



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Linezolid 600mg/300mL inyectable
Indicación específica:	- Neumonía por MARSa o SCN (staphylococcus coagulasa negativo), meticilin resistente y resistente a vancomicina. - Infecciones graves y profundas de partes blandas producidos por MARSa o SCN, meticilin resistente y resistente a vancomicina. - Infecciones producidas por enterococcus resistentes a glicopéptidos resistentes o sensibilidad disminuida a vancomicina y/o exista alergia a beta-lactámicos y resistencia a clindamicina.
Instituciones que lo solicitan:	Hospital Nacional Madre Niño "San Bartolomé"
Número de casos anuales:	Hospital Nacional Madre Niño "San Bartolomé": 20 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Linezolid
Formulación propuesta para inclusión:	Linezolid 600mg/300mL inyectable
Verificación de Registro Sanitario:	Linezolid 600mg/300mL inyectable: 05 Registros Sanitarios
Alternativas en el PNUME:	Vancomicina 500mg inyectable Clindamicina 150mg/mL inyectable x 4 mL

III. Tratamiento

- Linezolid es activo frente a cerca del 100% de cepas de *S. aureus*. Su actividad es bacteriostática y se mantiene en condiciones de anaerobiosis y a pH de 5,4. La CMI₉₀ (concentración que inhibe el 90% de la población bacteriana) es de 2 mg/L. Linezolid disminuye la producción de *S. aureus* de toxinas y otros factores de virulencia. El desarrollo de resistencia puede deberse a mutaciones cromosómicas que modifican el RNAr 23S o alguna de las proteínas ribosómicas, o a la adquisición del gen *cfr* que codifica una metiltransferasa del RNAr 23S. la mayoría de asociaciones de linezolid con otros antibióticos son indiferentes o, con menor frecuencia, antagónicas. Se ha observado sinergia en las asociaciones de linezolid con un carbapenem, fosfomicina y daptomicina. Rifampicina puede disminuir la concentración sérica de linezolid. La eficacia de linezolid se relaciona con el % ft>CMI y el ABC_{24h}/CMI, con valores óptimos a partir del 85% del tiempo entre dosis consecutivas y 100mg.h/L, respectivamente. La dosis habitual de 600mg/12h oral o iv permite alcanzar estos valores cuando la CMI de *S. aureus* es ≤ 2mg/L. si la CMI es de 4mg/L hay que considerar el empleo de dosis más altas o la administración de la misma dosis en infusión continua. Así mismo, en el paciente crítico, en grandes quemados y en



pacientes con fibrosis quística, puede ser necesario el empleo de dosis iniciales más elevadas. En tratamientos de más de 15 días de duración y, especialmente, en pacientes con insuficiencia renal debe vigilarse la evolución de la cifra de plaquetas.¹ Linezolid es un inhibidor reversible de la Monoaminoxidasa, por lo que no se debe administrar junto a inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (ej. Epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (ej. Dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.²

Dosificación

- UPTODATE: Linezolid tiene actividad contra staphylococcus aureus resistente a meticilina y estreptococos, ha demostrado ser tan eficaz como la vancomicina para el tratamiento de infección de la piel y tejidos blandos. Su uso está limitado por el costo, toxicidad y el potencial de resistencia, por este motivo debe ser reservado para aquellos casos en los que no hay respuesta o hay tolerancia a otros agentes antibacterianos.³

Options for oral treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

Treatment	Adult dose	Pediatric dose (children >28 days)*
Clindamycin	300 to 450 mg orally three times daily	40 mg/kg per day orally divided in three or four doses
Trimethoprim-sulfamethoxazole	1 DS tab orally twice daily	8 to 12 mg trimethoprim component/kg per day orally divided in two doses
Doxycycline*	100 mg orally twice daily	≤45 kg: 4 mg/kg per day orally divided in two doses >45 kg: 100 mg orally twice daily
Minocycline*	200 mg orally once, then 100 mg orally twice daily	4 mg/kg orally once, then 4 mg/kg per day divided in two doses
Linezolid	600 mg orally twice daily	<12 years: 30 mg/kg per day orally divided in three doses ≥12 years: 600 mg orally twice daily
Tedizolid	200 mg orally once daily	

DS: double strength.

* Dosing for neonates is provided separately. (Please refer to the UpToDate table "Treatment of cellulitis in neonates".)

• Not recommended for children <8 years of age.

