

Original

Levofloxacin en pacientes ingresados en UCI. Factores que influyen en la elección de la dosis y en su uso en terapia combinada

F. Álvarez Lerma¹, M. Palomar², P. Olaechea³, C. León⁴, M. Sánchez⁵, B. Bermejo⁶
y Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Barcelona; ²Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona;

³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Galdakao, Vizcaya; ⁴Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de Valme, Sevilla;

⁵Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid);

⁶Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Virgen del Camino, Pamplona

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue identificar los factores que influyen en la elección de las distintas formas de prescripción de levofloxacin (monoterapia vs. tratamiento combinado, intervalo de 12 h vs. 24 h) y evaluar su influencia en la mortalidad en la UCI. Se trata de un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo. Se realiza análisis de regresión logística para identificar los factores asociados con la prescripción en terapia combinada y en la dosificación de 500 mg cada 12 h. Se incluye un análisis de regresión logística para identificar el impacto de las distintas formas de prescripción en la mortalidad en la UCI. Las dosis iniciales más frecuentes han sido 500 mg/24 h (48,5%) y 500 mg/12 h (48,3%). No se ha identificado ningún factor que influya en la elección de la dosis-día. El 49,7% de las indicaciones han sido en terapia combinada. Los factores que influyen en la elección de tratamiento combinado son: infección nosocomial extra-UCI (OR: 1,97; IC95%: 1,13-3,42), sepsis grave (OR: 2,56; IC95%: 1,66-3,94), "shock" séptico (OR: 6,22; IC95%: 3,54-10,9) y etiología conocida (OR: 1,99; IC95%: 1,34-2,95). La mortalidad ha sido del 21,4% y los factores asociados fueron "shock" séptico (OR: 3,09; IC95%: 1,38-6,91), fracaso terapéutico (OR: 23,4; IC95%: 12,3-44,6) y terapia combinada (OR: 2,36; IC95%: 1,21-4,59). Se concluye que ningún factor conocido influye en la elección de la dosis inicial de levofloxacin, mientras que se inicia en terapia combinada en los pacientes con etiología conocida, mayor respuesta sistémica e infecciones nosocomiales extra-UCI. La elección de terapia combinada se asocia con peor pronóstico.

Palabras clave: Levofloxacin - Pacientes críticos - UCI - Intervalo de administración - Terapia combinada - Factores pronóstico

Levofloxacin in patients in the ICU. Factors influencing the choice of dose and its use in combined therapy

SUMMARY

This study aimed to identify factors that influence the selection of different approaches to prescribing levofloxacin (e.g., monotherapy vs. combined therapy, 12-h vs. 24-h interval) and the effect on mortality in the ICU. An observational, prospective, multicenter study was conducted. A logistic regression analysis was performed to identify factors associated with the prescription of levofloxacin in combined therapy and at a dose of 500 mg every 12 hours. In addition, a logistic regression analysis was conducted to determine the impact of the different prescribing methods on mortality in the ICU. The most frequently administered initial dose was 500 mg/24 h (48.5%) and 500 mg/12 h (48.3%). No factors were found to influence the choice of daily dose. A total of 49.7% of levofloxacin prescriptions were in combined therapy. Factors influencing the decision to prescribe a combined regimen included diagnosis of extra-ICU nosocomial infection (OR: 1.97; 95% CI: 1.13-3.42); severe sepsis (OR: 2.56; 95% CI: 1.66-3.94); septic shock (OR: 6.22; 95% CI: 3.54-10.9); and identification of the causative pathogen (OR: 1.99; 95% CI: 1.34-2.95). The mortality rate was 21.4% and the related factors were septic shock (OR: 3.09; 95% CI: 1.38-6.91); treatment failure (OR: 23.4; 95% CI: 12.3-44.6); and combined therapy (OR: 2.36; 95% CI: 1.21-4.59). The selection of the initial dose of levofloxacin was not influenced by any factor, as long as the antibiotic was given in combined therapy in patients in whom the cause of the infection had been identified, in patients with greater systemic response, and in nosocomial infection outside the ICU. The selection of combined therapy was associated with a worse prognosis.

Key words: Levofloxacin - Critical ill patient - ICU - Daily dose - Combined therapy - Prognostic factors

INTRODUCCIÓN

El levofloxacino es una nueva fluoroquinolona, introducida en nuestro país en el año 2000. Sus características (mecanismo de acción, actividad *in vitro*, farmacocinética, farmacodinámica) (1, 2) y la efectividad y tolerabilidad demostradas en estudios preclínicos (3-8) permitieron su aprobación por las agencias evaluadoras de medicamentos para el tratamiento, por vía intravenosa, de la neumonía adquirida en la comunidad, las infecciones de piel y tejidos blandos, y las infecciones urinarias complicadas, incluyendo pielonefritis. Recientemente se ha propuesto en Estados Unidos la ampliación de las indicaciones iniciales con el tratamiento de infecciones nosocomiales producidas por patógenos sensibles a este antibiótico (9).

