

**INFORME TÉCNICO N° 004 - 2016 DIGEMID-DAUS-SEMETS/MINSA****I. DATOS DE LA SOLICITUD**

Medicamento solicitado:	Linezolid 600 mg tabletas
Indicación específica:	Tratamiento de la tuberculosis Extensamente Resistente (TB XDR)
Institución que lo solicita:	Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública-MINSA
Número de casos anuales:	141 continuadores+ 120 casos estimados ¹

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Linezolid
Formulación propuesta para inclusión	Linezolid 600 mg tabletas
Verificación de Registro Sanitario²:	04 registros sanitarios vigentes

III. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, en relación a la utilización del medicamento linezolid 600 mg Tableta, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de la tuberculosis Extensamente Resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.

Con fecha de 02 de Diciembre de 2015 se remitió el Memorandum N° 2726-2015-DIGEMID DG-DAUM-SEMETS/MINSA a la Dirección General de Salud de las Personas en el que se indica que a diciembre del 2015, se había realizado una búsqueda bibliográfica sobre la eficacia y la seguridad del medicamento linezolid 600 mg y no se había encontrado nueva información disponible que implique la modificación de la opinión emitida que justifica la utilización del mencionado medicamento en las condiciones indicadas anteriormente, así mismo se indicó, que teniendo en consideración el número de casos continuadores (cien) y los casos estimados (noventa), correspondía a la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) la adecuada determinación del número de casos para el tratamiento con este medicamento, así como el monitoreo de la correcta utilización de acuerdo a las condiciones establecidas en los documentos emitidos por esta Dirección General.

IV. ETRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓNPregunta de evaluación:

¿Es efectivo/eficaz el uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)?

¹ Memorandum N° 2988-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016

² SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso noviembre 2016.



¿Es seguro el uso de linezolid cuando se usa a largo plazo (tiempo mayor a 28 días)?

Estrategia de búsqueda de información:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

Se acoto el periodo de tiempo entre el 01/12/2015 al 31/10/2016.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT)³ indica que:

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país, durante el año 2013 se reportó una morbilidad de 101.9 por 100 000 habitantes, con una incidencia que representa la quinta más alta de la región. Para el año 2013 se reportó 31,052 casos de tuberculosis en todas sus formas, de los cuales 1,281 fueron resistentes a isoniazida y rifampicina (TB multidrogorresistente-TB MDR), los medicamentos más importantes para el tratamiento de la tuberculosis; 77 cumplieron criterios para la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR). En los años 2014 y 2015 en relación a una mayor oferta y descentralización de las pruebas de sensibilidad, el número de casos confirmados de TB XDR se incrementaron a 91 y 105 casos nuevos/año respectivamente.
- En el Perú, la cohorte de TX-XDR, muestra una diferencia significativa entre los egresos del 2009 y los del 2013. El manejo programático con drogas del quinto grupo, incluyendo linezolid, se inició en mayo del 2012. El esquema sin linezolid en el 2009 muestra que el éxito llegaba solo al 17.6%, los fallecidos al 58.8% y el abandono al 5.9%. El esquema con linezolid en el 2013 ha conseguido un éxito del 66.6%, los fallecidos llegaron al 23.5% y el abandono al 3.9%.
- Desde mayo del 2012, cuando se inició el manejo programático de la TB-XDR con medicamentos del quinto grupo en el MINSA, a diciembre del 2015, 204 pacientes han accedido a esquemas de tratamiento con medicamentos del quinto grupo, incluyendo linezolid a dosis de 600 mg/día. La duración de este medicamento prescrito por los médicos

³ Memorandum N° 2988-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016



especialistas es de por lo menos 24 meses. A septiembre del 2016, 90 personas han concluido su tratamiento por dos años, como curados o tratamiento exitoso. De estos 204 pacientes 28 han fallecido durante el tratamiento, la mayoría por evolución de la enfermedad de fondo. A la fecha solo se ha suspendido linezolid en un paciente debido a anemia, la cual se resolvió luego de la suspensión. La conversión bacteriológica de esquemas de tratamiento que incluyen linezolid es del 85,7% al 3er mes de tratamiento y del 100% al 5to mes, lo que hace prever la efectividad de estos esquemas para la TB XDR.

- Varios estudios observacionales han demostrado que linezolid es un medicamento de última línea, efectiva para el manejo de TB MDR y TB XDR. Su uso tiene eficacia clínica en pacientes con TB MDR, incluyendo casos con mal pronóstico como aquellos con resistencia a fluoroquinolonas.
- El uso de linezolid tiene eficacia clínica en pacientes con TB MDR, con mal pronóstico, como aquellos con resistencia ampliada a inyectables de segunda línea o resistencia a fluoroquinolonas, (pre-XDR).

