

LEVOFLOXACINO, FLUORQUINOLONA DE TERCERA GENERACIÓN

Juste Díez de Pinos, J. L., *Doctor en Farmacia. Residente III de Farmacia Hospitalaria;* **Adrover Rigó, M.,** *Residente III de Farmacia Hospitalaria;* **Ribas Sala, J.,** *Doctor en Farmacia, Consultor Senior, Jefe de Servicio de Farmacia.*

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona.

Palabras clave:

Fluorquinolonas. Grampositivos. Levofloxacin.

Resumen:

El levofloxacin es una fluorquinolona de tercera generación comercializada en España durante el año 1998. Las características que la diferencian de las fluorquinolonas clásicas son un aumento del espectro antibacteriano frente a bacilos grampositivos con una ligera disminución de la actividad frente a bacilos gramnegativos. La forma farmacéutica oral presenta una alta biodisponibilidad, lo que permite un paso rápido de la vía endovenosa a la oral. No presenta reacciones adversas graves a diferencia del trovafloxacin y grepafloxacin ya retiradas del mercado. Levofloxacin no ha demostrado mayor eficacia en sus indicaciones que otros tratamientos ya existentes, por lo que no es de elección en ningún caso. Conviene guardarlo como antibiótico de reserva para evitar que aparezcan resistencias y usarlo de segunda elección en el caso de microorganismos resistentes o con hipersensibilidad a otros medicamentos.

LEVOFLOXACIN: A THIRD GENERATION FLUORQUINOLONE

Key words:

Fluorquinolonas. Grampositive. Levofloxacin.

Summary:

Levofloxacin is a third-generation fluorquinolone, commercially produced in Spain in 1998. The cha-

acteristics that differentiate levofloxacin from classical fluorquinolones are increased antibacterial spectrum against grampositive bacilli and slightly decreased activity against gramnegative bacilli. Due to the rapid absorption of the oral preparation, intravenous administration can be quickly substituted by oral administration. Unlike trovafloxacin and grepafloxacin, which have been withdrawn from the market, it produces no serious adverse effects. The efficacy of levofloxacin for the clinical entities for which it is indicated has not been demonstrated to be greater than that of other drugs and consequently it is not a first-line drug. It should be kept as a reserve antibiotic to prevent the appearance of resistance and should be the second choice when resistant microorganisms or hypersensitivity to other drugs are present.

Farm Hosp 2000;24(5):288-295

INTRODUCCIÓN

Desde el desarrollo de la primera quinolona, el ácido nalidíxico a principios de los años sesenta se han ido desarrollando numerosos análogos con el fin de mejorar las propiedades farmacocinéticas y antimicrobianas de este grupo de antibióticos. En la década de los años ochenta se introdujo un átomo de flúor en la posición 6 del grupo quinolona, obteniéndose así las fluorquinolonas, las cuales poseen una mayor potencia y espectro antimicrobiano. Posteriormente se introdujeron otra serie de cambios estructurales en la molécula que han ido mejorando sus condiciones farmacocinéticas, así como aumentando el espectro contra grampositivos.

En la actualidad existen cuatro generaciones de quinolonas que se clasifican según su espectro: la primera incluye aquellas quinolonas que son activas frente a enterobacterias de localización urinaria, la segunda abarca

Correspondencia: José Luis Juste Díez de Pinos. Servicio de Farmacia. Hospital Clínic de Barcelona. Villarroel, 170. 08036 Barcelona. E-mail: jljuste@clinic.ub.es

Fecha de recepción: 16-2-00

un espectro que incluye a bacilos gramnegativos presentes en numerosos tejidos del organismo, la tercera amplía su espectro a cocos grampositivos y la cuarta incluye también a microorganismos anaerobios. Se han incluido dentro del concepto de nuevas quinolonas las de tercera y cuarta generación, de las cuales han sido comercializadas durante 1998 en España grepafloxacin, levofloxacin y trovafloxacin.

Tanto el trovafloxacin como el grepafloxacin han sido retiradas del mercado a los pocos meses de su comercialización debido a que se han relacionado con el riesgo de producción de hepatitis fulminante y por la aparición de reacciones adversas cardiovasculares ocasionalmente graves, respectivamente. En ambos casos existen otras alternativas terapéuticas, por lo que se juzgó que el balance de beneficio-riesgo de trovafloxacin y grepafloxacin era desfavorable.

En el presente artículo comentaremos las propiedades del levofloxacin.

CLASIFICACIÓN DE LAS QUINOLONAS

En la actualidad existen cuatro generaciones de quinolonas que se clasifican según su espectro antimicrobiano y lugar de acción tal y como aparece reflejado en la tabla 1 (1).