Desde su comercialización, el levofloxacino se ha utilizando en los Servicios de Medicina Intensiva (UCI) en situaciones clínicas muy diferentes, a pesar de no existir estudios ni ensayos clínicos aleatorizados en estos pacientes. Recientemente se ha realizado un estudio prospectivo, multicéntrico y observacional para conocer las indicaciones en que se utiliza en pacientes ingresados en UCI españolas (10). Los motivos para utilizar levofloxacino en los pacientes críticos son numerosos, aunque ha predominado el tratamiento de infecciones respiratorias adquiridas en la comunidad. En dicho estudio destaca la amplia variabilidad de la prescripción de levofloxacino, tanto en intervalos de administración (cada 12 horas o cada 24 horas) como en su asociación con otros antimicrobianos. Las razones de esta amplia variabilidad en el empleo de levofloxacino no son bien conocidas, por lo que en este trabajo analizamos los factores que influyen en la elección de cada una de las modalidades terapéuticas posibles a partir del análisis de la base de datos, que ha permitido conocer los motivos de prescripción de levofloxacino en este tipo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se trata de un estudio abierto, observacional y multicéntrico. Se han incluido los primeros 15 pacientes ingresados en UCI, tratados con levofloxacino, en monoterapia o en combinación con otros antibióticos, fuera cual fuera el motivo de su indicación. Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta 7-10 días después de finalizar el tratamiento con levofloxacino y se registró, en todos los casos, su estado vital al alta de la UCI.

Las distintas posibilidades de empleo de levofloxacino (monoterapia frente a tratamiento combinado, dosis inicial

de 500 mg cada 12 o 24 horas) no fueron protocolizadas y dependieron de los equipos médicos responsables de cada UCI.

En el momento de la inclusión se registraron, en un cuaderno de recogida de datos, los datos demográficos, los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos del paciente, la gravedad mediante el sistema APACHE II (11), la enfermedad de base, el tipo y las características de la infección, el motivo de la utilización, la dosis empleada, la forma de administración, si recibía otros antibióticos y los efectos adversos. Las definiciones de las variables incluidas en el cuaderno de recogida de datos han sido previamente publicadas (10). Los enfermos fueron clasificados, de acuerdo con la enfermedad de base, en coronarios, quirúrgicos, traumáticos o médicos. Los pacientes coronarios fueron aquellos cuyo motivo de ingreso fue un síndrome isquémico agudo, como angina o infarto de miocardio. Los pacientes traumáticos tenían como motivo de ingreso lesiones agudas producidas por un traumatismo. Se incluyeron como pacientes quirúrgicos los ingresados para control postoperatorio de una intervención programada. Los pacientes médicos eran aquellos cuyo motivo de ingreso no era ninguno de los anteriores, incluyendo los que ingresaron por complicaciones médicas no esperadas durante o después de una intervención quirúrgica. Las infecciones fueron clasificadas en comunitarias, nosocomiales adquiridas fuera de UCI y nosocomiales adquiridas en UCI.

Se definió como fracaso terapéutico la persistencia o empeoramiento de los signos y síntomas clínicos de la infección inicial, o la aparición de nuevos signos o síntomas asociados con la infección original, o la sustitución de levofloxacino por un tratamiento antibiótico alternativo por cualquiera de las causas anteriores.

Cronología del estudio

Se inició la inclusión de casos el 1 de octubre del año 2000 y finalizó el 30 de septiembre de 2001.

Comité responsable del estudio

Se formó un comité de cinco expertos en patología infecciosa del paciente crítico, que fue el responsable del desarrollo del estudio. Las funciones del comité fueron el diseño del estudio, la elaboración del cuaderno de recogida de datos, la definición de las variables, la valoración de la información que fuera confusa, el diseño del análisis de los resultados y la elaboración del informe final del estudio. Cada uno de ellos fue responsable de la relación con los médicos intensivistas de una zona geográfica. Se realizó

una auditoría del 50% de los casos por personal ajeno al comité responsable del estudio.

