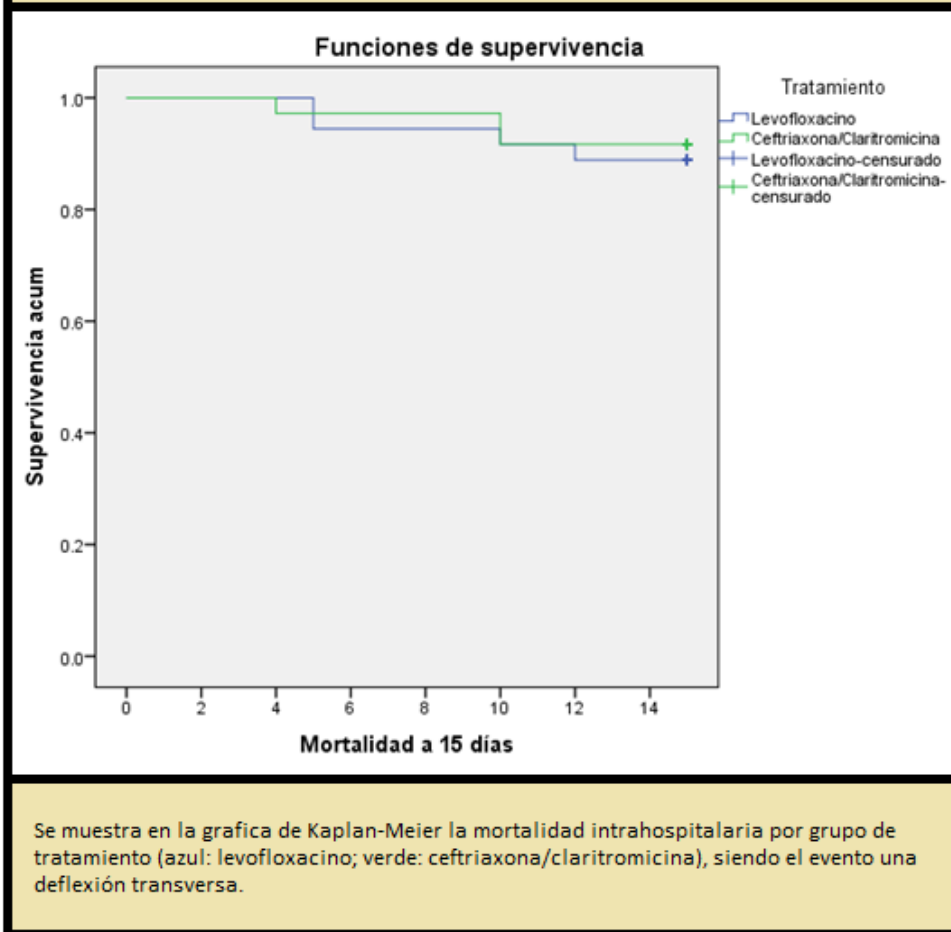
Tabla 3. Respuesta al tratamiento				
Característica	Grupo 1 (n=36)	Grupo 2 (n=36)	HR (95 % IC)	Valor de P
Curación – no. (%)	23 (63)	29 (80)	1.26 (.94-1.69)	< .114
<b>Leucocitos</b>				
General - media	12.00	10.69		< .396
Curación – media	8.4	8.5		< .904
<b>Temperatura</b>				
General - media	36.6	36.5		< .564
Curación – media	36.26	36.22		< .657
Disminución en la cantidad y características de la expectoración	25	29	1.16 (.88-1.51)	< .276
Disminución de la tos	25	29	1.16 (.88-1.51)	< .276
Progresión de la asistencia ventilatoria	24	28	1.16 (.88-1.51)	< .276
<b>Patrón radiológico</b>				
Deterioro	14	6	.42 (.18-.99)	< .035
<b>Tiempo al egreso hospitalario</b>				
General - media	8.9	8.0		< .248
Curación – media	8.4	8.5		< .879
No curación – media	12.6	9.4		< .096
Defunción – no. (%)	3 (8)	4 (11)	1.33 (.32-5.53)	< .691
<b>CURB 65 para la curación</b>				
General – media	2.42	2.36		< .747
Curación – media	2.30	2.38		< .710
<b>PSI para la curación</b>				
General – media	3.83	3.72		< .536
Curación – media	3.78	3.79		< .962
Requerimiento de AVM en fracaso al tratamiento – no. (%)	5 (13)	3 (8)	1.11 (.37-3.33)	< .848





Dentro de los objetivos secundarios, se muestra la muerte de 4 pacientes para el grupo 2, uno de ellos no siendo relacionada al foco neumónico (falla cardiaca, posterior a haber logrado la curación), y 3 pacientes para el grupo 1, sin diferencia estadística significativa [ $p < 0.691$ ; IC 95 %, 1.33 (0.32-5.53)], demostrándose por medio de la grafica de Kaplan y Meier (Figura 2).

