



**Socios
En Salud**

Partners In Health

Estudio prospectivo, randomizado, ciego, fase II, de farmacocinética y farmacodinámica para estudiar la eficacia y la tolerancia de Levofloxacin en combinación con el esquema básico de tratamiento (EBT) para TB-MDR. (Estudio OPTI-Q).

Peloquin C¹, Phillips P², Mitnick C³, Eisenach K⁴, Patientia R⁵, Groot-Bidlingmaier F⁵, Lecca L⁶, Vargas D⁶, Gotuzzo E⁷, Seas C⁷, Horsburgh R^{8,9}

¹Infectious Disease Pharmacokinetics Lab, University of Florida, Gainesville, FL, USA. ²Medical Research Council Clinical Trials Unit at University College London, London, UK. ³Department of Global Health & Social Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. ⁴University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA. ⁵Stellenbosch University and Task Applied Science, Cape Town, South Africa. ⁶Socios En Salud Sucursal Peru, Lima, Peru. ⁷Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru. ⁸Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA, USA. ⁹Departments of Epidemiology, Biostatistics and Global Health, Boston University School of Public Health, MA, USA.

ANTECEDENTES

Aproximadamente 5% de los 10 millones de casos nuevos de tuberculosis (TB) en el mundo cada año son causados por microorganismos que son resistentes a Isoniazida y rifampicina, dando lugar a la tuberculosis multidrogo resistente (MDR-TB).

Las fluoroquinolonas, como Levofloxacin (LFX), muestran una destrucción de M. tuberculosis dependiente de la concentración.

Dosis estándares de LFX (750-1000 mg) no alcanzan objetivos AUC/MIC sugeridos por los estudios en murinos de TB.

OBJETIVOS

1. Determinar el AUC/MIC de Levofloxacin que proporciona el menor tiempo de conversión del cultivo de esputo en

2. Determinar el valor más alto de AUC para Levofloxacin que sea seguro y esté asociado a menos de 25% de pa-

MÉTODO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo clínico aleatorizado, Fase II, doble ciego.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

111 Personas >18 años con TB pulmonar resistente a Isoniazida y Rifampicina, susceptible a Ofloxacin Perú y Sudáfrica.

PROCEDIMIENTOS DE ESTUDIO

Consentimiento informado, evaluación médica, Radiografía de tórax, ECG, hematología y bioquímica, prueba de VIH, muestras de esputo.

ESTUDIO PK:

Después de 14 a 28 dosis diarias totales y al menos 3 consecutivas de levofloxacin, se recolectaron muestras de plasma a las 0, 1, 2, 4, 8, 12 y 24 horas después de la dosis.

CONCLUSIONES

➤ El aumento de las dosis de LFX más un esquema para TB MDR conduce a un aumento de la C_{max} y la AUC 0-24. Se puede esperar que los pacientes con niveles bajos de LFX en suero respondan al aumento en la dosis.

Los niveles séricos elevados de LFX se asocia a una mayor eficacia clínica.

➤ Por ello, **el aumento de la dosis puede mejorar la proporción de respuestas favorables al tratamiento**. Si se demuestra que son seguros y eficaces, estos datos farmacocinéticos respaldan una exploración más profunda de la LFX en dosis altas para TB-MDR.

RESULTADOS



TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES POR GRUPO DE TRATAMIENTO.

Characteristic	Levofloxacin Dose				p-value
	11 mg/kg N = 22	14 mg/kg N = 26	17 mg/kg N = 26	20 mg/kg N = 27	
Age (yr), median (range)	31 (18-69)	25 (18-61)	28 (18-60)	31 (18-67)	0.8910
Male, N (%)	13 (59%)	18 (69%)	16 (62%)	13 (48%)	0.4736
Weight baseline (kg), median (range)	56 (41-71)	59 (42-82)	52 (40-75)	53 (44-67)	0.1688
Creatine Clearance (ml/min), median (range)	102 (56-165)	102 (54-189)	91 (49-180)	103 (51-156)	0.7630
HIV positive	6 (27%)	4 (15%)	5 (19%)	6 (22%)	0.7784
Levofloxacin dose received					
750mg	22	14	0	0	
1000mg	0	12	24	0	
1250mg	0	0	2	19	
1500mg	0	0	0	8	

C_{cr} by Cockcroft Gault equation
HIV: human immunodeficiency virus
p-value: Kruskal-Wallis Test, ChiSquare

TABLA 2. DOSIS REAL Y FARMACOSINÉTICA CLASIFICADOS POR DOSIS NOMINAL ASIGNADA.