Análisis estadístico

Se realiza un análisis de la población que ha recibido por lo menos una dosis de levofloxacin (población por intención de tratamiento), en el momento de finalizar la administración de levofloxacin (por cualquier motivo) o en el momento del traslado a otras áreas de hospitalización. Las variables cualitativas se describieron mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías. Las variables cuantitativas se describieron con la media y la desviación estándar cuando seguían una distribución normal, y con la mediana y el valor mínimo y máximo en caso contrario. El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de χ^2 . La comparación de medias de dos muestras independientes se ha realizado mediante las pruebas *t* de Student o *U* de Mann Withney según las variables siguieran o no una distribución normal. Para identificar variables predictoras de prescripción de forma combinada o dosificación cada 12 horas se ha realizado una regresión logística, en la cual las variables dependientes fueron tratamiento combinado y dosis de 500 mg/12 horas, respectivamente, y las independientes aquellas que han resultado significativas en el análisis bivariado. Para identificar el impacto de las distintas formas de prescripción de levofloxacin en la mortalidad cruda se ha realizado una regresión logística, definiendo la variable dependiente como mortalidad cruda y las independientes como aquellas que han resultado significativas en el análisis bivariado. Los resultados se expresan mediante la *odds ratio* y el intervalo de confianza del 95%. El nivel de significación estadística aceptado fue del 5% ($p < 0.05$)

RESULTADOS

Se han incluido 543 pacientes pertenecientes a 36 UCI (15,1 casos por UCI, máximo 19 y mínimo 10 tratamientos) a los que se ha prescrito levofloxacin. Las distintas formas de administración de levofloxacin se detallan en la Tabla 1. Tanto las dos dosis iniciales recomendadas en la ficha técnica (cada 12 o 24 horas) como la utilización en monoterapia o en tratamiento combinado se han utilizado con frecuencias semejantes. Las características de los pacientes, de las infecciones y de los tratamientos prescritos dependiendo del intervalo de la dosis administrada se incluyen en la Tabla 2. No se han encontrado diferencias signi-

Tabla 1. Formas de administración de levofloxacin en los pacientes ingresados en UCI.

Dosis inicial, n (%)		Forma de tratamiento, n (%)	
500 mg/12 horas	251 (46,2)	Monoterapia	276 (50,8)
500 mg/24 horas	237 (43,7)	Combinación	267 (49,2)
Otras dosis	55 (10,1)		

ficativas en el análisis bivariado, y el análisis de regresión logística no ha identificado ninguna variable asociada con la dosis/día empleada.

Los antibióticos administrados de forma simultánea con levofloxacin se detallan en la Tabla 3, mientras que las características de los pacientes, de las infecciones y de los tratamientos prescritos, dependiendo de la indicación de levofloxacin en monoterapia o tratamiento combinado, se muestran en la Tabla 4. En el análisis de regresión logística se han identificado como variables independientes para iniciar la administración de levofloxacin en combinación con otros antibióticos la infección nosocomial extra-UCI (OR: 1,97; IC95%: 1,13-3,42), la etiología conocida (OR: 1,99; IC95%: 1,34-2,95) y la presencia de sepsis grave

Tabla 2. Características de los pacientes, de las infecciones y de los tratamientos dependiendo de la dosis inicial de levofloxacin.

	500 mg/ 12 horas	500 mg/ 24 horas	p
Pacientes*, n (%)	251 (46,2)	237 (43,7)	
Edad media, años (DE)	59,44 (17,0)	60,73 (17,0)	0.340
APACHE II, media (DE)	18,16 (7,1)	18,99 (8,2)	0.498
>2 fact. intrínsecos, n (%)	58 (23,1)	58 (24,5)	0.202
>2 fact. extrínsecos, n (%)	189 (75,3)	186 (78,5)	0.365
Forma de presentación, n (%)			0.382
Sepsis	136 (54,2)	121 (51,1)	
Sepsis grave	61 (24,3)	67 (28,3)	
“Shock” séptico	41 (16,3)	42 (17,7)	
Etiología conocida, n (%)	150 (59,8)	120 (50,6)	0.118
Tratamiento inicial			
Empírico, n (%)	216 (86,1)	208 (87,8)	0.309
Monoterapia, n (%)	121 (48,2)	125 (52,7)	0.511
Origen de la infección, n (%)			0.789
Comunitaria	172 (68,5)	159 (67,1)	
Nosocomial extra-UCI	38 (15,1)	34 (14,3)	
Nosocomial intra-UCI	41 (16,3)	41 (17,3)	
Evolución satisfact., n (%)	177 (70,5)	164 (69,2)	0.851

*En 55 pacientes se ha utilizado otra dosificación por diferentes motivos.