Parenteral antimicrobial therapy for infections due to methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in adults

Drug	Adult dose
Vancomycin	15 to 20 mg/kg/dose every 8 to 12 hours, not to exceed 2 g per dose
Daptomycin	
Skin and soft tissue infection	4 mg/kg IV once daily
Bacteremia	6 mg/kg IV once daily*
Linezolid	600 mg IV (or orally) twice daily
Ceftaroline	600 mg IV every 12 hours
Dalbavancin (for skin and soft tissue infection)	1 g IV on day 1, followed by 500 mg IV on day 8*
Tedizolid (for skin and soft tissue infection)	200 mg IV (or orally) twice daily
Telavancin	10 mg/kg once daily

IV: intravenously.

* Because daptomycin exhibits concentration-dependent killing, some experts recommend doses of up to 8 to 10 mg/kg IV once daily, which appear safe, though additional studies are needed^[1-2].

• Dose adjustment for renal impairment is indicated.

¹ J Mensa, A Soriano, P Llinares, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por Staphylococcus aureus. Rev Esp Quimioter 2013.

² Complejo Hospitalario Jaén. Linezolid. Propuesta de incorporación de medicamentos a la guía farmacoterapéutica del sistema sanitario público de Andalucía. España

³ Lowy FD, Treatment of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults. [En línea]. UpToDate® (versión 19.1). [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



Referencias en Guías Clínicas

- En la Guía Española de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*, sobre linezolid⁴ indica:
 - Linezolid es el antibiótico de elección para el tratamiento de neumonía, meningitis y endoftalmitis producidas por SARM (o por *S. aureus* sensible a meticilina – SASM en pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina).
 - En cualquier infección estafilocócica, originada por una cepa de *S. aureus* productora de enterotoxinas o de leucocidina de Panton-Valentine, debe considerarse el empleo de linezolid, (en monoterapia o asociado) con independencia de la localización de la infección y de la sensibilidad del aislado a los betalactámicos.
 - En la infección estafilocócica del material protésico (prótesis), linezolid solo o asociado con rifampicina, es el tratamiento de elección en casos de infección por SARM y se incluye entre las alternativas a la asociación de una fluoroquinolona con rifampicina, para tratamiento por vía oral en la infección por SARM.
 - Linezolid es uno de los antibióticos de elección para tratamiento de la infección de piel y partes blandas, de gravedad moderada o alta, producida por SARM (o SASM en pacientes con alergia anafiláctica a la penicilina).
 - En caso de infección de gravedad moderada o alta producida por una cepa de *S. aureus* con concentración mínima inhibitoria (CMI) de linezolid de 4 mg/L, ha de considerarse la administración de la dosis habitual (1200mg/día) en infusión continua, el aumento de la dosis a 600mg/8h o la elección de otro antibiótico. Otra posibilidad es la asociación de linezolid con otro antibiótico activo frente a SARM en espera de determinar la concentración de linezolid en el valle de la 3^a-5^a dosis y averiguar el valor del % fT>CMI.
 - En meningitis, endoftalmitis e infección e infección grave de cualquier otra localización, en pacientes con fibrosis quística o grandes quemados y cuando el filtrado glomerular es ≥ 80 ml/min, ha de considerarse el aumento de la dosis de linezolid a 600 mg/8hr, al menos durante las primeras 24-48h.
 - En caso de insuficiencia renal y en pautas de tratamiento de más de 14 días de duración, ha de controlarse la evolución de la cifra de plaquetas y hematíes y, con pautas de más de 28 días, debe vigilarse la posible aparición de neutropenia periférica o de neuritis óptica.
 - El tratamiento con linezolid obtiene tasas de erradicación del estado de portador de *S. aureus* (nasal y probablemente de cualquier otra localización), superiores a las alcanzadas con otro antibiótico antiestafilocócicos administrados por vía sistémica.

- En el dictamen de la Propuesta de incorporación de medicamentos a la guía farmacoterapéutica del sistema sanitario público de Andalucía, indica que se incluye linezolid en la guía farmacoterapéutica con recomendaciones específicas, por lo que linezolid debería reservarse al tratamiento de infecciones bien documentadas por microorganismos Vancomicina-Resistentes.
En las notas del evaluador muestra que en los ensayos clínicos publicado no se ha encontrado diferencia en cuanto a efectos adversos con vancomicina, incluso ligeramente superiores para linezolid. Sin embargo en los criterios de inclusión y solicitud de las comisiones de infecciones se establece como criterio de uso la nefrotoxicidad de vancomicina. Esta nefrotoxicidad de vancomicina si bien se ha descrito, lo ha sido en relación a, sobre todo, su asociación con otros fármacos con clara evidencia de nefrotoxicidad.⁵

⁴ J Mensa, A Soriano, P Llinares, et al. Guía de tratamiento antimicrobiano de la infección por *Staphylococcus aureus*. Rev Esp Quimioter 2013.