Figura 2. Mortalidad introhospitalaria (Grafica de Kaplan-Meier).



Las comorbilidades más frecuentemente encontradas en la serie fueron: diabetes (30), EPOC (20), patologías neurológicas que condicionan el inadecuado manejo de secreciones, favorecen la respiración oral, o ambas (9, dentro de las cuales la más común fueron secuelas de EVC y TCE), filtrado glomerular < 30 ml/kg/min (10). Las toxicomanías más frecuente encontradas fueron el tabaquismo (25) y etilismo (21). El análisis para identificar factores de riesgo para el fracaso al tratamiento antibiótico en general, muestra solo a las neuroafecciones como factor de riesgo con para la no curación alcanzando significancia estadística (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Comorbilidades y respuesta al tratamiento</b>				
<b>Característica</b>	<b>No curación</b>	<b>Curación</b>	<b>HR (95 % IC)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Diabetes – no. (%)</b>				
<b>Presente (n=30)</b>	6	24	0.6 (.26-1.38)	< .213
<b>Ausente (n=42)</b>	14	28	1.26 (.90-1.58)	< .213
<b>EPOC</b>				
<b>Presente (n=20)</b>	6	14	1.11 (.49-2.49)	< .794
<b>Ausente (n=52)</b>	14	38	.958 (.68-1.33)	< .794
<b>Tabaquismo</b>				
<b>Presente (n=25)</b>	6	19	0.80 (.35-1.83)	< .602
<b>Ausente (n=47)</b>	14	33	1.08 (.81-1.44)	< .602
<b>Etilismo</b>				
<b>Presente (n=21)</b>	8	13	1.61 (.77-3.38)	< .210
<b>Ausente (n=51)</b>	12	39	0.81 (.56-1.17)	< .210
<b>Neuroafección</b>				
<b>Presente (n=8)</b>	5	3	2.66 (1.33-5.34)	< .02
<b>Ausente (n=64)</b>	15	49	0.49 (.19-1.21)	< .02
<b>Filtrado glomerular &lt; 30 ml/kg/min</b>				
<b>Presente (n=10)</b>	2	8	0.68 (.18-2.52)	< .554
<b>Ausente (n=62)</b>	18	44	1.12 (.79-1.59)	< .554

Quando se estratifico a los pacientes por grupo de tratamiento para identificar su relación con el fracaso al tratamiento se encontró al etilismo como factor de riesgo para fracaso al tratamiento en el grupo de Levofloxacino, esto con significancia estadística y corroborado por los intervalos de confianza, no así en el grupo de ceftriaxona/claritromicina (Tabla 5). Tampoco se encontró diferencia entre los días de estancia hospitalaria entre ambos grupos de tratamiento.

Con respecto a la obtención de los cultivos, fue posible su obtención en 20 pacientes, en donde la distribución por grupos fue de la siguiente manera: Ceftriaxona/claritromicina: 2 sin desarrollo, 1 contaminación de la muestra, 1 A. baumannii, 6 biota normal. Levofloxacino: 6 sin desarrollo, 2 biota normal, 1 Staphilococcus aureus, 1 E. coli.