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOLOGÍA

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos. Posee actividad in vitro frente a bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios. Inicialmente las oxazolidinonas fueron investigadas para el tratamiento de la depresión, posteriormente se descubrió que administrados por vía oral o parenteral en animales de experimentación presentaban in vitro un amplio espectro de actividad contra gérmenes gram positivos, anaerobios y Mycobacterium tuberculosis. La toxicidad demostrada en modelos animales (probablemente debido a la mielosupresión) no permitió su desarrollo.⁴

Esfuerzos posteriores permitieron obtener Eperezolid y Linezolid con excelente actividad in vitro y disminuida toxicidad. Aunque ambos presentaron excelente actividad in vitro contra bacterias gram positivas, Linezolid fue elegido para su desarrollo clínico, debido a su mayor disponibilidad y mejores niveles plasmáticos, lo que permitió la dosificación de dos veces al día⁵.

Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Se une específicamente al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación⁶.

FARMACOCINÉTICA

El efecto antibacteriano óptimo de Linezolid se alcanza cuando las concentraciones plasmáticas están por encima de la concentración mínima inhibitoria durante el tiempo de tratamiento (CMI [$>$ MIC T] y la relación entre la concentración-tiempo del área bajo la curva (AUC) y la CMI (AUC / CMI) en el plasma es mayor que 100, como es comúnmente obtenido con administración de la dosis estándar de 600mg dos veces al día. Además de una amplia distribución en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central (CNS) y las vías respiratorias, una farmacocinética casi lineal y buena tolerabilidad son características adicionales de linezolid. Sin embargo, la

⁴ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Actualizado Agosto 2016. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FichaTecnica_64109.html.pdf

⁵ Robert C. Moellering, Jr., MD. Linezolid: the first oxazolidinone Antimicrobial. Ann Intern Med January 21, 2003 138:135-142

⁶ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Actualizado Agosto 2016. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FichaTecnica_64109.html.pdf



variabilidad en la farmacocinética de la droga asociada a condiciones clínicas (por ejemplo, sepsis, lesiones por quemaduras, enfermedad renal en etapa terminal, fibrosis quística), hemodiálisis y la edad (en especial los jóvenes) pueden reducir el T_{1/2} CMI y el ratio AUC / CMI, perjudicando así la actividad antibacteriana y la de prevención de mutantes. En la mayoría de los casos, cambios en la dosis o en el horario de administración (por ejemplo, una dosis diaria adicional puede mejorar la eficacia de Linezolid⁷.

Linezolid puede afectar su propio metabolismo, como resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas mitocondriales, y esto podría llevar a concentraciones plasmáticas más altas y aumento del riesgo de toxicidad no despreciable. Esto último puede ocurrir durante la administración a largo plazo de Linezolid o en la presencia de algunas patologías (por ejemplo, enfermedad renal o trasplante renal) asociadas con altas concentraciones plasmáticas del fármaco. Por lo tanto, la optimización del tratamiento debe ser considerado como un requisito para un uso más eficaz y tolerable de Linezolid principalmente en poblaciones especiales⁸.

RESISTENCIA

La resistencia al Linezolid está asociada a las mutaciones puntuales en el 23S rRNA. La resistencia a Linezolid se ha reportado en enterococos, Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasa negativos. Esta disminución en la sensibilidad al linezolid ha sido por lo general asociada con el tratamiento prolongado y la presencia de material protésico o abscesos no drenados.⁹ Existen algunos estudios que han reportado resistencia de Mycobacterium tuberculosis a Linezolid en un porcentaje de 1.9%, el mecanismo por el cual se produce esta resistencia no se ha determinado¹⁰.

USOS/INDICACIONES

Linezolid según las agencias reguladoras de Medicamentos (Food and Drug Administration, Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de productos de la Salud, Agencia Española de Medicamentos), fue aprobado para el tratamiento de Neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se tiene certeza o se sospecha que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a Linezolid^{11,12,13}.

Se recomienda que el tratamiento con Linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista en enfermedades infecciosas. La duración del tratamiento depende del microorganismo, lugar de la infección, gravedad y

Infecciones	Dosis	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial	600 mg 2 veces al día	10-14 días consecutivos
Neumonía adquirida en la comunidad		
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos		

⁷ Antonello Di Paolo,1 Paolo Malacarne,2 Emanuele Guidotti,1 Romano Danesi1 and Mario Del Tacca. Pharmacological Issues of Linezolid. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (7): 439-447

⁸ Antonello Di Paolo,1 Paolo Malacarne,2 Emanuele Guidotti,1 Romano Danesi1 and Mario Del Tacca. Pharmacological Issues of Linezolid. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (7): 439-447

⁹ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Actualizado Agosto 2016. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FichaTecnica_64109.html.pdf

¹⁰ Elvira Richter, Sabine Ru"sch-Gerdes, and Doris Hillemann First Linezolid-Resistant Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrobial Agents and chemotherapy, Apr. 2007, p. 1534-1536

¹¹ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Actualizado Agosto 2016. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FichaTecnica_64109.html.pdf

¹² Zyvoxid. Agence Francaise de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. [Internet]. Actualizado junio 2015. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=68311278&typedoc=R&ref=R0260877.htm>

¹³ Zyvox. Food and Drug Administration. [Internet]. Actualizado junio 2015. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021130s030,021131s029,021132s034lbl.pdf



respuesta clínica del paciente. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días¹⁴. Las dosis recomendadas para las indicaciones aprobadas son:

Ninguna Agencia de Países de Alta Vigilancia Sanitaria ha autorizado la indicación de tratamiento para la tuberculosis, en ninguna de sus formas.

