



Estudio comparativo de pacientes con agudización de EPOC tratados con moxifloxacino oral frente a otros antibióticos por vía endovenosa en una unidad de corta estancia de urgencias

A. Juan Pastor, F. Llopis Roca, C. Masuet Aumatell, M. Biosca Gómez de Tejada, A. Salazar Soler, X. Corbella Viros

SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE. BARCELONA.

RESUMEN

Introducción: La aparición de las nuevas fluorquinolonas pueden representar una alternativa por vía oral (vo) al tratamiento endovenoso (ev) con otros antibióticos, en los pacientes con agudización de patología respiratoria crónica que requieren ingreso hospitalario urgente.

Objetivos: Comparar la eficacia del tratamiento con moxifloxacino oral frente a otros antibióticos por vía ev en paciente con agudización de patología respiratoria crónica.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, de los pacientes incluidos que ingresaron en la Unidad de Corta Estancia de Urgencias (UCEU) del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB) entre diciembre de 2004 y marzo de 2005, distinguiendo dos grupos: grupo A tratados desde el inicio con moxifloxacino 400 mg al día por vo, grupo B tratados inicialmente con otros antibióticos por vía ev y posteriormente con el tratamiento oral equivalente (tratamiento clásico). Análisis descriptivo de la edad, género, estancia promedio, destino al alta, retorno/reingreso a los 10 días durante todo el período estudiado, así como comparación de ambos grupos según tests paramétricos (χ^2 o Fisher, t de Student) o no paramétricos (U de Mann Whitney).

Resultados: El total de pacientes que se incluyeron en el estudio fue de 287 (120 grupo A y 167 grupo B), sin apreciarse diferencias significativas en la distribución por edad, género, severidad de la descompensación y comorbilidad. De forma estadísticamente significativa la estancia media fue de 2,51 d (DS \pm 0,95) en el grupo A y de 3,10 (DS \pm 1,05) en el grupo B ($p < 0,001$), sin que se observaran diferencias significativas en el retorno/reingreso a urgencias/hospital a los 10 días.

Conclusiones: Moxifloxacino oral desde el inicio es una alternativa eficaz en el tratamiento de la agudización del paciente con patología crónica respiratoria que requiere ingreso en una UCEU.

ABSTRACT

COPD exacerbation treated with oral moxifloxacin versus other intravenous antibiotics at a short-stay emergency outpatient clinic: a comparative study

Background: The newer fluoroquinolones may represent an oral therapy alternative to i.v. therapy with other antibiotics in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring urgent admission.

Aims: To compare the efficacy of oral moxifloxacin therapy to that of other i.v. antibiotics in patients with acute COPD exacerbations.

Material and methods: Retrospective observational study of patients admitted to the short-stay emergency outpatient clinic of the Bellvitge University Hospital between December 2004 and March 2005, with comparison of two groups. Group A received, from the beginning, moxifloxacin 400 mg/day p.o., while group B initially received other i.v. antibiotics and then the equivalent oral therapy (classical management). Descriptive analysis of age, gender, average duration of admission, destination upon discharge and return / readmission within ten days over the study period; the two groups were compared using both parametric (Fisher's or χ^2 tests, Student's t-test) or nonparametric (Mann-Whitney U-test) tests as adequate.

Results: A total of 287 patients were included in the study (120 in group A and 167 in group B); there were no significant differences in the age, gender, severity of decompensation or comorbidity distributions. The mean duration of admission was significantly different, 2.51 \pm 0.95 days in group A and 3.10 \pm 1.05 days in group B ($p < 0.001$); there were no significant differences in the ten-day return / readmission rates.

Conclusions: Ab initio oral moxifloxacin is an effective alternative in the management of exacerbations in patients with COPD requiring admission to a short-stay emergency outpatient clinic.

Palabras clave: EPOC. Moxifloxacino. Patología crónica respiratoria.

Key Words: COPD. Moxifloxacin. Chronic respiratory disease.

Correspondencia: Antonio Juan Pastor.

Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Bellvitge.
C/ Feixa Llarga s/n. 08907 Hospitalet de Llobregat. Barcelona.
E-mail: ajp@csub.scs.es

Fecha de recepción: 17-2-2006
Fecha de aceptación: 20-2-2007

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) e infección del tracto respiratorio inferior existen estudios suficientes que demuestran que, en régimen ambulatorio, el tratamiento antibiótico oral es eficaz en el control de la infección, y ésta es la práctica habitual^{1,2}. Además, en los últimos años, se han publicado estudios que demuestran que el tratamiento en tandas cortas de sólo cinco días con moxifloxacino oral es eficaz frente al tratamiento clásico con β -lactámicos y macrólidos³⁻⁷.

Cuando el paciente con EPOC agudizado requiere ingreso hospitalario⁸, la opción de tratamiento oral de entrada no se plantea, y es habitual que el médico que decide el tratamiento desde urgencias tienda a iniciar el tratamiento antibiótico con la formulación endovenosa, para posteriormente completar el tratamiento por vía oral.

Las recomendaciones de las diferentes sociedades internacionales y de la Sociedad Española de Patología Respiratoria (SEPAR) sobre el tratamiento antibiótico en la agudización de la EPOC son claras en cuanto a las familias de antibióticos aconsejadas, pero no suelen hacer referencia a la vía de administración^{9,10}. En este sentido, tampoco existen recomendaciones concretas sobre el momento en que se debe cambiar la vía de administración del antibiótico de endovenoso a oral.

La aparición de las nuevas fluorquinolonas, y en especial moxifloxacino, con un espectro antimicrobiano adecuado para el tratamiento del paciente con agudización de la EPOC, con una cómoda posología (400 mg una vez al día) y una biodisponibilidad oral equivalente a la endovenosa, podrían representar una alternativa eficaz a los antibióticos usados habitualmente en los pacientes que requieren ingreso hospitalario, incluso en régimen de corta duración.

MATERIAL Y MÉTODOS

Ámbito del estudio

El estudio se realizó en la Unidad de Corta Estancia de Urgencias¹¹ del Hospital Universitario de Bellvitge, hospital de tercer nivel situado en l'Hospitalet de Llobregat en Barcelona, con unas 125.000 consultas anuales de pacientes adultos en el Servicio de Urgencias. El hospital presta servicio a una comunidad de 1,5 millones de habitantes, con una cartera de servicios que comprende la mayoría de especialidades, salvo pediatría, obstetricia y grandes quemados.

Estructura de la unidad¹²

La Unidad de Corta Estancia de Urgencias dispone de 24 camas en habitaciones individuales y un equipo médico formado por tres médicos especialistas en Medicina Interna adscritos al Servicio de Urgencias. La unidad se abre de noviembre a marzo, como medida de soporte invernal al aumento de consultas urgentes por patología cardiorrespiratoria crónica agudizada. El número de ingresos al mes es de, aproximadamente, 210 pacientes, con una estancia media inferior a 3 días. De éstos, más de un 40% presentan agudización de patología respiratoria crónica y el 85% de ellos, reciben tratamiento antibiótico.

Objetivos

Comparar la eficacia a corto y medio plazo del tratamiento con moxifloxacino oral 400 mg/día durante 5 días, iniciando el tratamiento oral al ingreso del paciente, frente a otros tratamientos clásicos incluidos en las recomendaciones de la SEPAR, administrados de entrada por vía endovenosa y posteriormente por vía oral, hasta completar un total de 7 a 10 días de tratamiento.