Parameter	Median (range)				Differences	p value
Nominal dose, mg/kg	11.0 N = 22	14.0 N = 26	17.0 N = 26	20.0 N = 27		
Dose, mg	750 (750-750)	1000 (750-1000)	1250 (1000-1250)	1500 (1250-1500)	20 > 17 > 14 > 11	
T _{max} , hours	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	20 = 17 = 14 = 11	0.9747
C _{max} , mcg/mL	11.93 (5.82-18.69)	14.35 (6.90-21.03)	19.17 (9.89-29.17)	18.29 (13.01-35.42)	20 > 17 > 14 = 11	<0.0001
AUC ₀₋₂₄ , h*mcg/mL	101 (69-204)	139 (70-248)	193 (103-457)	211 (143-534)	20 > 17 > 14 = 11	<0.0001
t _{1/2} , hours	6.1 (4.2-14.7)	6.2 (4.9-11.9)	6.7 (4.8-19.4)	6.0 (1.8-19.2)	20 = 17 = 14 = 11	0.8062

TABLA 3. PARÁMETROS FARMACOSINÉTICOS ORDENADOS POR DOSIS REAL.

Parameter	Median (range)				Differences	p value
Actual dose, mg	750 N = 36	1000 N = 36	1250 N = 21	1500 N = 8		
T _{max} , hours	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)	20 = 17 = 14 = 11	0.5159
C _{max} , mcg/mL	11.93 (5.82-18.69)	14.35 (8.77-24.83)	19.17 (13.01-35.42)	18.29 (14.27-26.30)	20 = 17 > 14 > 11	<0.0001
AUC ₀₋₂₄ , h*mcg/mL	101 (69-204)	139 (77-456)	193 (129-534)	211 (146-277)	20 = 17 > 14 > 11	<0.0001
t _{1/2} , hours	6.1 (4.2-14.7)	6.7 (4.9-19.4)	6.7 (1.8-19.2)	6.0 (4.9-11.0)	20 = 17 = 14 = 11	0.4654