VII. TRATAMIENTO

SUMARIOS:

DYNAMED¹⁵

- Sobre la tuberculosis extremadamente resistente indica que es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis* resistente a la isoniazida, rifampicina, cualquier fluoroquinolona, y al menos 1 de los 3 inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina o capreomicina)
- Sobre el tratamiento de la TB XDR señala:
 - El tratamiento de sospecha o confirmación de la TB XDR debe ser realizado por o en estrecha consulta con un experto.
 - La base del tratamiento es el régimen con multidroga
 - El cultivo y la prueba de sensibilidad a fármacos es crucial para guiar el tratamiento. La terapia empírica debe iniciarse a la espera del cultivo y a los resultados de susceptibilidad
 - Nunca agregar sólo un nuevo fármaco a un régimen ineficaz
 - Al iniciar o cambiar de tratamiento siempre usar ≥ 3 fármacos no utilizados previamente que han demostrado susceptibilidad in vitro; incluir un agente inyectable al régimen; utilizar > 3 agentes, si están disponibles otros medicamentos no utilizados previamente propensos a ser activos; considerar los regímenes con 4 a 6 medicamentos en los pacientes con TB resistente a la isoniazida, rifampicina y otro régimen de agente de primera línea; tratar de evitar los fármacos con resistencia in vitro; el uso de 2 agentes inyectables no es recomendada.
 - El uso de ≥ 6 medicamentos durante la fase intensiva y 4 medicamentos durante la fase de continuación puede aumentar el éxito del tratamiento en pacientes con TB XDR.
 - La adición de linezolid al fracaso del régimen quimioterápico puede aumentar la probabilidad de conversión del cultivo de esputo en pacientes con tuberculosis pulmonar XDR crónica.

UPTODATE¹⁶

Señala que el tratamiento para la tuberculosis resistente a los medicamentos debe ser individualizado en base a la sensibilidad, potencia y toxicidad de estos fármacos siempre que sea posible. No se han realizado estudios aleatorizados controlados definitivos para establecer regímenes óptimos para el tratamiento de pacientes con diversos patrones de tuberculosis resistentes a medicamentos, por lo tanto, las recomendaciones de tratamiento se basan en la

¹⁴ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. [Internet]. Actualizado Agosto 2016. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64109/FichaTecnica_64109.html.pdf

¹⁵ DynaMED® Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR TB) [En línea]. Fecha de actualización: febrero 2016 [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/dynamed>

¹⁶ Heysell S, UpToDate® Diagnosis, and treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. [En línea]. Fecha de actualización: mayo 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



opinión de expertos. En el tratamiento de la TB XDR, linezolid puede tener un beneficio particular, pero este debe también considerar su toxicidad durante su uso a largo plazo.

BEST PRACTICE¹⁷

- La tuberculosis extensamente resistente a los fármacos se define como la resistencia al menos a isoniazida y rifampicina, a cualquier fluoroquinolona, y a cualquier de los tres agentes inyectables de segunda línea (amikacina, capreomicina y kanamicina).
- Se puede sospechar resistencia a fármacos sobre la base de información histórica y epidemiológica.
- El manejo requiere una consulta con expertos.
- Si la probabilidad de TB MDR es baja, se recomiendan medicamentos estándar, teniendo en cuenta la tolerancia, efectos secundarios y el costo de otros fármacos de segunda línea.
- Si la sospecha de TB MDR es alta, deben considerarse los 4 fármacos estándar, más ciertos fármacos de segunda línea (por ejemplo, una fluoroquinolona y un agente inyectable).
- El régimen final debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los fármacos.
- Nunca se debe agregar un solo medicamento nuevo a un régimen fallido.
- La dosificación intermitente no suele ser una opción para los regímenes de TB MDR.
- Los medicamentos menos preferidos son una parte importante del tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a fármacos, que no toleran los fármacos preferidos, estos incluyen inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina), fluoroquinolonas (moxifloxacino, levofloxacino), etionamida, cicloserina, ácido aminosalicílico, linezolid y bedaquilina.
- En una serie de estudios clínicos, la mayoría de los casos con TB MDR fueron tratados con éxito con un tratamiento médico que incluía linezolid.
- La utilidad clínica de linezolid fue limitada por la toxicidad asociada con el uso a largo plazo, incluyendo la supresión de la médula ósea con anemia severa y neuropatía.