No obstante, en muchos casos podría ser discutible el grupo de pertenencia de alguno de estos antimicrobianos, ya que no existe una frontera clara que pueda separar una generación de la otra.

RELACIÓN ESTRUCTURA QUÍMICA-ACTIVIDAD DE LAS FLUORQUINOLONAS

La estructura común a todas las fluorquinolonas aparece en la figura 1. Dentro de este núcleo se han de respetar algunos sustituyentes con el fin de mantener la actividad de la quinolona (2): en la posición 2 un H le confiere la actividad óptima ya que cualquier sustituyente más largo puede crear un impedimento estérico con las posiciones adyacentes 3 y 4, las cuales deben ser un grupo carboxílico y una cetona con afinidad por las bases nitrogenadas del ADN (2). El sustituyente en posición 6 ha de ser pequeño y un átomo de flúor es óp-

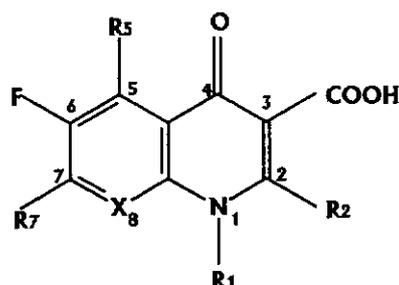


Figura 1.—Estructura química de las fluorquinolonas.

timo ya que presenta una potencia entre 5 y 100 veces mayor que cualquier otro sustituyente halógeno (2).

Las otras cuatro posiciones del núcleo de la quinolona pueden tener un amplio rango de sustituyentes diferentes que condicionarán las propiedades farmacocinéticas y el espectro bacteriano de cada molécula (2).

Los sustituyentes en posición 1 tienen efecto sobre la farmacocinética y también ejercen un control sobre la potencia global de la fluorquinolona. Por ejemplo, el o,p-difluorofenilo (trovafloxacin, temafloxacin) aumenta la actividad frente a grampositivos (3) y anaerobios (2) en comparación con un ciclopropilo (ciprofloxacino, grepafloxacin) que, sin embargo, presenta una mayor actividad frente a gramnegativos (2). El o,p-difluorofenilo también aumenta la semivida plasmática de las moléculas cuyo sustituyente en la posición 8 es un nitrógeno (3).

Determinados sustituyentes en la posición 5, un grupo amino (esparfloxacino) o metilo (grepafloxacin) (3), aumentan la actividad contra grampositivos de la molécula.

Los sustituyentes en la posición 7 tienen influencia sobre la actividad y la farmacocinética de la molécula, siendo los heterociclos de 5-6 carbonos que contienen algún nitrógeno los que dan la mayor actividad a la molécula (2). Las quinolonas que contienen una aminopiperrolidina (tosufloxacino, clinafloxacino) parece que presentan una mayor actividad frente a grampositivos, mientras que los que tienen una piperazina presentan una mayor actividad frente a gramnegativos (3). En el caso de el trovafloxacin el sustituyente es una ciclopropilpiperrolidina, el cual le otorga una alta actividad frente a grampositivos (4).

Tabla 1. Clasificación de las quinolonas

Quinolona	Espectro
Primera generación	Ácido nalidíxico, ácido oxonílico, ácido pipemídico, cinoxacin, rosoxacino.
Segunda generación	Norfloxacino, ciprofloxacino, ofloxacino, enoxacin, pefloxacino.
Tercera generación	Grepafloxacino, lomefloxacino, esparfloxacino, lomefloxacino.
Cuarta generación	Trovafloxacino, clinofloxacino, moxifloxacino, tosufloxacino.

Los sustituyentes en posición 8 determinan numerosas mejoras en la farmacocinética y actividad de la quinolona. Sustituyentes como CF (lomefloxacin), CCl (clinafloxacin, esparfloxacin) o COMet aumentan la actividad frente a anaerobios (2). En el caso de las moléculas con un sustituyente ciclopropilpirrolidina en posición 7 y un N en posición 8, tanto si tenían un ciclopropil como un o,p-difluorofenilo en posición 1, aumentaron la semivida, $C_{m\acute{a}x}$ y AUC respecto a las moléculas con un CH en posición 8 (3).