Tabla 3. Antibióticos administrados de forma simultánea con levofloxacin*.

Cefalosporinas tercera o cuarta generación	92
Cefotaxima	36
Cefepima	24
Ceftriaxona	23
Ceftazidima	9
Aminoglucósidos	56
Amikacina	32
Tobramicina	13
Gentamicina	11
Glucopéptidos	50
Vancomicina	29
Teicoplanina	21
Carbapenémicos	33
Imipenem-cilastatina	28
Meropenem	5
Antifúngicos	35
Fluconazol	23
Amfotericina B desoxicolato	12
Macrólidos	25
Claritromicina	22
Eritromicina	3
Penicilina + inhibidor betalactamasas	25
Piperacilina-tazobactam	16
Amoxicilina-ácido clavulánico	7
Ampicilina-sulbactam	1
Ticarcilina-ácido clavulánico	1
Tuberculostáticos	23
Rifampicina	16
Isoniazida	5
Pirazinamida	2
Anaerobidas	27
Clindamicina	18
Metronidazol	9
Cotrimoxazol	19
Otras penicilinas	16
Otros antimicrobianos	15

*Los 217 pacientes que han utilizado levofloxacin en terapia combinada han empleado 416 antimicrobianos.

(OR: 2,56; IC95%: 1,66-3,94) y de "shock" séptico (OR: 6,22; IC95%: 3,54-10,9).

Durante su estancia en la UCI fallecieron 131 pacientes (mortalidad cruda intra-UCI del 24,1%). Las características de los pacientes, de las infecciones y de los tratamientos administrados dependiendo de la mortalidad cruda intra-UCI se exponen en la Tabla 5. En el análisis de regresión logística se han identificado, en estos pacientes, como variables independientes de mortalidad durante su estancia en la UCI, la presencia de "shock" séptico (OR: 3,09; IC95%:

Tabla 4. Características de los pacientes, de las infecciones y de los tratamientos dependiendo de la indicación de levofloxacin en monoterapia o en combinación.

	Monoterapia	Combinación	p
Pacientes, n (%)	276 (50,8)	267 (49,2)	
Edad media, años (DE)	62,94 (16,4)	57,40 (16,0)	<0.0001
APACHE II, media (DE)	18,88 (8,2)	18,95 (7,5)	0.961
>2 fact. intrínsecos, n (%)	67 (24,3)	68 (25,5)	0.747
>2 fact. extrínsecos, n (%)	200 (72,5)	221 (82,8)	0.006
Forma de presentación*, n (%)			<0.0001
Sepsis	185 (67,0)	98 (36,7)	
Sepsis grave	58 (21,0)	87 (32,6)	
"Shock" séptico	21 (7,6)	72 (27,0)	
Origen infección**, n (%)			0.012
Comunitaria	197 (71,4)	169 (63,3)	
Nosocomial extra-UCI	28 (10,1)	51 (19,1)	
Nosocomial intra-UCI	50 (18,1)	45 (16,9)	
Etiología conocida, n (%)	124 (44,9)	178 (66,7)	<0.0001
Tratamiento inicial			
Empírico, n (%)	247 (89,1)	224 (86,0)	0.052
Dosis media, g (DE)	0,72 (0,26)	0,77 (0,30)	0.093

*En 12 pacientes no hubo respuesta sistémica.

** En 13 pacientes no consta el origen de la infección.

1,38-6,91), el fracaso terapéutico (OR: 23,4; IC95%: 12,3-44,6) y el inicio del tratamiento en forma combinada con otros antibióticos (OR: 2,36; IC95%: 1,21-4,59).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que incluye sólo pacientes ingresados en UCI que han sido tratados con levofloxacin y que ha demostrado que existe una amplia variabilidad en las formas de utilización de este antibiótico. Las principales aportaciones han sido identificar los factores que condicionan la utilización de levofloxacin en terapia combinada, mientras que no se ha identificado ninguna variable que justifique las variaciones en la elección del intervalo de su prescripción. Mientras que la dosis inicial no influye en la evolución del paciente, la utilización de terapia combinada se relaciona con un peor pronóstico.

Aunque existen numerosos estudios sobre la eficacia y la tolerabilidad del levofloxacin realizados en fases preclínicas (3-8) y posteriores a su comercialización (12-16), las investigaciones realizadas en pacientes críticos, ingresados en UCI, son escasas y limitadas a subgrupos extraídos de estudios más amplios. Paradójicamente, la utilización de levofloxacin en las UCI españolas ha experimentado un importante crecimiento, ocupando en el año 2002 el déci-

Tabla 5. Análisis bivariado de los factores que influyen en la mortalidad en la UCI de los pacientes tratados con levofloxacin.