Diseño del estudio

En diciembre de 2004, se informó a los tres médicos adscritos a la unidad sobre la disponibilidad de dispensación de moxifloxacino oral y, en consecuencia, de la posibilidad de administrarlo a los pacientes con EPOC agudizada desde su admisión en la UCEU. La elección del tratamiento antibiótico, en cada caso, fue a criterio del médico prescriptor. El período analizado fue de diciembre de 2004 a marzo de 2005, en el que se revisaron las historias clínicas de los pacientes que habían ingresado en la UCEU con diagnóstico al alta de los GRD más frecuentes en patología respiratoria (088, 096 y 097) y que habían recibido algún tipo de tratamiento antibiótico. Se establecieron dos grupos: un grupo A con 120 pacientes que habían sido tratados con moxifloxacino 400 mg al día por vía oral desde el inicio y con un máximo de 5 días de tratamiento entre el período de ingreso y posteriormente al alta hospitalaria; y un grupo B, con 167 pacientes que habían sido ingresados en la unidad por idéntico motivo, tratados inicialmente con antibióticos por vía endovenosa (amoxicilina-ácido clavulánico 1 g cada 8 h, ceftriaxona 1 g cada 24 h o levofloxacino 500 mg cada 24 h). Se recogieron datos sobre género, edad, comorbilidad mediante el índice de Charlson¹³, severidad de la descompensación según los criterios de Anthonissen¹⁴, estancia media, destino al alta (domicilio, tras-



TABLA 1. Resultados obtenidos en los dos grupos de tratamiento

		Grupo Moxifloxacino (n = 120)	Grupo otros (n = 167)	P-valor*
GÉNERO	Mujer	44 (36,7%)	47 (28,1%)	0,126
	Hombre	76 (63,3%)	120 (71,9%)	
EDAD	Media(DE)	74,8 (11,9)	74,75 (10,35)	0,945**
Sat O ₂ al Ingreso	Media (DE)	90,68 (8,91)	89,58 (5,32)	0,407**
pCO ₂ al ingreso	Media (DE)	45,85 (9,65)	46,64 (10,15)	0,580**
Índice de Charlson	Media (IQR)	1,00 (1,00)	1,00 (2,00)	0,489***
Severidad	Moderada	47 (39,2%)	55 (32,9%)	0,277
	Severa	73 (60,8%)	112 (67,1%)	
Estancia promedio (días)	Media (DE)	2,51 (1,23)	3,10 (1,43)	<0,001**
Destino al alta	Domicilio	91 (75,8%)	109 (65,3%)	0,048
	Otros destinos	29 (24,2%)	58 (34,7%)	
Retorno a urgencias (10 días)		7 (5,8%)	6 (3,6%)	0,368
Reingreso (10d)		2 (1,7%)	4 (2,4%)	0,506

*P valor según test χ^2 o test de Fischer según convenga. **P valor según t-Student. ***P valor según test de U de Mann-Whitney.

lado a hospital o uso de otros dispositivos asistenciales como hospitalización a domicilio)¹⁵⁻¹⁷, tasa de retorno/reingreso y mortalidad¹⁸.

Se consideró la estancia media en la unidad y el porcentaje de retorno a urgencias y/o el reingreso hospitalario a los 10 días del alta de la UCEU como indicador de eficacia del tratamiento^{19,20}. El seguimiento de los retornos/reingresos se realizó a través del sistema informático del servicio de admisión de urgencias y de admisión central considerando el retorno/reingreso precoz a urgencias durante los 10 siguientes días al alta como fracaso del tratamiento. La tasa de mortalidad se consideró durante el ingreso.

Análisis estadístico

Tras la comprobación de criterios de normalidad por medio del test de Kolmogorov-Smirnov para las variables cuantitativas se aplicó la prueba t de Student para la comparación de medias o U de Mann Whitney para la comparación de medianas. Para las variables cualitativas se aplicó el test de Chi cuadrado de Pearson, o el test exacto de Fisher como corrección en los casos necesarios. Valor de p estadísticamente significativo cuando $p < 0,05$. Todos los análisis se realizaron mediante el programa SPSS 11.0.