También se ha podido determinar en algunos casos la relación entre la estructura química y algunas reacciones adversas. Por ejemplo, en cuanto a los efectos adversos de tipo neurológico, muy frecuentes entre las quinolonas (5), ciprofloxacino y norfloxacino al tener en posición 7 una piperazina, hace que la molécula presente una alta afinidad por el complejo proteico GABA, con lo que el neurotransmisor inhibidor GABA no se puede unir a su receptor y por tanto se produce una estimulación del sistema nervioso central. Otras moléculas como levofloxacin y ofloxacino tienen en posición 7 una N-metilpiperazina, con lo que presentan por el complejo GABA menor afinidad y por tanto la estimulación central es menor (3).

Todas las fluorquinolonas pueden producir fototoxicidad, pero aquellas que en su posición 8 presentan un halógeno (flúor o cloro) tienen mayor capacidad de producir reacciones fototóxicas (6). Moléculas como el ciprofloxacino, con un hidrógeno en posición 8, producen fototoxicidad a unas dosis superiores a 300 mg/kg, mientras que moléculas como la esparfloxacin, con un flúor en 8, la dosis que produce fototoxicidad es de 18 mg/kg (3).

La capacidad que tienen las fluorquinolonas para inhibir el CYP1A2 parece estar relacionada con el sustituyente de la posición 7 (7). En este caso es la piperazina la que tiene mayor capacidad para inhibir esta enzima y por tanto aumentar los niveles de cualquier fármaco que se metaboliza por esta vía.

Hasta la fecha no se ha encontrado el grupo químico del trovafloxacin que se relaciona en la producción de la hepatitis fulminante.

En la figura 2 aparece la estructura química del levofloxacin, única fluorquinolona de tercera generación comercializada en España en la actualidad.

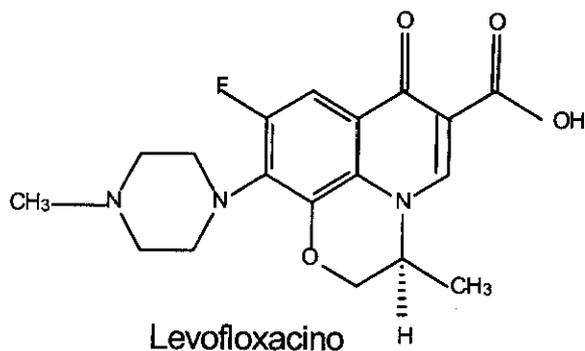


Figura 2.—Estructura química de levofloxacin.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las fluorquinolonas actúan inhibiendo las topoisomerasas de tipo II (ADN-girasa y topoisomerasa IV) que intervienen en la síntesis de ADN bacteriano (8). Las topoisomerasas de tipo II tienen cuatro subunidades, dos subunidades α y dos β . Las subunidades α producen escisiones espaciadas en el ADN (9) con el fin de que pueda entrar la helicasa en la doble hélice y separar las hebras de ADN. A continuación se produce la replicación del ADN mediante la acción de las polimerasas y posteriormente las dos subunidades β producen el hiperenrollamiento negativo del ADN (9). Por último, vuelven a intervenir las subunidades α cerrando las escisiones producidas al principio de la replicación (9).

Las fluorquinolonas, tras atravesar la membrana externa de bacterias gramnegativas a través de las porinas y la pared bacteriana y la membrana plasmática de grampositivas y negativas, llegan al citoplasma bacteriano y estimulan la unión del ADN a la topoisomerasa (10). A continuación se unen al complejo binario reversible ADN-topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa mucho más estable (11-13). Esto significa una inhibición de la replicación del ADN bacteriano y una activación de la respuesta SOS de la bacteria que tiende a desorganizar el ADN. El conjunto de todas estas acciones conduce a la muerte bacteriana.

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA

Se han descrito una serie de mecanismos de resistencia que han desarrollado los microorganismos frente a las quinolonas. Hasta la fecha no han aparecido resistencias frente a ninguna de las nuevas fluorquinolonas, aunque se piensa que si éstas surgieran sería por los mismos mecanismos que las desarrolladas contra las quinolonas de primera y segunda generación. Estos mecanismos se describen a continuación:

- Resistencia mediante mutación cromosómica del gen *gyr A* que codifica las subunidades α de la ADN-girasa (una topoisomerasa II) originando un enzima que presenta menor afinidad por las quinolonas (14, 15).
- Resistencia mediante mutación cromosómica del gen *nal B* que codifica las porinas de la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Esto conduce a la síntesis de una membrana externa con menor número de porinas, lo que dificulta la penetración de la quinolona en la bacteria (16).
- Resistencia mediante un plásmido conjugativo que origina bacterias deficientes en porinas de la membrana externa, lo que dificultaría la entrada del antibiótico en la bacteria. Este plásmido confiere resistencia a numerosos grupos de antibióticos (17).