	Fallecimiento en UCI		p
	No	Sí	
Pacientes, n	412	131	
Edad media, años (DE)	59,31 (17,3)	63,87 (14,8)	0.012
APACHE II, media (DE)	18,28 (7,7)	20,97 (8,0)	0.001
>2 fact. intrínsecos, n (%)	88 (21,4)	40 (30,5)	0.096
>2 fact. extrínsecos, n (%)	284 (68,9)	109 (83,2)	0.052
Forma de presentación*, n (%)			<0.0001
Sepsis	230 (55,8)	43 (32,8)	
Sepsis grave	89 (21,6)	43 (32,8)	
"Shock" séptico	41 (10,0)	44 (33,6)	
Etiología conocida, n (%)	200 (48,5)	84 (64,1)	0.024
Origen infección**, n (%)			0.922
Comunitaria	258 (62,6)	91 (69,5)	
Nosocomial extra-UCI	57 (13,8)	18 (13,7)	
Nosocomial intra-UCI	61 (14,8)	22 (16,8)	
Tratamiento inicial			
Empírico, n (%)	328 (79,6)	115 (87,8)	0.574
Dosis inicial			
0,5 g/12 h, n (%)	183 (44,4)	44 (33,6)	0.741
Dosis media/día, g	0,742 (0,28)	0,759 (0,29)	0.682
Tratamiento comb., n (%)	161 (9,1)	89 (67,9)	<0.0001
Fracaso clínico, n (%)	22 (5,3)	65 (49,6)	<0.0001

*Falta información en una de las dos variables en 53 pacientes.

**Falta información en una de las dos variables en 30 pacientes.

mo lugar entre todos los antimicrobianos prescritos y el tercero entre los utilizados para el tratamiento de infecciones adquiridas en la comunidad (17).

Las dosis recomendadas en la ficha técnica aprobada en España permiten la utilización de levofloxacin a razón de 500 mg cada 12 o 24 horas. Se recomienda el intervalo de dosificación cada 12 horas para las situaciones de mayor gravedad (9). Sin embargo, en nuestro estudio no se ha podido demostrar que existan diferencias ni en la gravedad ni en ninguna de las otras variables estudiadas entre los pacientes en que se ha administrado cada una de las dosis. Por lo tanto, parece claro que la elección de los intervalos de administración depende más de decisiones de los equipos médicos que atienden a los pacientes que de la gravedad de éstos.

Aunque se han realizado estudios de farmacocinética del levofloxacin en poblaciones sanas, con dosis de 500 mg y 750 mg, con enfermedades infecciosas o con insuficiencia renal (18-22), existe poca información sobre su farmacocinética en pacientes críticos, con inestabilidad hemodinámica,

utilización concomitante de fármacos como dopamina, furosemina o manitol, o con elevados volúmenes de distribución. En un estudio realizado en pacientes ingresados en UCI con neumonía asociada a ventilación mecánica de inicio precoz y tratados con 500 mg de levofloxacin cada 12 horas se ha demostrado que el área bajo la curva de la concentración de levofloxacin es un 30% a 40% menor que en los voluntarios sanos, y ello se relaciona con una mayor depuración del levofloxacin, que se traduce en una semivida de eliminación más corta (23). En otro estudio (24), éste realizado en España, se han analizado las concentraciones plasmáticas de levofloxacin en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica descompensada ingresados en UCI (todos ellos con diferentes sistemas de respiración asistida), tratados con dosis de 500 mg cada 24 horas, y se ha demostrado que las variables que influyen de forma significativa en las concentraciones plasmáticas son el aclaramiento de creatinina (dato ya sabido) y el peso del paciente, por lo que se recomienda aumentar las dosis en los pacientes que pesen más de 80 kg. Diferentes estudios han evaluado *in vitro* la actividad de una dosis de 750 mg cada 24 horas frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (25) y *Streptococcus pneumoniae* (26), demostrando en ambos casos un incremento de la actividad bactericida en relación con su mayor concentración pico. Serán necesarios nuevos estudios que relacionen concentraciones plasmáticas y efectividad para poder recomendar la dosis óptima en esta población de pacientes críticos, aunque es razonable suponer que una dosis elevada (750 mg cada 24 horas) permita lograr una mejor "ratio" en los parámetros farmacodinámicos relacionados con la efectividad (cociente entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria [CMI], y cociente entre el pico máximo de la concentración plasmática y la CMI) (27, 28).