**Tabla 5. Comorbilidades y respuesta por grupo de tratamiento**

Característica	No curación	Curación	HR (95 % IC)	Valor de P
<b>Diabetes – no.</b>				
Grupo 2 (n=17)	3	14	.765 (.18-3.18)	< .713
Grupo 1 (n=13)	3	10	1.07 (.73-1.55)	< .713
<b>EPOC – no.</b>				
Grupo 2 (n=13)	2	11	.26 (.65-1.12)	< .052
Grupo 1 (n=7)	4	3	1.97 (.81-4.79)	< .052
<b>Tabaquismo – no.</b>				
Grupo 2 (n=14)	2	12	.39 (.08-1.76)	< .199
Grupo 1 (n=11)	4	7	1.34 (.82-2.21)	< .199
<b>Etilismo – no.</b>				
Grupo 2 (n=10)	1	9	.157 (0.02-1.06)	< .01
Grupo 1 (n=11)	7	4	2.47 (1.10-5.55)	< .01
<b>Neuroafección – no.</b>				
Grupo 2 (n=4)	2	2	.66 (.21-2.06)	< .46
Grupo 1 (n=4)	3	1	2.00 (.28-14.19)	< .46
<b>Filtrado glomerular &lt; 30 ml/kg/min</b>				
Grupo 2 (n=7)	1	6	.42 (.38-4.81)	< .49
Grupo 1 (n=3)	1	2	1.28 (.54-3.02)	< .49

## **DISCUSIÓN.**

Los resultados de este estudio en base a los datos numéricos y por la figura 1 sugieren que Levofloxacino es superior a la combinación de ceftriaxona más claritromicina para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad que requiere hospitalización. No obstante, tanto en el estudio CAPITAL publicado en 2005 por la revista "International Journal of Antimicrobial Agents", como en nuestra serie, esta aparente ventaja no se muestra significancia estadística pese a la aleatorización equilibrada en cuanto a los factores demográficos o comorbilidades que pudieran modificar la respuesta al tratamiento.

De primera instancia se pensaba encontrar como factor de riesgo para la no curación a la diabetes mellitus, por su prevalencia y por su capacidad para deteriorar la acción leucocitaria, o al EPOC por la inflamación crónica en la vía aérea, no obstante, dentro del análisis para identificar factores de riesgo que pudieran condicionar fracasos en general a cualquier tratamiento antibiótico, notamos que los únicos presente con significancia estadística, fueron aquellas afecciones neurológicas que condicionan una alteración de la mecánica ventilatoria o del manejo de las secreciones, tales como secuelas de la enfermedad vascular cerebral, del traumatismo craneoencefálico, y la parálisis cerebral infantil en el adulto, y para la estratificación entre nuestros dos grupos de esquemas antibióticos, el etilismo se muestra como factor de riesgo significativo para el fracaso en el grupo de Levofloxacino.

El estudio no muestra ventaja significativa en cuanto a los días de estancia hospitalaria para los pacientes que curaron, pero si encontramos que posterior al fracaso la estancia mínima era de al menos once días. Como parte de los hallazgos del estudio, se muestra que hubo más pacientes que presentaron un deterioro radiológico al cuarto día, con respecto a su imagen basal, en el grupo de ceftriaxona/claritromicina y esto con significancia estadística. No obstante esto no parece correlacionar clínicamente, lo cual podría ser motivo para la realización posterior de un estudio de concordancia con este fin. Parece tampoco encontrarse relación entre el índice para evaluación de la gravedad de neumonía (CURB 65 o PSI) basal del paciente y la respuesta a tratamiento.

Con respecto al punto de los cultivos, consideramos como lamentable el no poder mostrar un análisis microbiológico, puesto que no se pudo recabar cultivos en todos los pacientes, algunos por problemas para la expectoración, otros por dificultades técnicas en el laboratorio de microbiología, y otros más por la negativización del mismo relacionado al tiempo de la obtención de la muestra de esputo.

Quizá la mayor ventaja que se encuentra en optar como esquema antibiótico inicial por Levofloxacino son los costos promedio del tratamiento oral.

## **CONCLUSIÓN.**

Bajo el análisis de los resultados, el estudio no demostró diferencia estadísticamente significativa a favor de un tratamiento para obtener la curación de procesos neumónicos adquiridos en la comunidad con requerimiento hospitalario en dos unidades hospitalarias del Departamento de salud del Distrito Federal. No se evidencia diferencia entre los días de estancia intrahospitalaria, en un mayor descenso leucocitario o de la temperatura. Se encuentra como factor de riesgo al tratamiento antibiótico en general a las enfermedades neurológicas que imposibilitan una optima mecánica ventilatoria, el manejo adecuado de secreciones o ambas, y cuando se estratifica por los dos grupos de tratamiento, el etilismo resulta ser factor de riesgo para fracaso al tratamiento en el grupo de Levofloxacino. La mortalidad entre ambos grupos se muestra sin diferencia estadística.