Tabla 2. Nuevas quinolonas comercializadas en España en la actualidad

Nombre comercial	Presentación	VVP (pesetas)
Levofloxacinó	Tavanic®	
	500 mg 10 comp recubiertos	7.296
	-0,5% i.v. frasco 100 ml	9.382

ESPECTRO ANTIBACTERIANO

Levofloxacinó, la única nueva fluorquinolona comercializada en España (tabla 2) tras la retirada del trovafloxacinó y grepafloxacinó, presenta un espectro antimicrobiano más amplio frente a bacterias grampositivas que las fluorquinolonas de primera y segunda generación sin que haya disminuido de manera sensible su actividad frente a bacterias gramnegativas (1).

La actividad *in vitro* de el levofloxacinó aparece reflejada en la tabla 3.

Levofloxacinó presenta una alta actividad frente a *Streptococcus pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae* y del grupo *viridans* y una actividad moderada frente a enterococos (18). Últimamente han surgido cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes a numerosos antibióticos, por lo que es necesaria la búsqueda de antibióticos que presenten actividad frente a este tipo de cepas. El levofloxacinó presenta una alta actividad frente a *Streptococcus pneumoniae* resistentes a penicilinas.

También es importante la actividad moderada del levofloxacinó frente a cepas de *Stafilococcus aureus* resistentes a metilicina (18), ya que es una alternativa frente al tratamiento de estas infecciones con vancomicina, considerando que ya han aparecido cepas resistentes también a este antibiótico.

La actividad de levofloxacinó frente a enterobacterias es alta, por lo que sería un antibiótico muy útil para el tratamiento de infecciones producidas por cepas productoras de β -lactamasas. Dichas β -lactamasas reducen la actividad *in vitro* de algunas cefalosporinas de tercera generación. No obstante, su actividad frente a estos microorganismos no supera la de las antiguas quinolonas, y en el caso de *Pseudomonas aeruginosa* la actividad del levofloxacinó es menor que la del ciprofloxacino (20).

El levofloxacinó también es activa frente a microorganismos respiratorios atípicos como *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, constituyendo una alternativa a los macrólidos (20).

El levofloxacinó presenta una escasa actividad frente a microorganismos anaerobios (21).

INDICACIONES DE LEVOFLOXACINO EN ESPAÑA

Las indicaciones aprobadas en España para levofloxacinó son las siguientes (22):

- Infecciones respiratorias: bronconeumonía y neumonía, bronquitis aguda, reagudización de bronquitis crónica.

Tabla 3. Espectro antibacteriano *in vitro* de levofloxacinó

Microorganismos sensibles

Grampositivos aerobios

- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus aureus* meti-S
- *Staphylococcus haemolyticus* meti-S
- *Staphylococcus saprophyticus*
- Estreptococos grupos C y G
- *Streptococcus agalactiae*
- *Streptococcus pneumoniae* peni-1/S/R
- *Streptococcus pyogenes*

Anaerobios

- *Bacteroides fragilis*
- *Clostridium perfringens*
- *Peptococcus*
- *Peptostreptococcus*

Gramnegativos aerobios

- *Acinetobacter baumannii*
- *Burkholderia cepacia*
- *Citrobacter freundii*
- *Eikenella corrodens*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Enterobacter agglomerans*
- *Enterobacter cloacae*
- *Escherichia coli*
- *Haemophilus influenzae* ampi-S/R
- *Haemophilus parainfluenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Moraxella catarrhalis* β +/ β -
- *Morganella morganii*
- *Pasteurella multocida*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*
- *Providenciaa rettgeri*
- *Providencia stuartii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia marcescens*

Atípicos

- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycoplasma pneumoniae*

Microorganismos de sensibilidad intermedia

Grampositivos aerobios

- *Staphylococcus aureus* meti-R
- *Staphylococcus haemolyticus* meti-R

Anaerobios

- *Bacteroides ovatus*
- *Bacteroides thetaiotaomicron*
- *Bacteroides vulgatus*
- *Clostridium difficile*

- Infecciones urinarias complicadas.
- Infecciones cutáneas y de tejidos blandos: úlceras infectadas, quemaduras infectadas.
- Infecciones otorrinolaringológicas: sinusitis aguda.
- Infecciones intraabdominales.

FARMACOCINÉTICA

La eficacia clínica de un antibiótico depende de su actividad antimicrobiana y de su perfil farmacocinético (23).