Los antibióticos que han predominado en asociación con levofloxacin han sido las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, los aminoglucósidos y los glucopéptidos. La elección de levofloxacin en terapia combinada se ha relacionado con la presencia de una infección nosocomial adquirida fuera de la UCI, el conocimiento de la etiología de la infección y la mayor respuesta sistémica a la infección, expresada como sepsis grave o "shock" séptico. En estas tres situaciones clínicas se ha asociado con otros antibióticos para ampliar el espectro de acción o para potenciar la acción bactericida de los antimicrobianos. En el caso del tratamiento de infecciones nosocomiales adquiridas fuera de la UCI, el levofloxacin permite una mayor cobertura empírica asociado con cefalosporinas de tercera o cuarta generación o carbapenémicos en el tratamiento de neumonías nosocomiales tardías, en especial en pacientes con alteración

de la función renal (sustituye al aminoglucósido). La elección de levofloxacin en terapia combinada cuando se conoce la etiología se justifica por la existencia de infecciones polimicrobianas con flora mixta (cocos grampositivos y bacilos gramnegativos), por la elección de terapia combinada para el tratamiento de infecciones graves producidas por algunas bacterias (*Legionella pneumophila*), por su utilización para el tratamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes con intolerancia o resistencia a los fármacos de primera elección (29, 30), y por la sustitución de los aminoglucósidos en el tratamiento de infecciones por *P. aeruginosa*. Finalmente, la existencia de una mayor respuesta sistémica frente a una infección ("shock" séptico) justifica la elección del tratamiento inicial con varios antimicrobianos para aumentar las posibilidades iniciales de cubrir el agente causante de la infección, y porque la alteración hemodinámica presente puede desaconsejar el empleo de aminoglucósidos.

La mortalidad del subgrupo de pacientes tratados con levofloxacin es elevada, superior a la mortalidad media de los pacientes ingresados en la UCI, que según datos del estudio ENVIN-UCI (31) oscila en torno al 14%. Sin embargo, la mortalidad de nuestros enfermos se ajusta a la mortalidad esperada en relación con la gravedad al ingreso en la UCI, medida por el sistema de valoración APACHE II. Es importante señalar que entre las variables relacionadas con la mortalidad, en este grupo de pacientes, destaca el fracaso terapéutico del tratamiento instaurado y la utilización de tratamiento combinado. La terapia combinada con dos o más antimicrobianos no se ha relacionado con mejor respuesta clínica, pero ello no implica que la monoterapia en ese subgrupo de pacientes que han fallecido hubiera tenido mejor respuesta. El factor determinante de la mortalidad es la gravedad al ingreso en la UCI y, probablemente, los pacientes más graves son los que reciben tratamiento combinado incluyendo levofloxacin. Aunque el valor de APACHE II al ingreso no ha discriminado la elección del tratamiento, otros indicadores más ajustados a los procesos infecciosos, como es la clasificación de la respuesta sistémica (32), han discriminado perfectamente los enfermos con terapia combinada (sepsis grave y "shock" séptico), por lo que el tratamiento combinado se ha instaurado en aquellos casos de mayor gravedad y la selección de esta variable en relación con la mortalidad es un indicador de gravedad.

En conclusión, en este estudio se ha demostrado que la elección de los intervalos de dosificación de levofloxacin y la dosis diaria para el tratamiento de las infecciones en los pacientes críticos depende de decisiones de los equipos médicos no relacionadas con la gravedad ni con la respuesta sistémica de la infección, mientras que en la elección del tratamiento combinado con dos o más antimicrobianos sí influye

la respuesta sistémica de la infección, que es un indicador de gravedad, así como el conocimiento de su etiología.

AGRADECIMIENTOS

Este estudio se ha realizado con la colaboración de Laboratorios Aventis. Los resultados se presentaron parcialmente en el xxviii Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC), Salamanca, junio 2003.