⁵ Complejo Hospitalario Jaén. Linezolid. Propuesta de incorporación de medicamentos a la guía farmacoterapéutica del sistema sanitario público de Andalucía. España



- El National Guideline Clearinghouse⁶, en la guía de práctica clínica de la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América "Tratamiento de la infección por Staphylococcus aureus resistentes a meticilina en adultos y niños" indica las siguientes recomendaciones:

Tratamiento de las infecciones de piel y tejidos blandos adquiridos en la comunidad asociado de SARM

- Se recomienda el tratamiento con antibióticos para los abscesos asociados a las siguientes condiciones: enfermedad grave o extensa (múltiples sitios de infección) o progresión rápida asociada a celulitis, signos y síntomas de enfermedad sistémica, comorbilidades asociadas, inmunosupresión, extremos de la edad, abscesos en áreas difíciles de drenar, flebitis séptica y falta de respuesta a la incisión y drenaje.
- Para la cobertura empírica en este tipo de infecciones en pacientes ambulatorios las opciones de antibióticos orales son los siguientes: clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas (doxicilina o minociclina) y linezolid. Si se desea una cobertura tanto para estreptococcus beta hemolítico y SARM las opciones son las siguientes: clindamicina o trimetiprim-sulfametoxazol o una tetraciclina en combinación con un betalactámico (amoxicilina) o linezolid.
- No se recomienda el uso de rifampicina como agente único o como adyuvante para el tratamiento de este tipo de infecciones.
- Para los pacientes hospitalizados con infecciones de piel y tejidos blandos complicados (infecciones más profundas de los tejidos blandos, infección de la herida quirúrgica, grandes abscesos, celulitis, úlceras infectadas y quemaduras), la terapia empírica por SARM debe considerar los datos de cultivo. Entre las opciones incluyen: vancomicina, linezolid, daptomicina, telavancina y clindamicina. Los antibióticos betalactámicos como cefazolina puede ser considerado en pacientes hospitalizados con celulitis no purulenta.
- En niños con infecciones menores de la piel como impétigo y lesiones cutáneas infectadas secundariamente como eczema, úlceras o laceraciones, puede utilizarse mupirocina 2% pomada tópica.
- En los niños hospitalizados con infecciones de piel y tejidos blandos se recomienda vancomicina. En pacientes estables sin bacteriemia o infección intravascular, la terapia empírica es con clindamicina intravenosa siendo una opción si la tasa de resistencia a este medicamento es baja, con transición a terapia oral si la cepa es susceptible. Otra alternativa es el uso de linezolid.

Neumonía por SARM

- Para el tratamiento de neumonía por SARM recomienda la utilización de vancomicina, linezolid o clindamicina.
- En pacientes con neumonía por SARM complicada por empiema, la terapia antimicrobiana de ser en conjunción con procedimientos de drenaje.
- En niños se recomienda vancomicina. En pacientes estables sin bacteriemia o infección intravascular, la terapia empírica es con clindamicina intravenosa siendo una opción si la tasa de resistencia a este medicamento es baja, con transición a terapia oral si la cepa es susceptible. Otra alternativa es el uso de linezolid.

Los inhibidores de la síntesis de proteínas como clindamicina y linezolid no se recomiendan como terapia rutinaria adyuvante para el tratamiento de la enfermedad invasiva por SARM. Algunos expertos consideran el uso de estos medicamentos para escenarios específicos como neumonía necrotizante o sepsis severa.