Levofloxacin se absorbe rápida y completamente tras su administración oral (biodisponibilidad aproximada del 100%) (25). Tras una dosis única por vía oral de 500 mg alcanza un pico sérico de 5,7 mg/l a las 1,3 horas de su administración (26). Presenta un alto volumen de distribución (25). Se excreta principalmente por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular activa, apareciendo en orina aproximadamente el 70% de la dosis a las veinticuatro horas de su administración (25).

En la tabla 4 figuran las principales constantes farmacocinéticas de levofloxacin.

POSOLOGÍA

Levofloxacin (22) adultos (oral y endovenoso): 250-500 mg/12-24 horas durante siete-catorce días.

- Sinusitis aguda: 500 mg/24 horas durante diez-catorce días.
- Exacerbación de bronquitis crónica: 250-500 mg/24 horas durante siete-diez días.
- Infecciones de tejidos blandos: 250-500 mg/12-24 horas durante siete-catorce días.
- Infecciones urinarias complicadas: 250 mg/24 horas durante siete-catorce días.

La posología del levofloxacin puede ser diferente en caso de insuficiencia renal o hepática.

Levofloxacin requiere un ajuste de dosis en el caso de insuficiencia renal. En infecciones respiratorias o cutáneas si el aclaramiento de creatinina está comprendido entre 20-49 ml/min se administra una dosis inicial de 500 mg seguidos de 250 mg/24 horas. Si está entre 10-19 ml/min o si el paciente está en hemodiálisis se administra una dosis inicial de 500 mg seguidos de 250 mg/48 horas. En el caso de infecciones urinarias, si el aclaramiento de creatinina está entre 10-19 ml/min, se admi-

nistra una dosis inicial de 250 mg seguidos de 250 mg/48 horas. No son necesarias modificaciones en la posología en el caso de insuficiencia hepática (26).

REACCIONES ADVERSAS

- *Tracto gastrointestinal.* Son muy frecuentes (> 10%). El levofloxacin (20) puede producir náuseas, vómitos y diarreas.
- *Reacciones dermatológicas y fototoxicidad.* El efecto fototóxico de las fluorquinolonas es dosis-dependiente y se ha observado con todos los antibióticos pertenecientes a dicho grupo. Este tipo de efecto se ha relacionado, sobre todo, con el sustituyente en posición 8 del heterociclo, siendo un halógeno el que tiene mayor potencial fototóxico (6). El levofloxacin no tiene un halógeno en esta posición, con lo que su efecto fototóxico es mínimo (20). Otro tipo de reacciones dermatológicas, bastante infrecuentes (0,1-1%), que puede producir el levofloxacin son: rash, prurito o eritema (20).
- *Neurológicas.* Mareos, insomnio, alteraciones del humor (1-10%) o incluso convulsiones, psicosis tóxicas y alucinaciones ($\leq 0,1\%$) son reacciones neurológicas que se han observado durante el tratamiento con quinolonas (5). Algunas quinolonas han demostrado un efecto GABA-antagónico *in vitro* dependiente del sustituyente en la posición 7 del heterociclo que podría producir un efecto estimulante en el sistema nervioso central (2, 5). El grupo piperazina libre (ciprofloxacino) parece tener mayor capacidad inhibitoria que el grupo N-metilpiperazina (levofloxacin) (20). Sin embargo, la unión al receptor GABA no es en ningún caso lo suficientemente fuerte para explicar las propiedades epileptogénicas (20).
- *Efectos cardiovasculares.* Las fluorquinolonas pueden producir hipotensión y taquicardia cuando se administran vía endovenosa, aunque no está claro si este efecto es directo o lo produce la liberación de histamina (28). Éste es el motivo de la retirada del mercado del grepafloxacin. En un estudio en conejos el grepafloxacin a una dosis de 30 mg/kg produjo arritmia transitoria en los cuatro animales, mientras que el ciprofloxacino sólo la produjo a dosis superiores a 300 mg/kg (29). En dos ensayos clínicos la taquicardia fue la ra-

Tabla 4. Farmacocinética de levofloxacin

	BD oral	T _{máx} (h)	C _{máx} (mg/l)	Unión a pp	Vd (l/kg)	Cl _h (l/h/kg)	Cl _r (l/h/kg)	t _{1/2} (h)
Levofloxacin	95%	1,3	2,8 (250 mg) 5,2 (500 mg)	30%	1,4	0,05	0,11	7

zón de que uno de 1.069 y dos de 1.406 pacientes abandonaran el estudio de grepafloxacin en un régimen de dosis múltiples de 400 ó 600 mg/24 horas (30).