GRUPO DE ESTUDIO DE LEVOFLOXACINO EN UCI

E. Ferrer y E. Betancort, Hospital Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña; L. Álvarez y P. Rascado, Hospital Juan Canalejo, A Coruña; C. Vara y P. Posada, Hospital Xeral Cies, Vigo; A. Díaz, Hospital Cristal-Piñor, Ourense; V. Español y A. Blanco, Hospital Central de Asturias, Oviedo; M. Lacort, Hospital de Cabueñes, Gijón; J.M. Marco, Hospital de Valdecilla, Santander; P. Olaechea, Hospital de Galdakao, Galdakao (Vizcaya); J.R. Iruretagoyena y K. Esnaola, Hospital de Cruces, Bilbao; A. Valverde, Hospital Clínico San Carlos, Madrid; C. Chamorro, C. Pardo y J.A. Silva, Hospital Puerta de Hierro, Madrid; M. Sánchez y M. Daguirre, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid); C. Fernández, D. Fontaneda y S. Gutiérrez, Hospital de León; F. Bobillo y P. Ucio, Hospital Clínico Universitario, Valladolid; T. González, Hospital Virgen de la Vega, Salamanca; M.A. Alcalá, Fundación Jiménez Díaz, Madrid; R. Rodríguez, Hospital Ramón y Cajal, Madrid; M.J. López, Hospital General de Segovia; J.R. Ruiz, A. Ambros y M.L. Gómez, Hospital Ntra. Sra. de Alarcos, Ciudad Real; E. Maraví, J. Martínez y A. Lander, Hospital Virgen del Camino, Pamplona; V. González, Hospital Miguel Servet, Zaragoza; J.M. Sirvent, J. González y A. Bonet, Hospital Josep Trueta, Girona; M. Ferrer, Hospital Clínico, Barcelona; F. Álvarez-Lerma, Hospital del Mar, Barcelona; E. Mesalles y P. Marcos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona); E. Quintana y B. Cancio, Hospital de Sant Pau, Barcelona; M. Palomar, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona; J. Almirall, Hospital de Mataró (Barcelona); S. Armengol y P. Garro, Hospital de Granollers (Barcelona); M. Casares y R. Jordá, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca; M.A. Blasco, M. Sofa y C. Tormo, Hospital Peset, Valencia; J. Blanquer y J. Ferreres, Hospital Clínico Universitario, Valencia; J. Gudín, Hospital La Fe, Valencia; J.L. Romero, A. Padrón y C. Sánchez, Hospital Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria; G. Rosales, Hospital Virgen de las Nieves, Granada; M.V. de la Torre, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga; E.M. Torres y M. Rodríguez, Hospital Reina Sofía, Córdoba; C. León, F. Lucena y F. Ruiz, Hospital de Valme, Sevilla; C. Sánchez, Complejo Hospitalario de Cáceres (Hospital San Pedro Alcántara); J.L. Quesada, Hospital Universitario Ciudad de Jaén; R. Bohollo de Austria y A. Cercós, Hospital Jerez de la Frontera.

Correspondencia: F. Álvarez Lerma, Servicio de Medicina Intensiva, Hospital del Mar, Paseo Marítimo 25-29, 08003 Barcelona. Tel.: (93) 248 31 25. Fax: (93) 248 32 54. E-mail: falvarez@imas.imim.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Davis, R., Bryson, H.M. *Levofloxacin: A review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy*. Drugs 1994; 47: 677-700.