⁶ Agency for healthcare research and quality. National Guideline Clearinghouse. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children; 2011. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.guideline.gov/>



IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Uptodate indica sobre la infección por staphylococcus aureus lo siguiente:
 - Que los antibióticos de elección para el tratamiento de infecciones por Staphylococcus aureus resistente a meticilina invasiva en adultos es la vancomicina o daptomicina⁷.
 - El tratamiento de bacteriemia por staphylococcus aureus incluye el control de la fuente de infección (como la eliminación de los catéter vasculares implicadas y/o drenaje quirúrgico del absceso si está presente) y la terapia antimicrobiana. La selección de la terapia antimicrobiana depende del cultivo y de la sensibilidad a los resultados de laboratorio. El tratamiento empírico debe consistir en tratamiento antimicrobiano con actividad contra Staphylococcus aureus resistente a meticilina (MRSA). Este tratamiento consiste en la utilización de vancomicina (30mg/kg cada 24 horas en dos dosis iguales, sin exceder 2g por 24 horas a menos que las concentraciones en el suero son inapropiadamente bajas). Una vez que los resultados de sensibilidad están disponibles y si el aislado es staphylococcus aureus sensible a meticilina (MSSA), el tratamiento antibiótico debe iniciarse con penicilina (4 millones de unidades por vía intravenosa cada 4 horas), nafcilina (2g IV cada 4 horas), oxacilina (2g IV cada 4 horas) o flucloxacilina (2g IV cada seis horas). Una cefalosporina de primera generación como cefazolina (2g IV cada 8 horas) es una alternativa aceptable en pacientes con hipersensibilidad a los agentes anteriores. En algunos casos cefazolina puede ser más práctico y mejor tolerado para la continuación de la terapia intravenosa en pacientes ambulatorios. Otros agentes alternativos para el tratamiento de infección por Staphylococcus deben reservarse para los pacientes con intolerancia a los betalactámicos y vancomicina, y debe guiarse por los resultados de las pruebas de sensibilidad.⁸
- En la Base de Datos de Bestpractice⁹ indica sobre la infección por staphylococcus aureus lo siguiente:
 - En pacientes con sepsis de origen desconocido con sospecha de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina utilizar vancomicina (1g por vía intravenosa cada 12 horas) e Imipenem/cilastina (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o meropenem 1g por vía intravenosa cada 8 horas.
 - Pacientes con sepsis de origen desconocido sin sospecha de Staphylococcus aureus resistente a la meticilina, utilizar imipenem/cilastina (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o meropenem (1g por vía intravenosa cada 8 horas) o piperacilina/tazobactam: 4.5g por vía intravenosa cada 8 horas y gentamicina (5mg/kg por vía intravenosa cada 24 horas).
 - Para las acciones a realizar antes de los resultados de confirmatorios de cultivo, con factores de resistencia a múltiples fármacos, incluyendo pseudomonas y staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM), indica:
Los regímenes antibióticos empíricos siempre deben adaptarse a los patrones locales de resistencia.
Si un paciente tiene factores de riesgo para los patógenos resistentes a múltiples fármacos, el patógeno causante es probable que sea Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae (cepa de espectro extendido beta-lactamasa), Acinetobacter, SARM, o Legionella pneumophila.

⁷ Lowy F, Sexton D, Baron E. Treatment on invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ Fowler V, Sexton D. Clinical approach to Staphylococcus aureus bacteriemia in adults. UpToDate®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁹ BMJ Best Practice. Sepsis in adults Best Practice®. [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://bestpractice.bmj.com/>.



Pseudomonas deben cubrirse con regímenes que contienen diversas combinaciones de betalactámicos, carbapenems, quinolonas, aminoglucósidos e imipenem o meropenem, pero ertapenem no debería, ya que no cubre *Pseudomona aeruginosa*.

Para cubrir SARM se debe añadir linezolid o vancomicina.

Se deben monitorizar los niveles de fármaco en suero como los aminoglucosidos y vancomicina para evitar efectos adversos graves.

Opciones primarias:

cefepima (1-2 g por vía intravenosa cada 8 a 12 horas) o
ceftazidima sodio (2 g por vía intravenosa cada 8 horas) o
imipenem / cilastatina (500 mg por vía intravenosa cada 6 horas; o 1000 mg por vía intravenosa cada 8 horas) o

meropenem (1 g por vía intravenosa cada 8 horas) o

piperacilina / tazobactam : (4,5 g por vía intravenosa cada 6 horas)

- Y -

ciprofloxacina (400 mg por vía intravenosa cada 8 a 12 horas) o

levofloxacino (750 mg por vía intravenosa cada 24 horas) o

amikacina (20 mg / kg por vía intravenosa cada 24 horas) o

gentamicina (7 mg / kg por vía intravenosa cada 24 horas) o

tobramicina : 7 mg / kg por vía intravenosa cada 24 horas

- Y -

linezolid (600 mg por vía intravenosa cada 12 horas) o

vancomicina HCl (15 mg / kg por vía intravenosa cada 12 horas) o

telavancina (10 mg / kg por vía intravenosa cada 24 horas)