GUIAS DE PRACTICA CLINICA (INTERNACIONALES):

En el periodo acotado entre el 01/12/2015 al 31/10/2016, se encontraron las siguientes Guías Clínicas de calidad, publicadas en relación al uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis XDR

OMS (2016)¹⁸

La OMS en su guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, hace una propuesta importante sobre la duración y la composición de los esquemas terapéuticos para pacientes adultos y niños con tuberculosis multi y extensivamente resistente (M/XDR) o aislamientos monorresistentes a isoniazida o rifampicina, así como también en los casos de tuberculosis causados por *M. bovis*.

La guía plantea comparar:

- Eficacia y la seguridad de regímenes estandarizados acortados, de hasta doce meses de duración (shorter regimens) para TB M/XDR versus los tratamientos convencionales más largos.

¹⁷ Horne D. Pulmonary tuberculosis. Best Practice® [En línea]. Fecha de actualización: febrero 2016 [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>

¹⁸ World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.



- Relacionar los resultados finales del tratamiento adecuado con respecto al momento de inicio del mismo (delay of starting)
- Evaluar el efecto de la intervención quirúrgica cuando estuviera indicada.

Linezolid ha demostrado un beneficio de tratamiento estadísticamente significativo tanto en ensayos clínicos aleatorizados como en estudios de cohortes en pacientes adultos, siendo este beneficio más marcado en pacientes con resistencia adicional a fluoroquinolonas y con TB XDR. Tanto en datos individuales de pacientes adultos y de pacientes pediátricos no mostraron un aumento significativo en el éxito del tratamiento asociado con el uso de clofazimina, mientras que linezolid se usó con moderación en las cohortes incluidas para permitir un análisis concluyente.

Cuando se utiliza linezolid, es necesario que haya una estrecha vigilancia de los efectos secundarios, especialmente la anemia, trombocitopenia, acidosis láctica, neuropatía periférica y neuropatía óptica, ya que estos pueden ser graves y potencialmente amenazantes. Históricamente linezolid ha sido muy costoso, sin embargo, recientemente ha quedado libre de patente y la disponibilidad de productos genéricos ha reducido su precio en el mercado sustancialmente e incluso puede disminuir aún más.

La guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos de la OMS propone la siguiente reclasificación de los medicamentos para tuberculosis drogo resistente:

- GRUPO A: levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino
- GRUPO B: amikacina, capreomicina, kanamicina (estreptomicina); en niños que no se encuentren graves se puede evitar el uso de estos agentes
- GRUPO C: etionamida (o protionamida), cicloserina (Terizidona), linezolid, clofazimina
- GRUPO D (para añadir; no son parte del grupo central de fármacos)
 - GRUPO D1: pirazinamida, etambutol, isoniacida a dosis alta
 - GRUPO D2: bedaquilina y delamanid
 - GRUPO D3: PAS, imipenem-cilastatina, meropenem, amoxicilina-clavulanato

GUIAS DE PRACTICA CLINICA (NACIONALES):

En la revisión acotada entre el 01/12/2015 al 31/10/2016, no se encontraron guías de práctica clínica de calidad publicadas en relación al uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis XDR

MINSA (2013)

La Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis vigente¹⁹, establece que los medicamentos anti-TB se clasifican en grupos según su eficacia, propiedades y evaluación clínica de su efectividad anti-tuberculosis como se detalla en la tabla siguiente:

¹⁹ MINSA. NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 715-2013/MINSA.

Tabla 7: Clasificación de medicamentos antituberculosis

Grupo	Medicamentos
Grupo 1: Agentes de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E), pirazinamida (Z), rifabutina (Rfb), estreptomicina (S).
Grupo 2: Agentes inyectables de segunda línea	Kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm).
Grupo 3: Fluoroquinolonas	levofloxacina (Lfx), moxifloxacina (Mfx)
Grupo 4: Agentes de segunda línea bacteriostáticos orales	etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido para-amino salicílico (PAS)
Grupo 5: Agentes con evidencia limitada	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniacida, claritromicina (Clr), tioridazina (Tio)

Los esquemas individualizados para TB-MDR (tuberculosis multidrogoresistente) serán elaborados por el médico consultor y revisado posteriormente por el CRER/CER-DISA. (Comité Regional de Evaluación de Retratamientos). Los esquemas para TB-XDR (tuberculosis extremadamente resistente) serán elaborados por el médico tratante de las UNETs (Unidad Especializada en Tuberculosis) y revisados por el CNER (Comité Nacional de Evaluación de Retratamientos). El esquema individualizado para el paciente con TB MDR/XDR señala que debe utilizarse medicamentos del quinto grupo solamente en los casos de TB-XDR en los que no se pueden elaborar un régimen efectivo con medicamentos de los grupos 1 al 4.

Los pacientes con TB-XDR y aquellos con indicaciones de medicamentos del quinto grupo deben:

- Iniciar su tratamiento internados en las UNETs, por lo menos 2 meses en ambiente con adecuado control de infecciones.
- Recibir los medicamentos parenterales por catéteres subcutáneos de larga duración.
- Al alta hospitalaria, la continuación del tratamiento será en instituciones o en domicilios acondicionados con medidas de control de infecciones.