RESULTADOS

De diciembre de 2004 a marzo de 2005, el total de pacientes tratados con antibióticos por agudización de patología crónica respiratoria que requirieron ingreso en la UCEU fueron 287. La distribución por grupos de estudio fue de 120 pa-

cientes en el grupo A (moxifloxacino 400 mg vo durante 5 días), y de 167 en el grupo B (103 tratados con amoxicilina-ácido clavulánico, 40 con levofloxacino y 24 con ceftriaxona), todos tratados de entrada por vía endovenosa y posteriormente con su equivalente por vía oral hasta completar un total de 7 a 10 días de tratamiento. En el caso de los pacientes que recibieron tratamiento con ceftriaxona, el tratamiento de continuidad fue cefuroxima 500 mg cada 12 h en todos los casos.

Los resultados se resumen en la tabla 1. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas ni en la distribución por géneros, promedio de edad, comorbilidad de los pacientes mediante el Índice de Charlson y severidad de la descompensación, aplicando los criterios de Anthonissen (Tabla 2). Respecto al destino al alta, y distinguiendo los pacientes que fueron dados de alta a domicilio de aquellos que requirieron un segundo recurso asistencial (hospitalización a domicilio, centro de subagudos, hospitalización convencional), se observó un mayor porcentaje de pacientes dados de alta en el grupo tratado con moxifloxacino.

De forma estadísticamente significativa, sí se apreciaron diferencias ($p < 0,05$) entre los grupos, en la estancia media en la UCEU como variable considerada directamente relacionada con la eficacia del tratamiento: grupo A, tratados con moxifloxacino oral, 2,51 ($\pm 1,2$) días por 3,10 ($\pm 1,4$) días del grupo B, tratados con otros antibióticos ev de entrada. Ningún paciente falleció durante el período de tratamiento, incluyendo la estancia en la UCEU y resto hasta el final del tratamiento. En el período de seguimiento hasta los 90 días del alta de la UCEU, se documentaron tres (2,5%) pacientes fallecidos en el grupo A (tratados con moxifloxacino) y 7 (4,1%) en el grupo B, y dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p > 0,05$).

TABLA 2. Criterios de Anthonissen

<p>Signos y síntomas principales:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Aumento de la disnea. 2 Expectoración purulenta. 3 Incremento en el volumen de la expectoración. <p>Signos y síntomas secundarios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Fiebre. 2 Aumento de los sibilantes. 3 Aumento de la tos. 4 Aumento de un 20% de la frecuencia cardíaca o respiratoria respecto a la basal. <p>– Descompensación severa: presencia de los tres síntomas principales.</p> <p>– Descompensación moderada: presencia de dos de tres síntomas principales.</p> <p>– Descompensación leve: uno de los tres principales más al menos uno de los secundarios.</p>

DISCUSIÓN

El planteamiento de un estudio observacional y retrospectivo puede suponer una limitación para obtener conclusiones definitivas, puesto que no podemos descartar que los pacientes del grupo A tuvieran menor severidad que los del grupo B. Sin embargo, este tipo de estudios reflejan las condiciones reales de la práctica médica habitual, donde la elección del tratamiento es a criterio exclusivo del médico responsable de la atención del paciente, sin ningún tipo de intervención.

En nuestro caso, a pesar de las limitaciones señaladas, ambos grupos del estudio fueron homogéneos y comparables. Los resultados demuestran que el tratamiento con moxifloxacino oral en pacientes con patología respiratoria crónica agudizada, ingresados en una UCEU, es eficaz en la medida en que acorta la estancia hospitalaria, en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento inicial endovenoso con los antibióticos habitualmente recomendados, y permite un mayor porcentaje de altas a domicilio.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590-5.
- 2- Gravil JH, Al Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
- 3- Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxa-

Otro dato que demuestra la eficacia de moxifloxacino es la ausencia de diferencias significativas en el retorno a los 10 días de los pacientes tratados en ambos grupos.

Las ventajas de tratar a los pacientes ingresados con un antibiótico por vía oral desde el primer día de ingreso son obvias, pero más en una unidad de alta rotación como una UCEU^{11,12}. Es evidente que el hecho de que el paciente reciba el mismo tratamiento que posteriormente seguirá en su domicilio, tanto en el tipo de antibiótico como en la vía de administración, refuerza la confianza de éste en que persistirá su mejoría después del alta y que ésta no depende de si recibe o no tratamiento endovenoso, y esto puede facilitar el alta precoz.