GRÁFICO 1. ANÁLISIS UNIDIRECCIONAL DE AUCLAST H*UG/ML POR DOSIS MG POR KG

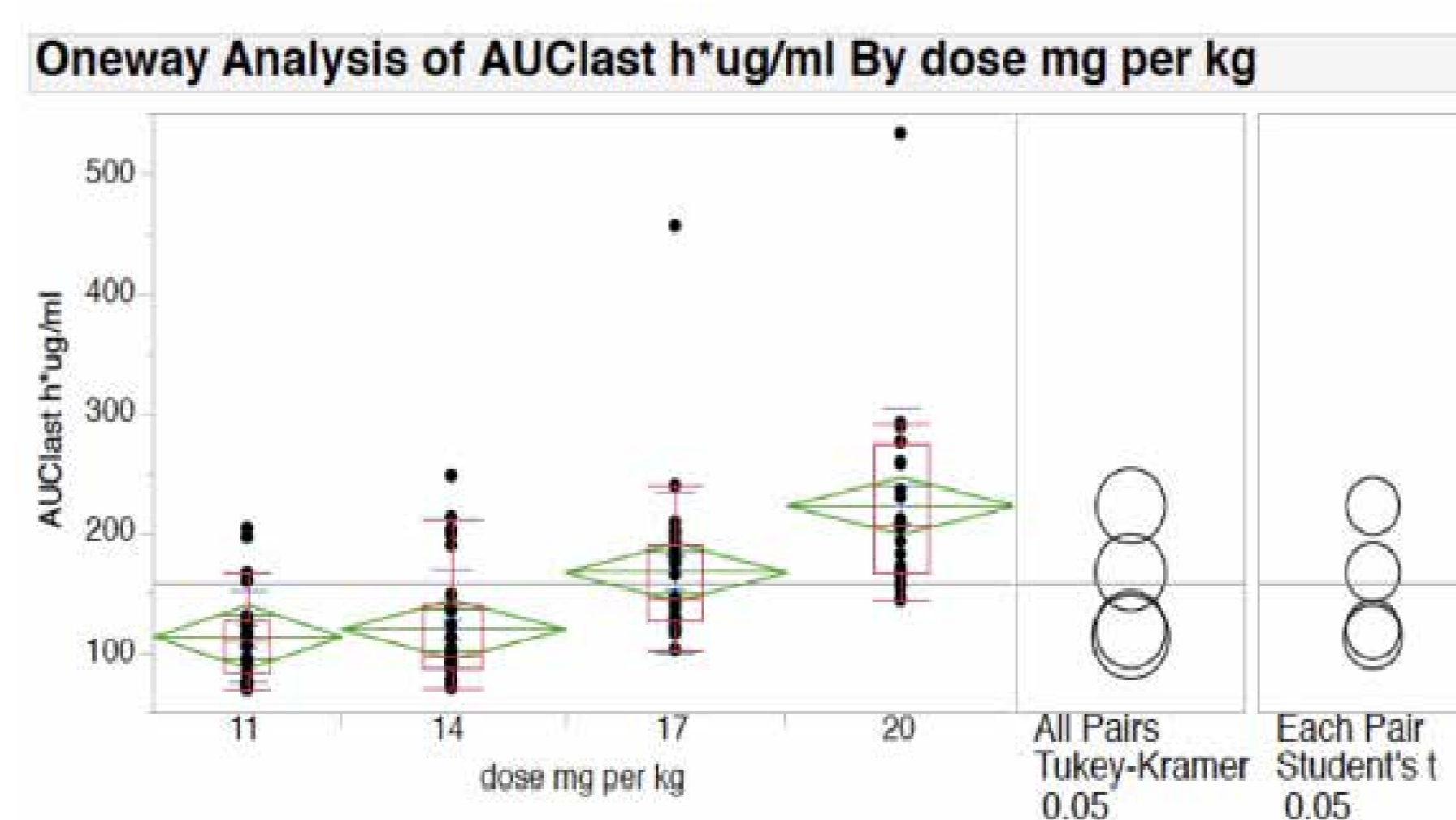
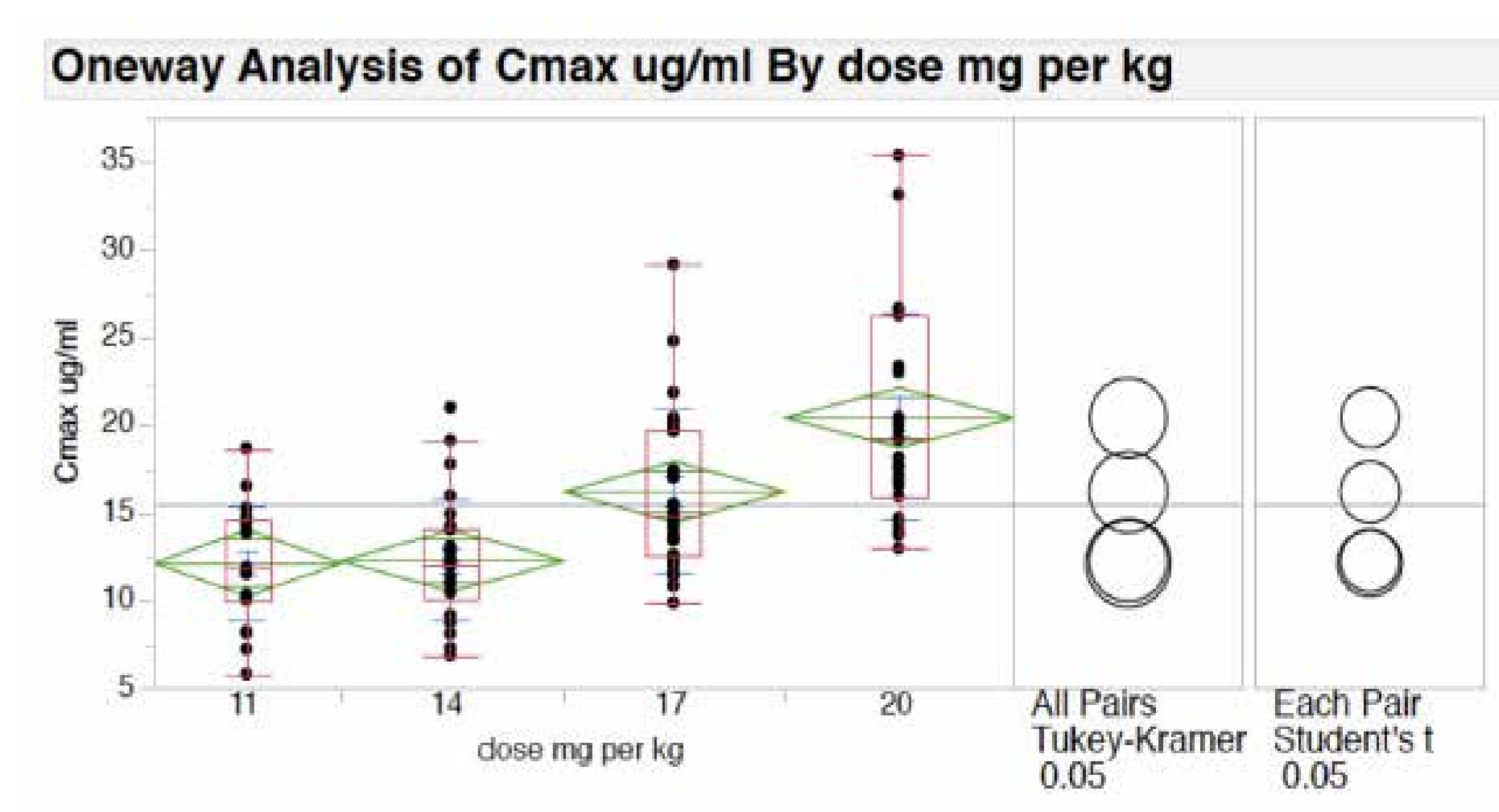


GRÁFICO 2. ANÁLISIS UNIDIRECCIONAL DE CMAX UG/ML POR DOSIS MG POR KG



CENTROS DE INVESTIGACIÓN

Hospital Nacional Hipólito Unanue