- **Condrototoxicidad.** Los efectos tóxicos irreversibles que tienen las quinolonas sobre los cartílagos de animales inmaduros ha supuesto una importante restricción en el uso de estos fármacos, hasta el punto de que está contraindicado su uso en niños, adolescentes, lactantes y mujeres embarazadas (30). Este efecto parece ser debido a la capacidad que tienen todas las quinolonas de quelar el magnesio y otros iones divalentes y trivalentes (31). Se ha observado que la condrototoxicidad disminuye mucho si se administra junto a las quinolonas suplementos de magnesio.
- **Genotoxicidad.** Las quinolonas tienen también efecto sobre las topoisomerasas de los mamíferos. Se ha observado que la inhibición de la topoisomerasa II se correlaciona con la citotoxicidad (27).

INTERACCIONES

Las fluorquinolonas cuando se administran concomitantemente con antiácidos o cationes divalentes y trivalentes disminuye su absorción, por lo que se aconseja espaciar su administración de la ingesta de alimentos. Parece ser que el grupo carboxílico que poseen todas las quinolonas es el responsable de la quelación con cationes di y trivalentes (32). Sin embargo, el efecto de las comidas sobre la absorción del levofloxacin sólo prolonga el T_{\max} una hora y disminuye la C_{\max} en un 14% aproximadamente (26).

Muchas quinolonas tienen la capacidad de inhibir numerosas subfamilias del citocromo P_{450} , lo que conllevaría a un aumento de las concentraciones plasmáticas de fármacos se metabolizan por esta vía y, por tanto, un aumento de la toxicidad. Parece ser que el sustituyente en posición 7 juega un papel importante en este tipo de interacción, aunque también los sustituyentes de las posiciones 1 y 8 tienen este efecto (3).

Levofloxacin no parece producir ningún efecto inhibitorio sobre el sistema enzimático P_{450} (20).

EFICACIA COMPARATIVA DE LEVOFLOXACINO CON OTROS TRATAMIENTOS

Existen estudios sobre la eficacia comparativa de levofloxacin con otros antibióticos para sus indicaciones. Levofloxacin (500 mg/24 horas trece días) ha demostrado una eficacia semejante a la amoxicilina-clavulánico (500-125 mg/8 horas trece días) en el tratamiento de la sinusitis aguda (curados 88% frente a 87%) (33). Levofloxacin (500 mg/24 horas) fue más eficaz que la ceftriaxona (1-2 g/24 horas) o cefuroxima (500 mg/12 horas) en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad (curados: 98% frente a 90 y 85%) (34). Le-

vofloxacin (500 mg/24 horas siete días) tuvo una eficacia similar a cefuroxima (250 mg/12 horas diez días) y una eficacia mayor que el cefaclor a dosis de 250 mg/8 horas durante diez días en el tratamiento de la exacerbación aguda de la bronquitis crónica (35, 36). Levofloxacin (250 mg/24 horas) tuvo una eficacia similar a ciprofloxacino (500 mg/12 horas) en el tratamiento de infecciones urinarias (curados: 92% frente a 89%) y pielonefritis (curados: 93% frente a 95%) (37). Levofloxacin (500 mg/24 horas) ha demostrado una eficacia semejante a la amoxicilina-clavulánico (500-125 mg/8 horas) o ciprofloxacino en el tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos (curados: 98% frente a 94%) (38). El levofloxacin + metronidazol (500 mg/24 horas i.v. + 500 mg/8 horas i.v., pasando ambos a vía oral a las veinticuatro horas) ha demostrado una eficacia semejante a el ciprofloxacino + metronidazol (200 mg/12 horas i.v. + 500 mg/8 horas i.v., pasando ambos a vía oral a las veinticuatro horas, el ciprofloxacino a 500 mg/12 horas y el metronidazol a 500 mg/8 horas) en el tratamiento de las infecciones intraabdominales, curándose el 93% de los que recibieron levofloxacin frente al 91% de los que recibieron ciprofloxacino (38).

DISCUSIÓN

Levofloxacin presenta diferencias en el espectro antimicrobiano respecto a las fluorquinolonas clásicas. Una de estas diferencias sería que dentro de su espectro de actividad antimicrobiana se incluyen numerosas bacterias grampositivas que el espectro de las quinolonas clásicas no cubre. Sin embargo, una desventaja frente a las quinolonas clásicas sería la ligera pérdida de actividad frente a infecciones por gramnegativos.

Levofloxacin también es menos activa frente a *Pseudomonas* que las quinolonas clásicas o cefalosporinas de tercera y cuarta generación, por lo que es preferible el tratamiento de estas infecciones con dichos antibióticos.