- Walkey A. et al.¹⁰ realizaron un meta-análisis de ensayos controlados aleatorizados. El objetivo de este estudio fue investigar la eficacia y perfil de seguridad de linezolid en comparación con antibióticos glucopeptídicos (teicoplanina, Vancomicina) en neumonía nosocomial. Se evaluaron 8 ensayos clínicos que hicieron un total de 1641 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. En este estudio se encontró que linezolid no fue superior a los antibióticos glicopéptidos, con los siguientes resultados:

Éxito clínico (Riesgo Relativo RR linezolid vs glicopéptido, 1.04 IC95%, 0.97-1.11, p=0.28), éxito microbiológico (RR 1.13, IC95%, 0.97-1.31, p=0.12), mortalidad (RR 0.91, IC95% 0.69-1.18, p=0.47), éxito clínico en subgrupo de sujetos con cultivo MRSA positivo en vías respiratorio (RR 1.23, IC95% 0.97-1.57, p=0.09) este resultado no difiere significativamente de los que no tienen MRSA (RR, 0.95, IC95% 0.83-1.09, p=0.48). El riesgo para los eventos adversos no fue diferente entre las dos clases de antibióticos (RR 0.96, IC95% 0.86-1.07, p=0.48). Los autores concluyen indicando que el meta-análisis no muestra superioridad de linezolid en comparación con los antibióticos glicopéptidos para el tratamiento de la neumonía nosocomial, así mismo recomiendan que la utilización de un antibiótico ya sea linezolid o un glicopéptido para tratamiento empírico o para el tratamiento de MRSA en neumonía nosocomial depende de la estadística de los resultados de cultivos locales, patrones de resistencia a antibióticos, prefiriendo rutas de administración y costos, en lugar de presuntas diferencias en la eficacia.

- Falagas en el 2008 realiza un metanálisis en donde observa que de los 12 Ensayos Clínicos evaluados, 6 son de alta calidad y los otros 6 de baja, según la escala de Jadad, 4 son ciegos. En cuanto a las limitaciones observa que Linezolid se compara

¹⁰ Walkey A. O'Donnell M. Soylemez R. Linezolid vs Glycopeptide Antibiotics for the Treatment of Suspected Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Nosocomial Pneumonia. Chest - Volume 139, Issue 5 (May 2011)



en estos Ensayos Clínicos con varios regímenes como glicopéptidos y beta lactámicos; en cuatro de ellos los beta lactámicos usados no eran el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones estafilocócicas. Algunos pacientes con neumonía nosocomial no ingresaba en el hospital, sino que estaban en residencias de crónicos. Los niveles plasmáticos de vancomicina no se medían rutinariamente para asegurar niveles terapéuticos, lo que puede haber contribuido a un menor éxito del tratamiento en los grupos de vancomicina. En algunos casos de infección grave de piel y tejidos blandos se excluyen patologías como fascitis necrotizante, gangrena gaseosa, quemaduras infectadas, con lo que no se puede estimar la efectividad real de las infecciones de piel y tejidos blandos. El metanálisis concluye, que a pesar de las limitaciones, Linezolid parece ser más efectivo que los glicopéptidos o beta lactámicos para el tratamiento de infección de piel y tejidos blandos por gram positivos. En pacientes con bacteriemia, los datos disponibles son limitados. Parece que no existe diferencia entre linezolid y glicopéptidos o beta lactámicos en el tratamiento de la neumonía nosocomial. La posibilidad de trombocitopenia, el desarrollo de resistencias y la necesidad de reservar los nuevos antibióticos, son factores importantes que limitarán el uso de linezolid a poblaciones específicas o infecciones que son difíciles de tratar con otros antibióticos.¹¹