Otra ventaja es el precio por tratamiento. Aunque este estudio no tiene como objetivo el análisis de costes por tratamiento, si comparamos el precio del tratamiento con Actira® 5 días por vía oral con un tratamiento standard iniciado con Augmentine® 1 g/endovenoso cada 8 h durante 2 días y posteriormente 8 días de tratamiento oral, la diferencia es relevante (22,64€ el tratamiento con Actira®, frente a 38,74€ el tratamiento con Augmentine®).

Es por eso que cabe concluir que, en aquellos pacientes con buena tolerancia oral, y en que esté indicada la cobertura antibiótica de la flora habitual de la vía respiratoria inferior, moxifloxacino oral desde el inicio y en pauta de 5 días, es un tratamiento eficaz para la agudización de los pacientes con patología respiratoria crónica, no sólo en pacientes en régimen ambulatorio^{3,5,6} sino en aquellos que requieren ingreso hospitalario urgente.

Nuestras conclusiones refuerzan la idea de plantearnos en un próximo futuro el realizar nuevos estudios, prospectivos y randomizados, que permitan confirmar estos resultados obtenidos.

AGRADECIMIENTOS

A Angels Novelli, supervisora de la UCEU y a todo el equipo de enfermería y auxiliares, a Puri y a Sara administrativas de la unidad. Agradecimiento también a laboratorios BAYER S.A., por habernos facilitado los envases clínicos de Actira® con que tratamos a los pacientes que posteriormente fueron motivo de análisis.

cin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004;125:953-64.

4- Keating GM, Scott LJ. Moxifloxacin: a review of its use in the management of bacterial infections. *Drugs* 2004;64:2347-77.

5- Starakis I, Gogos CA, Bassaris H. Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day co-amoxiclav therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents* 2004;23:129-37.

6- Grassi C, Casali L, Curti E, Tellarini M, Lazzaro C, Schito G; SMART



- Study Group. Studio Multicentrico con Moxifloxacina nel Trattamento delle Riacutizzazioni di Bronchite Cronica Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother* 2002;14:597-608.
- 7- Jardim JR, Rico G, de la Roza C, Obispo E, Urueta J, Wolff M, Miravilles M y Grupo de Estudio Latinoamericano CA. Moxifloxacino frente a amoxicilina en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en América Latina. Resultados de un ensayo clínico multicéntrico. *Arch Bronconeumol* 2003;39:387-93.
- 8- Carrera M, Sala E, Cosío BG, Agustí AG. Tratamiento hospitalario de los episodios de agudización de la EPOC. Una revisión basada en la evidencia. *Arch Bronconeumol* 2005;41:220-9.
- 9- Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo J, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003;39:274-82.
- 10- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
- 11- Corbella X, Salazar A, Maiques JM, Juan A. Unidad de corta estancia de Urgencias, una alternativa a la hospitalización convencional. *Med Clin (Barc)* 2002;118:515-6.
- 12- Salazar A, Juan A, Ballbe R. ED short-stay unit: an effective alternative to in-hospital admission for acute COPD exacerbation. *Emerg Med Journal* 2006;23:833-7.
- 13- Charlson ME, Pompei P, Alex KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- 14- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
- 15- Hernandez C, Casas A, Escarrabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. CHRONIC project. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:58-67.
- 16- Escarrabill J. La atención domiciliaria como alternativa a la hospitalización convencional. *Aten Primaria* 2002;30:304-9.
- 17- Camberg LC, Smith EN, Beaudet M, Daley J, Cagan M, Thibault G. Discharge destination and repeat hospitalizations. *Med Care* 1997;35:756-67.
- 18- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002; 121:1441-8.
- 19- Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:137-41.
- 20- Roberts CM, Ryland I, Lowe D, Kelly Y, Bucknall CE, Pearson M G, et al. Audit of acute admissions of chronic obstructive pulmonary disease: standards of care and management in the hospital setting. *Eur Respir J* 2001;17:343-9.