Levofloxacin presenta menor actividad frente a microorganismos anaerobios comparado con fluorquinolonas de cuarta generación como el trovafloxacin (retirado del mercado por producción de hepatitis fulminante) o moxifloxacin. Sin embargo, el levofloxacin sí está indicada en algunas infecciones intraabdominales por anaerobios. De todas formas existen otros antibióticos de administración oral como la clindamicina y el metronidazol que son mucho más activos frente a microorganismos anaerobios que cualquier fluorquinolona.

En cuanto a las características farmacocinéticas del levofloxacin, puede destacar una alta biodisponibilidad oral y una alta semivida biológica, lo que permite que pueda ser administrada vía oral en una sola toma al día en infecciones por gérmenes sensibles. Además permite un cambio rápido de la vía endovenosa a la vía oral incluso en el tratamiento de infecciones graves, lo que representaría también un menor tiempo de hospitalización del paciente.

Otra gran ventaja que posee levofloxacin es su alto volumen de distribución, lo que permite su uso en infecciones por microorganismos sensibles en los lugares más recónditos del organismo.

En cuanto a las reacciones adversas, levofloxacin produce escasa fototoxicidad y no da apenas trastornos neurológicos si se compara con otras fluorquinolonas, aunque sí da los mismos problemas de condrototoxicidad, lo que hace que también esté contraindicada en el embarazo, lactancia, infancia y adolescencia.

Si se comparan los costes de los diferentes tratamientos, levofloxacin por sus condiciones farmacocinéticas permite un paso más rápido de la vía endovenosa a la vía oral que, por ejemplo, en el tratamiento con cefalosporinas de tercera o cuarta generación de la neumonía nosocomial por gérmenes sensibles a ambos tipos de antibióticos, por lo que el tratamiento con levofloxacin resultaría más barato.

Sin embargo, en el tratamiento de otro tipo de infecciones que no requieran antibiótico endovenoso, como la neumonía extrahospitalaria por gérmenes sensibles a antibióticos convencionales, el tratamiento con levofloxacin resultaría más caro aunque igual de efectivo en la mayoría de los casos, por lo que no se debería considerar nunca como de primera elección.

Sí se abre un amplio campo en el caso del tratamiento de neumonías producidas por *S. pneumoniae* resistentes a ciprofloxacino, ceftriaxona, cefuroxima, eritromicina y penicilina, ya que en este caso el levofloxacin presenta una excelente actividad (39).

CONCLUSIONES

En la actualidad este antibiótico no ha demostrado mucha mayor eficacia en el tratamiento de las infecciones para las que está indicado que otros tratamientos ya existentes, por lo que no es de elección en ningún caso, aunque sí es más coste-efectivo en el tratamiento de neumonías nosocomiales por gérmenes sensibles debido a la posibilidad de un cambio más rápido a la vía oral. Conviene guardarlo como antibiótico de reserva con el fin de prevenir la aparición de resistencias y usarlo como tratamiento de segunda elección en el caso de microorganismos resistentes a otros tratamientos o de pacientes con hipersensibilidad al antibiótico de primera elección.