- A Kalil. et al.¹² realizaron un metanálisis de 9 estudios aleatorizados para comparar linezolid con vancomicina o teicoplanina para el tratamiento de la neumonía nosocomial. Los desenlaces principales analizados fueron la curación clínica, erradicación microbiológica y efectos adversos. Los nueve estudios (7 con vancomicina y 2 con teicoplanina) incluyen 2300 pacientes. En los resultados encontraron que no habían diferencias significativas, ni en la curación clínica, ni en la erradicación bacteriana. Tampoco en el subgrupo de neumonías por *Staphylococcus aureus* resiste en metilicina ni cuando se analizaron vancomicina y teicoplanina por separado. Contrariamente linezolid presentó más riesgo de trombocitopenia (RR 1.93 IC95% 1.3-2.87) y molestias gastrointestinales (RR 2.02 IC95% 1.10-3.70), pero no menos riesgo de disfunción renal (RR 0.89 IC95% 0.56-1.43). no consta el régimen de administración de vancomicina ni el porcentaje de monitorización de sus niveles. Los autores concluyen indicando que linezolid no es superior a los glicopéptidos en el tratamiento de la neumonía nosocomial. Además presentan mayor riesgo de trombocitopenia y molestias gastrointestinales. Vancomicina no causa más disfunción renal que linezolid.

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- UPTODATE. Las preocupaciones de seguridad limitan el uso de linezolid. Los efectos adversos incluyen trombocitopenia, anemia, acidosis láctica, neuropatía periférica, toxicidad por serotonina, y toxicidad ocular. Linezolid puede inhibir de forma reversible la monoaminoxidasa, cuando se administra con otros agentes serotoninérgicos, lo que puede inducir el síndrome de la serotonina¹³.
- La ficha técnica de linezolid de la AEMPS se basa en los datos obtenidos de los ensayos clínicos en los que más de 2000 pacientes adultos recibieron las dosis recomendadas hasta un máximo de 28 días. Aproximadamente un 22% de pacientes experimentó acontecimientos adversos; los notificados con mayor frecuencia fueron diarrea (4.2%), náuseas (3.3%), cefalea (2.1%) y candidiasis oral (0.8%) y vaginal

¹¹ Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or B-lactam for treatment of gram positive bacterial infections:meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66

¹² Kalil AC, Murthy MH, Hermsen ED, Neto FK, Sun J, Rupp ME. Linezolid versus vancomycin or teicoplanin for nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010

¹³ Lowy FD, Treatment of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults. [En línea]. UpToDate®. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- (1.1%). Las reacciones adversas relacionadas con el fármaco, notificadas con más frecuencia y que obligaron a suspender el tratamiento fueron cefalea, diarrea, náuseas y vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco¹⁴.
- En el metaanálisis de Falagas, linezolid parece tan seguro como los fármacos con los que se comparó, siendo también similar el número de pacientes que abandonan los ensayos por efectos secundarios. Sin embargo, se encuentra un aumento de incidencia de trombocitopenia en los pacientes tratados con linezolid.¹⁵
 - La Oficina Canadiense de Coordinación de Evaluación de Tecnologías Sanitarias indica que en los ensayos clínicos que se llevaron a cabo con linezolid, la incidencia de trombocitopenia y anemia no fue mayor que la de los antibióticos comparadores (vancomicina).¹⁶
 - La FDA en marzo del 2007 notificó a los profesionales de la salud sobre los resultados de seguridad de un ensayo realizado con linezolid. En este ensayo abierto de asignación aleatorio se comparó linezolid con vancomicina, oxacilina o dicloxacilina en el tratamiento de pacientes graves con infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter intravascular, incluyendo infecciones en el punto de inserción. Los pacientes tratados con linezolid tuvieron un riesgo más elevado de muerte que los tratados con el antibiótico comparador, y el riesgo de muerte estuvo relacionado con el tipo de organismo causante de la infección. Los pacientes con infecciones por Gram positivos no tuvieron diferencia en la mortalidad si se comparaban los diferentes tratamientos. En contraste, la mortalidad fue más elevada en los pacientes tratados con linezolid que estuvieran infectados por Gram negativos solos, Gram positivos y Gram negativos y los que se incluyeron en el estudio sin infección. Así mismo la FDA indica que linezolid no está aprobado para el tratamiento de infecciones del torrente sanguíneo relacionadas con catéter, infecciones en el sitio de inserción del catéter o tratamiento de infecciones causadas por bacterias Gram negativos. Si existe infección por Gram negativos o se sospecha, debe iniciarse tratamiento apropiado inmediatamente¹⁷.
 - En la base de datos de Dynamed indica que aunque no se determinó la importancia clínica, los dos metabolitos principales de linezolid puede acumularse en pacientes con insuficiencia renal, especialmente en insuficiencia renal grave, se sugiere sopesar los beneficios potenciales contra los riesgos potenciales de acumulación de los metabolitos de linezolid, por lo que se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave.¹⁸ Se informó neuropatía periférica y óptica, que a veces evoluciona hasta la pérdida de la visión; estos hechos se han producido principalmente en pacientes que recibieron el fármaco durante más de 28 días¹⁹.
 - El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigi-Base del Centro de Monitorización de Uppsala de la OMS registró hasta el 2013 para el medicamento Linezolid 796 clases