La duración total de los tratamientos para TB resistente es guiada por la conversión de los cultivos. En los casos de TB XDR la duración del tratamiento será individualizada, debiendo recibir por lo menos 24 meses. La prolongación del tratamiento mayor a 24 meses siempre debe ser autorizada por el CRER/CER-DISA y notificada a la ESN PCT (Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis).

En los casos de TB XDR la duración de los carbapenems e inyectables de segunda línea será determinado de acuerdo a la evolución clínica, bacteriológica y radiológica evaluada por los médicos tratantes de la UNET en coordinación con la CNER.



EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:

En la revisión acotada entre el 01/12/2015 al 31/10/2016, se encontraron las siguientes Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias publicadas en relación al uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis XDR.

IETSI (2016)²⁰

El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI de EsSalud, en su Dictamen preliminar sobre la seguridad y eficacia de linezolid en el tratamiento de tuberculosis extremadamente resistente concluyen:

- La Evaluación de la tecnología sanitaria identificó evidencia de baja calidad respecto a los efectos de beneficio y de daño de los regímenes que contiene linezolid comparado con los regímenes sin linezolid.
- El único ensayo que responde a la pregunta PICO mostró que el balance de efectos de beneficio supera a los eventos adversos. La proporción de pacientes curados fue dos veces la conseguida en el grupo de comparación. Se observó elevada toxicidad asociada con linezolid, pero con una discontinuación mínima y en muchos casos se pudieron resolver con la reducción de la dosis. Sin embargo, la confianza en estos resultados es aún baja por la evidencia de baja calidad.
- Los pacientes infectados con cepas resistentes como los casos de TB-XDR no solo tienen disminuida su posibilidad de éxito con el tratamiento y mayor mortalidad, sino que serán fuente de transmisión de la enfermedad mientras no reciban tratamiento oportuno y obtengan conversión del esputo, aumentando la carga de la enfermedad.
- A pesar de la evidencia de baja calidad, se debe considerar el uso de linezolid en el tratamiento de los pacientes con TB-XDR, por tratarse de una enfermedad de alta repercusión en la salud pública si no es controlada. Además, estos pacientes han desarrollado resistencia a la gran mayoría de drogas antituberculosas disponibles.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de linezolid dentro de los esquemas antituberculosos para casos de TB-XDR es aún limitada, se establece que el efecto de la aprobación temporal de linezolid por parte del IETSI, para su uso en el tratamiento de TB-XDR se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de dos años para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

REVISIONES SISTEMATICAS/METANALISIS

- A Agyeman y R Ofori-Asenso (2016)²¹ Realizaron una revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de evaluar sistemáticamente la evidencia existente sobre la eficacia y tolerabilidad de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis MDR o XDR, como actualización a las revisiones previamente realizadas
Para la evaluación de la eficacia los datos se extrajeron de los pacientes que alcanzaron la conversión del cultivo del esputo a negativo así como los que fueron curados. Los

²⁰ Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N°008-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Seguridad y Eficacia de Linezolid en el Tratamiento de Tuberculosis Extremadamente Resistente. Lima 2016. [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT008_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2016.pdf

²¹ A Agyeman, R Ofori-Asenso. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2016. 15:41



pacientes que incumplieron, fracasaron con el tratamiento, recayeron o murieron, fueron considerados como resultados desfavorables. En cuanto a la tolerabilidad se extrajeron datos de neuropatías, mielosupresión, interrupción temporal y permanente de linezolid debido a estos efectos adversos y otros efectos adversos asociados a linezolid.

En la revisión se incluyeron 23 estudios, estos estudios se realizaron en 14 países, más de la mitad (57% n=13) se realizaron en Asia, el resto de los estudios se realizaron en América del Norte (n=4), América del Sur (n=1) y Europa (n=5). Ninguno de los estudios seleccionados se realizó en África. Alrededor del 57% (n=13) de los estudios se realizaron en los últimos 5 años (2011-2016). La mayoría de los estudios fueron series de casos (n=20, 87%). Solo se identificó un ensayo controlado aleatorizado, los dos estudios restantes fueron ensayos clínicos no aleatorizados de fase 1 y el otro es un ensayo clínico de fase 2a. En este metaanálisis 507 pacientes recibieron linezolid como parte de su régimen de tratamiento y 503 pacientes fueron evaluados para los resultados definitivos (curado, tratamiento completado, fallecido, fracaso). Aproximadamente el 57% de los pacientes incluidos en la prueba resultaron positivos para TB XDR y el 3% habían documentado el estado seropositivo, por lo tanto, la población involucrada fue predominantemente VIH negativo.

En la mayoría de los estudios, linezolid fue incluido en el régimen de tratamiento basado en las pruebas de sensibilidad del fármaco, tras el fracaso del tratamiento con el régimen anterior. Linezolid se administró generalmente a una dosis mínima diaria de 300 mg a una dosis máxima de 1200 mg. La duración del tratamiento osciló entre 1 a 36 meses.