BIBLIOGRAFÍA

- Mensa J, Gatell JM, Jiménez de Anta JM, Prats G. Guía de terapéutica antimicrobiana, 9.^a ed. Barcelona: Masson, SA; 1999.
- Tillotson GS. Quinolones: structure-activity relationships and future predictions. *J Med Microbiol* 1996;44:320-4.
- Domagala JM. Structure-activity and structure-side-effect relationships for the quinolone antibacterials. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:685-706.
- Brightly KE, Gootz TD. The chemistry and biological profile of trovafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997;39(Supl B):1-14.
- Ball AP, Tillotson GS. Tolerability of fluorquinolones antibiotics: past, present and future. *Drug Safety* 1995;13:343-58.
- Sesnie JC, Heifetz CL, Joanides ET, Malta TE, Saphiro MA. Comparative phototoxicities of quinolones in a mouse phototolerance model. En: Proceedings of the 30 International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: American Society for Microbiology (Abstract 399), 1990.
- Janknegt R. Drug interactions with quinolones. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26(Supl. D):7-29.
- Hooper DC, Wolfson JS. Fluorquinolone antimicrobials agents. *N Engl J Med* 1991;324:384-94.
- Davis R, Bryson HM. Levofloxacin: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy. *Drugs* 1994;47:677-700.
- Marians KJ, Hiasa H. Mechanism of quinolone action. *J Biol Chem* 1997; 272:9401-9.
- Shen LL, Mitscher LA, Sharma PN. Mechanism of inhibition of DNA-gyrase by quinolone antibacterials: a cooperativity of drug binding to DNA. *Biochem* 1989;28:3886-94.
- Shen LL, Baranowski J, Pernet AG. Mechanism of inhibition of DNA-gyrase by quinolone antibacterials: specificity and cooperativity of drug binding to DNA. *Biochem* 1989; 28: 3879-85.
- Shen LL, Kohlbrenner WE, Weigl D. Mechanism of inhibition of DNA-gyrase by quinolone antibacterials: appearance of unique norfloxacin binding sites in enzyme DNA complexes. *J Biol Chem* 1989;264:2973-8.
- Wiedemann B, Heisig P. Mechanism of quinolone resistance. *Infection* 1994;22(Supl 2):73-9.
- Cullen ME, Wyke AW, Kuroda R, Fisher LM. Cloning and characterization of DNA-gyrase A gen from *E. coli* that confers clinical resistance to 4-quinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 1989;33:886-94.
- Masuda N, Sakagawa E, Ohya S. Outer membrane proteins responsible for multiple drug resistance in *P. aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39:645-9.
- Martínez L, Pascual A, Jacoby GA. Quinolone resistance from a transferable plasmid. *Lancet* 1998; 351:797-9.
- Eliopoulos GM, Wennerstein CB, Moellering RC Jr. Comparative *in vitro* activity of levofloxacin and ofloxacin against grampositive bacteria. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:35-41.
- Wiedemann B, Heisig P. Antibacterial activity of grepafloxacin. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40 (Supl A):19-25.
- Martin SJ, Meyer JM, Chuck SK, Jung R, Messiek CR, Pendland SL. Levofloxacin an sparfloxacin: new quinolone antibiotics. *Ann Pharmacoter* 1998;32:320-36.
- Borobio MV, Conejo MC, Ramírez E, Suárez AI, Perea EJ. Comparative activities of eight quinolones against members of the *Bacteroides fragilis* group. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1442-5.

22. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos); 2000.
23. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:143-60.
24. Efthymiopoulos C, Bramer SL, Maroli A. Pharmacokinetics of grepafloxacin after oral administration of single and repeat doses in healthy young males. *Clin Pharmacokinet* 1997;33(Supl 1):1-8.
25. Fish DN, Chow AT. Clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:101-19.
26. Prod Info Levaquin; 1996.
27. Stahlmann R, Schwabe R. Safety profile of grepafloxacin compared with other fluorquinolones. *J Antimicrob Chemother* 1997;40(Supl A):83-92.
28. Takayama S, Hirohashi M, Kato M, Shimada H. Toxicity of quinolone antimicrobial agents. *J Toxicol Environ Health* 1995;45:1-45.
29. Anon. Grepafloxacin Clinical Investigators' Brochure. Glaxo-Wellcome Research and Development, Greenford, UK; 1996.
30. Stahlmann R, Forster C, Van Sickle D. Quinolones in children: are concerns over arthropathy justified? *Drug Safety* 1993;9:397-403.
31. Vormann J, Forster C, Zippel U, Lozo E, Gunther T, Merker H. Effects of magnesium deficiency on magnesium and calcium content in bone and cartilage in developing rats in correlation to chondrotoxicity. *Calcif Tissue Int* 1997;61:230-8.
32. Kawai Y, Matsubayashi K, Hakusui H. Interaction of quinolones with metal cations in aqueous solution. *Chem Pharmaceut Bull* 1996;44:1425-30.
33. Aldelglass J, De Abate CA, Mc Elvaine P, Fowler CL. A comparison of levofloxacin and amoxicillin/clavulanate for the treatment of acute bacterial sinusitis in adults. *Clin Infect Dis* 1996;23:913.
34. File TM, Segreti J, Dunbar L. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of IV/oral levofloxacin vs ceftriaxone/cefuroxime axetil in the treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:1965-72.
35. De Abate AC, Rusell M, McElvaine P. Safety and efficacy of oral levofloxacin vs cefuroxime axetil in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Care* 1997;42:206-13.
36. Habib MP, Gentry LO, Rodríguez G. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of oral levofloxacin vs. cefaclor in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. Abstracts of the 36th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisiana. EE. UU.; 1996.
37. Richard GA, Childs S, Fowler CL. A comparison of levofloxacin and ciprofloxacin for the treatment of complicated urinary tract infections. Abstracts of the 36 Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New Orleans, Louisiana, EE. UU.; 1996.
38. Datos de archivo, Hoechst Marion Roussel; 1998.
39. Biedenbach DJ, Jones RN. The comparative antimicrobial activity of levofloxacin tested against 350 clinical isolates of streptococci. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1996;25:47-51.