¹⁴ Ficha técnica Zyvoxid®. Disponible en https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=ver_FichaWordPdf&codigo=64106&formato=pdf&formulario=FICHAS

¹⁵ Falagas ME, Siempos II, Vardakas KZ. Linezolid versus glycopeptide or B-lactam for treatment of gram positive bacterial infections: meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:53-66

¹⁶ The Canadian Coordinating Office for health technology assesement. Linezolid for the treatment of serios gram-positive infections. March 2001 [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/135_linezolid_cetap_e.pdf

¹⁷ FDA . Linezolid (marketed as Zyvox) Information. 2007. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm152993.htm>

¹⁸ LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

¹⁹ LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 14862 casos²⁰.

	Linezolid	Casos
1	PT Thrombocytopenia	1399
2	PT Anaemia	783
3	PT Term under assessment for WHO-ART	439
4	PT Pancytopenia	406
5	PT Nausea	326
6	PT Serotonin syndrome	264
7	PT Leucopenia	263
8	PT Rash	262
9	PT Diarrhoea	260
10	PT Vomiting	242
11	PT Drug interaction	238
12	PT Term not accepted in WHO-ART	230
13	PT Neuropathy peripheral	201
14	PT Acidosis lactic	191
15	PT Medicine ineffective	170
16	PT Fever	162
17	PT Vision abnormal	159
18	PT Marrow depression	141
19	PT Sepsis	139
20	PT Granulocytopenia	134

Asimismo los datos a nivel nacional de la base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia correspondiente al periodo 2006-2013, el medicamento linezolid reporta 18 clases de RAMs haciendo un total de 24 casos.²¹

	LINEZOLID	CASOS
1	TROMBOCITOPENIA	5
2	ICTERICIA	2
3	NEUMONÍA	2
4	ABDOMEN, DOLOR	1
5	ACIDOSIS LÁCTICA	1
6	ANEMIA	1
7	ANOREXIA	1
8	CEFALEA	1
9	DISURIA	1
10	EDEMA CEREBRAL	1
11	ESCALOFRÍOS	1
12	HEMATURIA	1
13	INFECCIÓN VÍAS URINARIAS	1
14	MALESTAR GENERAL	1
15	MIALGIA	1
16	NÁUSEAS	1
17	PANCITOPENIA	1
18	SEPSIS	1

²⁰ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

²¹ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

**VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo**

Medicamento inyectable	Dosis (mg)/día	Costo/Unidad S/.	Costo/Dosis/Día S/.	Costo/Dosis/semana S/.	Δ de Costos
Linezolid 2mg/mL x 300mL inyectable	1200mg	104.88 ²²	209.76	1468.32	
Vancomicina 500mg inyectable	2g	5.00 ²³	20.00	140.00	1328.32
Clindamicina 150mg/mL x 4mL inyectable	1200mg	1.00 ²⁴	2.00	14.00	1454.32

VII. Resumen del estatus regulatorio**Indicaciones aprobadas**

- La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)²⁵ 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)²⁶ en abril del 2000 lo aprueba para infecciones por Enterococcus faecium resistente a vancomicina, incluyendo casos de bacteriemia; neumonía nosocomial causada por S. aureus o S. pneumoniae (penicilin sensible); neumonía adquirida en la comunidad causada por S. aureus (sólo meticilin sensible) o S. pneumoniae (penicilin sensible) e Infecciones de la piel y tejidos blandos causados por S. aureus o S. pyogenes complicadas o no y las complicadas causadas por S. agalactiae.

Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

- No se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)
- No se encuentra en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)

VIII. Conclusiones

Basado en la revisión y análisis de la evidencia científica respecto al medicamento Linezolid 600mg/300mL inyectable para las indicaciones solicitadas en el presente informe, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) por que ya existen alternativas terapéuticas de eficacia y seguridad demostrada.

²² MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²³ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁴ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DRESAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>

²⁵ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

²⁶ Food and Drug Administration (FDA). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: AGOSTO 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.