Sobre los resultados de la eficacia el estudio indica que a excepción de un estudio, todos los estudios informaron sobre la conversión del cultivo de esputo con una proporción agrupada de 88.45% (IC 95%: 83.82-92.38; p=0.0112) con una moderada heterogeneidad entre los estudios ($I^2=45.4\%$, IC 95%: 0-65.9%).

Ocho estudios, alcanzaron un 100% de la conversión del cultivo de esputo con un número total de 98 de 507 pacientes expuestos a linezolid. Entre estos ocho estudios, tres estudios administraron linezolid a una dosis de 600 mg dos veces al día y un estudio administraba una dosis de 600 mg al día; los cuatro estudios restantes tuvieron regímenes de dosificación mixta.

Un total de 274 pacientes alcanzaron el éxito del tratamiento en los 23 estudios con una proporción combinada de 77.36% (IC 95%: 71.38-82.8.3, p=0.0365). Solo 2 estudios tuvieron menos del 50% de éxito en el tratamiento con linezolid con un régimen de dosis de 600 y 1200 mg al día. Tres estudios informaron éxito del tratamiento en un 100% (IC95%: 78.20-100, 54.07-100, 66.37-100 respectivamente)

Los autores del estudio señalan que la evidencia disponible, principalmente estudios de observación, ha demostrado que linezolid es eficaz en el tratamiento de la TB MDR/XDR. No obstante los pacientes deben ser monitoreados de cerca por la incidencia de eventos adversos, tales como, mielosupresión y neuropatía.

ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

En el periodo acotado entre el 01/12/2015 al 31/10/2016, no se encontraron Ensayos Clínicos Aleatorizados de calidad publicadas en relación al uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis XDR.



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN SEGURIDAD

REVISIONES SISTEMATICAS/METANALISIS

- A Agyeman y R Ofori-Asenso (2016)²² Realizaron una revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de evaluar sistemáticamente la evidencia existente sobre la eficacia y tolerabilidad de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis MDR o XDR, como actualización a las revisiones previamente realizadas
Para la evaluación de la tolerabilidad se extrajeron datos de neuropatías, mielosupresión, interrupción temporal y permanente de linezolid debido a estos efectos adversos y otros efectos adversos asociados a linezolid.
En la revisión se incluyeron 23 estudios, estos estudios se realizaron en 14 países, más de la mitad (57% n=13) se realizaron en Asia, el resto de los estudios se realizaron en América del Norte (n=4), América del Sur (n=1) y Europa (n=5). Ninguno de los estudios seleccionados se realizó en África. Alrededor del 57% (n=13) de los estudios se realizaron en los últimos 5 años (2011-2016). La mayoría de los estudios fueron series de casos (n=20, 87%).
Los resultados del estudio indican que se observó eventos adversos que provocaron la interrupción permanente de linezolid en 21 estudios con proporción combinada de 15.81% (IC 95%: 9.68-23.11; p<0.0001). Se observó heterogeneidad de 74% (IC 95%: 58.0-82.0), dos estudios no informaron la interrupción permanente debido a la toxicidad de linezolid. En cinco estudios no hubo la interrupción permanente de linezolid debido a eventos adversos.
Los 23 estudios informaron mielosupresión en forma de anemia o neutropenia. Se observó proporción combinada de mielosupresión de 32.93% y una alta heterogeneidad de 83%. El estudio realizado por Tse-Chang et al²³ registró la mayor incidencia de mielosupresión; 4% (1 de cada 24 pacientes) con dosis diaria de 300 mg de linezolid.
La neuropatía también se registró en todos los estudios menos en una con una proporción combinada de 29.92%. La mayor proporción de neuropatía se observó en el estudio de Nam et al²⁴ con una proporción de 81.82%, donde linezolid se administró a una dosis máxima de 600 mg al día.
Con excepción del estudio realizado por Von der Lippe et al²⁵, se reportaron eventos adversos que no fueron mielosupresión y neuropatía en los 22 estudios restantes. Se reportaron con mayor frecuencia náuseas y vómitos, otros estudios incluyeron hiperpigmentación de la cavidad oral y discapacidad visual transitoria.

GUIAS DE PRACTICA CLINICA (INTERNACIONALES):

OMS (2016)²⁶

La guía de la OMS para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, señala sobre linezolid lo siguiente:

- Las reacciones adversas de linezolid incluyen: acidosis láctica, trombocitopenia y anemia. Estos pueden ser graves y potencialmente mortales, aunque son reversibles con la

²² A Adom Agyeman, R Ofori-Asenso. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2016. 15:41

²³ Tse-Chang A, Kunimoto D, Der E, Ahmed R. Assessment of linezolid efficacy, safety and tolerability in the treatment of tuberculosis: a retrospective case review. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2013;24(3):e50-2

²⁴ Nam HS, Koh WJ, Kwon OJ, Cho SN, Shim TS. Daily half-dose linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33(1):92-3

²⁵ Von Der Lippe B, Sandven P, Brubakk O. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. *J Infect*. 2006;52(2):92-6

²⁶ World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.



interrupción del fármaco o en algunas ocasiones reduciendo la dosis (generalmente de 600 mg diarios a 300 mg diarios).