2. Hurst, M., Lamb, H.M., Scott, L.J., Figgitt, D.P. *Levofloxacin: A review of use in the treatment of bacterial infections*. *Drugs* 2002; 62: 2127-2167.
3. Sullivan, J.G., McElroy, A.D., Honsinger, R.W. y cols. *A double-blind, randomized study of safety and efficacy. Treating community-acquired pneumonia with once-daily gatifloxacin vs. once daily levofloxacin*. *J Resp Dis* 1999; 20: 49-59.
4. Norrby, S.R., Petermann, W., Willcox, P.A., Vetter, N., Salewski, E. *A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia*. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 397-404.
5. File, Jr. T.M., Segreti, J., Dunbar, L. y cols. *A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 1965-1972.
6. Shah, P.M., Maesen, F.P., Dolmann, A., Vetter, N., Fiss, E., Wesch, R. *Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: Results of a randomized, double-blind study*. *J Antimicrob Chemother* 1999; 43: 529-539.
7. Tarshis, G.A., Miskin, B.M., Jones, T.M. y cols. *Once-daily oral gatifloxacin versus oral levofloxacin in the treatment of uncomplicated skin and soft tissue infections: Double blind, multicenter, randomized study*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2358-2362.
8. Klimberg, I.W., Cox II, C.E., Fowler, C.L., King, W., Krim, S.S., Callery-D'Amico, S. *A controlled trial of levofloxacin and lomefloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection*. *Urology* 1998; 51: 610-615.
9. Department of Health and Human Services. Office of Drugs Evaluation IV. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville (US). NDA 20-634/S-025, NDA 20-635/S-022.
10. Álvarez Lerma, F., Palomar, M., Olaechea, P., León, C., Sánchez, M., Bermejo, B. y Grupo de Estudio de Levofloxacin en UCI. *Estudio observacional sobre el uso de levofloxacin en pacientes ingresados en UCI*. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22: 216-222.
11. Knaus, W.A., Draper, E.A., Wagner, D.P., Zimmerman, J.E. *APACHE II: A severity of disease classification system*. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.
12. Frank, E., Liu, J., Kinasewitz, G. y cols. *A multicenter, open-label, randomized comparison of levofloxacin and azithromycin plus ceftriaxone in hospitalized adults with moderate to severe community-acquired pneumonia*. *Clin Ther* 2002; 24: 1292-1308.
13. Dunbar, L.M., Wunderink, R.G., Habib, M.P. y cols. *High-dose, short-course levofloxacin for community-acquired pneumonia: A new treatment paradigm*. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 752-760.
14. West, M., Boulanger, B.R., Fogarty, C. y cols. *Levofloxacin compared with imipenem-cilastatin followed by ciprofloxacin in adult patients with nosocomial pneumonia: A multicenter, prospective, randomized, open-label study*. *Clin Ther* 2003; 25: 485-506.
15. Graham, D.R., Talan, D.A., Nichols, R.L. y cols. *Once-daily, high-dose levofloxacin versus ticarcillin-clavulanate alone or followed by amoxicillin-clavulanate for complicated skin and skin-structure infections: A randomized, open-label trial*. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 381-389.
16. Peng, M.Y. *Randomized, double-blind, comparative study of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infections*. *J Microbiol Immunol Infect* 1999; 32: 33-39.
17. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI)*. Jarpyo, Madrid 2002; 38-39.
18. Fish, D.N., Chow, A.T. *The clinical pharmacokinetics of levofloxacin*. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 101-119.
19. Chien, S.C., Rogge, M.C., Gilsclon, L.G. y cols. *Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41: 2256-2260.
20. Chow, A.T., Fowler, C., Williams, R.R. y cols. *Safety and pharmacokinetics of multiple 750-milligram doses of intravenous levofloxacin in healthy volunteers*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 2122-2125.
21. Saito, A., Oguchi, K., Harada, Y. y cols. *Pharmacokinetics of levofloxacin in patients with impaired renal function*. *Chemotherapy* 1992; 45: 530-538.
22. Tanigawara, Y., Nomura, H., Kagimoto, N., Okumura, K., Hori, R. *Premarketing population pharmacokinetic study of levofloxacin in normal subjects and patients with infectious diseases*. *Biol Pharm Bull* 1995; 18: 315-320.
23. Pea, F., Di Qual, E., Cusenza, A., Brollo, L., Baldassarre, M., Furlanut, M. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous levofloxacin in patients with early-onset ventilator-associated pneumonia*. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 589-598.
24. Colino Gandarillas, C.I., Domínguez-Gil Hurlé, A., Álvarez Lerma, F., Alcalde, Y., Sánchez Navarro, A. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levofloxacin in intensive care patients*. *Clin Pharmacokinet* 2004 (en prensa).
25. Burgess, D.S., Hall, R.G., Hardin, T.C. *In vitro evaluation of the activity of the two doses of levofloxacin alone and in combination with other agents against Pseudomonas aeruginosa*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2003; 46: 131-137.
26. Lister, P.D. *Pharmacodynamics of 750 mg and 500 mg doses of levofloxacin against ciprofloxacin-resistant strains of Streptococcus pneumoniae*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002; 44: 43-49.
27. Pea, F., Furlanut, M. *Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care units: Focus on drug interactions*. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 833-868.
28. Preston, S.L., Drusano, G.L., Berman, A.L. y cols. *Pharmacodynamics of levofloxacin: A new paradigm for early clinical trials*. *JAMA* 1998; 279: 125-129.
29. Yew, W.W., Chan, C.K., Leung, C.C. y cols. *Comparative roles of levofloxacin and ofloxacin in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Preliminary results of a retrospective study from Hong Kong*. *Chest* 2003; 124: 1476-1481.
30. Richeldi, L., Covi, M., Ferrara, G. y cols. *Clinical use of levofloxacin in the long-term treatment of drug resistant tuberculosis*. *Monaldi Arch Chest Dis* 2002; 57: 39-43.
31. Palomar, M. *Datos demográficos de la población analizada. Factores de riesgo de infección nosocomial*. En: Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la SEMICYUC. *Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en UCI (ENVIN-UCI)*. Jarpyo, Madrid 2002; 35-52.
32. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee/American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Consensus Conference. *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.