## REFERENCIAS.

1. "Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections", ERS Task Force in Collaboration with ESCMID. *Eur Respir J* 2005; 26:1138-1180.
2. "Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia". Tom Van der Poll, Steven M Opal. *Lancet* 2009; 374:1543-56.
3. "A Multicenter, Randomized Study Comparing the Efficacy and Safety of Intravenous and/or Cefuroxime Axetil in Treatment of Adults with Community-Acquired Pneumonia". Thomas M. File, Jr. et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sept. 1997, p. 1965-1972.
4. "Levofloxacin versus ceftriaxone plus clarithromycin in the treatment of adults with community-acquired pneumonia requiring hospitalization". *International Journal of Antimicrobial Agents* 25 (2005) 75–83
5. "Treatment Failure Rates and Health Care Utilization and Costs Among Patients with Community-Acquired Pneumonia Treated with Levofloxacin or Macrolides in an Outpatient Setting: A Retrospective Claims Database Analysis". Xin Ye, PhD et al.. *Clinical Therapeutics*/Volume 30, Number 2, 2008.
6. A Controlled Trial of a Critical Pathway for Treatment of Community-Acquired Pneumonia.



7. "Levofloxacin 750 mg for 5 days for the treatment of hospitalized Fine Risk Class III/IV community-acquired pneumonia patients". Andrew F. Shorr, et. al. *Respiratory Medicine*. 2006: 100, 2129-2136.
8. "Nonresolving Pneumonia", Cheryl M. Weyers, MD, Kenneth V. Leeper, MD. *Clin Chest Med* 26 (2005) 143-158.
9. Community-acquired pneumonia: new management strategies for evolving pathogens and antimicrobial susceptibilities
10. "A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Retrospective Comparison of 5- and 10-Day Regimens of Levofloxacin in a Subgroup of Patients Aged >65 Years with Community-Acquired Pneumonia". Andrew E Short', MD, MPH et al. (*Clin Ther*. 2005;27:1251-1259) Copyright © 2005 Excerpta Medica, Inc.
11. FileTMJr, TanJS. International guidelines for the treatment of community acquired pneumonia in adults: The role of macrolides. *Drugs*. 2003;63: 181-205.
12. Reinert RR, Hoban DJ, Felmingham D, Pluim J. World surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* during 1999/2000. *Abstr Intersd Conf Antimicrob Agents Chemother*. 2001 ; 41 :Abstract C2-692.
13. Klugman KP, LonksJR. Hidden epidemic of macrolide-resistant pneumococci. *Emerg Infect Dis*. 2005;11 : 802-807.

14. Safety and efficacy of intravenous tigecycline in treatment of community-acquired pneumonia: results from a double-blind randomized phase 3 comparison study with levofloxacin. Carlos Bergallo MD, et al. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 63 (2009) 52–61.
15. A Multicenter, Open-Label, Randomized Comparison of Levofloxacin and Azithromycin Plus Ceftriaxone in Hospitalized Adults with Moderate to Severe Community-Acquired Pneumonia. *Elliott Frank, MD, et al. CLINICAL THERAPEUTICS* VOL. 24, NO. 8, 2002.
16. “A Controlled, Double-Blind, Multicenter Study Comparing Clarithromycin Extended-Release Tablets and Levofloxacin Tablets in the Treatment of Community-Acquired Pneumonia”. Mark H. Gotfried, MD,, et al. *CLINICAL THERAPEUTICS*®/VOL. 24, NO. 5, 2002.
17. “AZITHROMYCIN PLUS CEFTRIAXONE VERSUS LEVOFLOXACIN IN THE TREATMENT OF HOSPITALIZED PATIENTS WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN SPAIN.A COST-MINIMIZATION ANALYSIS”. Barberá J, Martí B, García M, Escudero López-Cepero E. *Value in Health, Volume 10, Issue 6, November-December 2007, Page A444.*
18. “A cost – minimization analysis comparing moxifloxacin versus levofloxacin and ceftriaxone for the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: results from The MOTIVTRIAL”. AC Lloyd, AJ Hoi man. *Value in Health, Volume 10, Issue 6, November-December 2007, Page A307.*

19. "Prospective evaluation of the treatment end outcome of community-acquired pneumonia according to the Pneumonia Severity Index in VHA hospitals".  
Liya Davydov, et al. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, Volume 54, Issue 4, April 2006, Pages 267-275