- La toxicidad hematológica es menos común con las actuales estrategias de dosificación diaria.
- La neutropenia periférica no siempre puede mejorar con la interrupción del fármaco.
- La neuropatía óptica debe tratarse como una emergencia médica.
- Dada la potencial gravedad de las reacciones adversas asociadas con linezolid, la decisión de usarlo debe equilibrar los riesgos, beneficios y la disponibilidad de otros medicamentos contra la tuberculosis.
- Su uso debe ir acompañado de una estrecha vigilancia de los eventos adversos. Cuando esto no sea posible, linezolid se reservaría para los pacientes con TB-MDR que tengan resistencia a fármacos adicionales, pacientes con TB-XDR, o a los que sean intolerantes a otros componentes del régimen básico.

La Base de Datos Vigi-Access del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2016 para el medicamento Linezolid 15 934 registros de sospechas de Adversas a Medicamentos (RAMs), siendo los más frecuentes los relacionados con la sangre y el sistema linfático ²⁷

	REACCIONES ADVERSAS	CASOS
1	Blood and lymphatic system disorders	3394
2	General disorders and administration site conditions	1749
3	Nervous system disorders	1715
4	Gastrointestinal disorders	1473
5	Investigations	1422
6	Skin and subcutaneous tissue disorders	1131
7	Infections and infestations	818
8	Metabolism and nutrition disorders	604
9	Psychiatric disorders	489
10	Renal and urinary disorders	402
11	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	387
12	Eye disorders	359
13	Injury, poisoning and procedural complications	324
14	Vascular disorders	312
15	Hepatobiliary disorders	301
16	Cardiac disorders	282
17	Musculoskeletal and connective tissue disorders	277
18	Immune system disorders	184
19	Ear and labyrinth disorders	84
20	Surgical and medical procedures	60
21	Neoplasms benign, malignant and unspecified	40
22	Social circumstances	35
23	Endocrine disorders	23
24	Reproductive system and breast disorders	23
25	Product issues	21
26	Congenital, familial and genetic disorders	14
27	Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	11

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia durante el periodo acotado de diciembre 2015 hasta agosto 2016 ha recibido 03 notificaciones de sospecha de reacciones adversas a Linezolid

²⁷ The Uppsala Monitoring Centre. VVigiAcces [En línea]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>



(no específica indicación médica, forma farmacéutica, concentración) clasificadas como moderadas, según se detalla a continuación: ²⁸

EDAD	SEXO	MEDICAMENTO	REACCIÓN(ES)
18 años	Femenino	Linezolid	HEPATOCELULAR, LESIÓN
75 años	Masculino	Linezolid	TROMBOCITEMIA; ANEMIA; HEPATOCELULAR, LESIÓN; ABDOMEN, DOLOR; DEBILIDAD MUSCULAR; ESCALOFRÍOS; SUDORACIÓN AUMENTADA
58 años	Femenino	Linezolid	TOS, MAREO, NAUSEAS, ADORMECIMIENTO

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Costos directos:

Medicamento o Tabletas	Dosis (mg)/día	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis /Día S/.	Costo/Dosis/anual / paciente S/.	Costo anual/261 pacientes (2016) ²⁹
LINEZOLID 600mg Tab	600 mg ³⁰	38.00 ³¹	38.00	13 870.00	3 620 070.00

- Considerar que la revisión de costos solo considera al medicamento linezolid 600mg tableta mas no los otros medicamentos que forman parte del esquema de tratamiento, ni el costo de las reacciones adversas, su tratamiento y/o cualquier otra complicación

XI. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Indicaciones aprobadas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ³² en Julio del 2001 aprueba el uso de linezolid para las siguientes indicaciones: Neumonía nosocomial, Neumonía adquirida en la comunidad e infecciones complicadas de piel y tejidos blandos.

La Food and Drug Administration (FDA)³³ en abril del 2000 lo aprueba para infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina, incluyendo casos de bacteriemia; neumonía nosocomial causada por *S. Aureus* ó *S. Neumoniae* (sensible a penicilinas); neumonía adquirida en la comunidad causada por *S. Aureus* (sólo sensible a meticilina) ó *S. Neumoniae* (sensible a penicilinas); e Infecciones de la piel y tejidos blandos causados por *S. Aureus* ó *S. Pyogenes* complicadas o no y las complicadas causadas por *S. Agalactiae*.

²⁸ DIGEMID-MINSA Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

²⁹Memorandum N° 2988-2016-DGIESP/MINSA de fecha 27 de octubre del 2016

³⁰ MINSA. NTS N°104-MINSA/DGSP V0.1. Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM 715-2013/MINSA. 2013

³¹ MINSA-CENARES. Sistema de Gestión Administrativa. Pedido-Comprobante de salud N°04293 septiembre del 2016 [Internet]. [Fecha de consulta: noviembre 2016]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

³² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LINEZOLID [Internet]. Actualizado Mayo 15, 2015. [Fecha de consulta: Octubre 2016]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/> [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

³³ Zyvox. Food and Drug Administration. [Internet]. Actualizado junio 2015. [Fecha de consulta: Noviembre 2016]. URL disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/021130s030,021131s029,021132s034lbl.pdf



Linezolid tabletas se viene usando como agente antituberculoso de segunda línea fuera de las indicaciones aprobadas por las Agencias Reguladoras de alta vigilancia sanitaria como la FDA³⁴, Canadá³⁵ y España³⁶.

DIGEMID autorizó las siguientes indicaciones para linezolid: Neumonía nosocomial, Neumonía adquirida en la comunidad, Infecciones complicadas de piel y tejido blando e Infecciones por enterococcus vancomicina-resistentes

Lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la salud (OMS)

Linezolid se encuentra en la 19th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2015)³⁷ y en la 5th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2015)³⁸. Linezolid no se encuentra en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú³⁹

XII. CONCLUSIONES

1. Ninguna agencia reguladora de medicamentos (incluyendo DIGEMID), autoriza el uso de linezolid 600 mg tabletas para el tratamiento de la tuberculosis XDR, por lo que esta indicación se considera "off-label" y su uso en esta indicación sería estrictamente bajo responsabilidad de cada prescriptor.
2. La OMS establece que linezolid forma parte del Grupo C de la clasificación de medicamentos antituberculosos drogo resistentes.
3. La información encontrada sobre la eficacia de linezolid en el tratamiento de tuberculosis XDR se limita a estudios de casos de pacientes y ensayos clínicos en poblaciones pequeñas, en los que no se realizaron análisis de los subgrupos de pacientes con TB XDR y no se mencionan las otras drogas usadas de forma rutinaria, lo cual puede entenderse como factores de confusión ya que la respuesta positiva podría ser resultado de la coadministración o de las otras drogas antituberculosas. La tasa de éxito encontrada en la terapia con linezolid (en esquema no definido) para TB-XDR para la revisión sistemática de Agyeman fue del 77.36%, asociado con 15.81% de interrupción permanente de linezolid debido a efectos adversos.
4. Las reacciones adversas de linezolid incluyen: acidosis láctica, trombocitopenia, anemia, toxicidad hematológica, neutropenia periférica, neuropatía óptica entre otros y dada la potencial gravedad de las reacciones adversas asociadas con linezolid, la decisión de usarlo debe equilibrar los riesgos, beneficios y la disponibilidad de otros medicamentos contra la tuberculosis. Su uso debe ir acompañado de una estrecha vigilancia de los eventos adversos.

³⁴ Food and Drug Administration (FDA).LEVAQUIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

³⁵ HealthCanada. ACTLEVOFLOXACIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

³⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LEVOFLOXACINA [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

³⁷ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

³⁸ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015

³⁹ Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA. Se aprueba el Documento Técnico "Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales". Perú



5. Sin Considerar los costos adicionales de los otros medicamentos que forman parte del esquema de tratamiento, reacciones adversas y/o cualquier otra complicación, el costo del medicamento linezolid 600 mg tableta para los 261 pacientes que hace referencia la ESNPCT, representaría un gasto al país de 3 620 070.00 Soles.
6. Se ha realizado una búsqueda bibliográfica acotada en el periodo entre el 01/12/2015 al 31/10/2016, sobre la eficacia y seguridad del medicamento linezolid 600 mg y no se ha encontrado nueva información disponible que implique modificación de la opinión emitida anteriormente que justifica la utilización del mencionado medicamento en las siguientes condiciones indicadas para su uso en el tratamiento de pacientes con tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR):
 - El diseño del esquema de tratamiento para los pacientes con TB-XDR, debe hacerse según prueba de sensibilidad vigente.
 - Los pacientes TB-XDR deben iniciar su tratamiento con linezolid, internados en las UNETs para realizar aislamiento temporal para reducir el riesgo de transmitir la enfermedad, como medida de seguridad para proteger la salud pública, garantizar la supervisión directa del tratamiento, facilitar la administración del tratamiento endovenoso, y el monitoreo cercano del paciente para posibles reacciones adversas.
 - Debe tenerse en cuenta también que las Guías y las evidencias de seguridad revisadas establecen que cuando se administra linezolid en forma crónica (más de 28 días), debe realizarse un seguimiento intensivo de los pacientes y las reacciones desarrolladas (farmacovigilancia intensiva), asimismo, los pacientes deben ser monitorizados de forma semanal mediante hemogramas completos y realizarse exámenes de fondo de ojo (neuropatía óptica) y evaluación de la respuesta neuropatía periférica.

En este sentido, corresponde a la ESNPCT la determinación adecuada del número de casos para el tratamiento con este medicamento, así como el monitoreo de la correcta utilización de acuerdo a las condiciones señaladas anteriormente.