



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis, las ITS – VIH/SIDA y la Malaria al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Linezolid 600mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de rescate para la tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR)
Institución que lo solicita:	Estrategia Sanitaria Nacional de prevención y control de la Tuberculosis – Dirección General de Salud de las Personas (DGSP)
Número de casos anuales:	80 casos

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Linezolid
Formulación propuesta para inclusión	Linezolid 600mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	03 Registros Sanitarios vigentes
Alternativas en el PNUME²:	-----

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica empleando la Pirámide de Haynes en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Bases de Datos de TripDataBase, DynaMed, UpToDate, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR), Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring, The Cochrane Library; Guías de Práctica Clínica, Evaluaciones de Instituciones Independientes; y Pubmed; datos de 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; así como una búsqueda a texto libre en internet.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

La Dirección General de Salud de las Personas a través de la Estrategia Sanitaria Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis, señala la necesidad de la utilización de Linezolid 600mg tabletas como tratamiento de la tuberculosis

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

² Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.



extremadamente resistente (TB XDR) en aquellos casos en los que no es posible emplear los medicamentos actualmente disponibles en el PNUME.

La OMS indica que en el año 2013 se estimaron que 480000 personas en el mundo desarrollaron TB-MDR; de estos casos el 9% fueron TB-XDR.³

La Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis en la solicitud de inclusión de medicamentos a la lista complementaria para el tratamiento de la tuberculosis 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 100000 habitantes, con una incidencia que representa la quinta más alta de la región. Para el año 2013 fueron reportados 27 504 casos nuevos de TB en todas sus formas. Este fenómeno preocupante está relacionado a la drogoresistencia a los fármacos antituberculosis que torna su tratamiento más complejo y con menores tasas de curación.

1. 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.⁴ 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.

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

³ WHO. What is multidrug-resistant tuberculosis and do we control it?. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.who.int/features/qa/79/en/>

⁴ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007

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. Julio 2007



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 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:

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. Julio 2007

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. Julio 2007

¹² Zyvoxid. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Mis à jour : 04/01/2010

¹³ Zyvox. Food and Drug Administration. FDA Revised June 2010

¹⁴ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007



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		

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

2. Guías de Práctica Clínica (GPC)

- En la Guía de Práctica Clínica de la Asociación Británica de VIH para el tratamiento de la infección TB/VIH del 2011¹⁵ se indica que entre los fármacos utilizados en el tratamiento de la TB-MDR, con pocos o ningún dato clínico de resultados son: claritromicina, azitromicina, amoxicilina con ácido clavulánico y linezolid. La duración máxima de uso recomendado de linezolid no deberá exceder los 28 días, asimismo que todos los pacientes que usen linezolid, deben ser monitorizados semanalmente mediante hemogramas completos y ser advertidos de reportar cualquier nuevo signo y síntoma. También mencionan que se reportaron informes de neuropatía óptica y periférica, sobre todo cuando se utilizó más de 28 días de terapia.
- En la Guía Australiana de manejo de la tuberculosis¹⁶ señala que linezolid tiene actividad *in vitro* frente a *Mycobacterium tuberculosis* incluyendo TB-MDR y TB-XDR, asimismo se ha documentado la conversión del cultivo de esputo en pacientes con TB-MDR y TB-XDR tratados con linezolid, pero también existen efectos secundarios significativos que incluyen la depresión de la médula ósea y la neuropatía periférica irreversible, que a menudo limitan a este medicamento para su uso a corto plazo.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) en su guía para los programas nacionales en el manejo de la tuberculosis en niños¹⁷, y en su guía para el manejo programático de la tuberculosis resistente a los medicamentos¹⁸, mencionan que los medicamentos del Grupo 5 no están recomendados para el uso rutinario en el tratamiento de la TB-MDR. Aunque todos ellos han demostrado alguna actividad al menos *in vitro* y en modelos animales para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, sin embargo la calidad de la evidencia en eficacia y seguridad varía. La mayoría de estos medicamentos no se han registrado en las Agencias Reguladoras para el tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos haciendo su uso "off-label" (uso fuera de las indicaciones aprobadas en su registro sanitario). Sin embargo permanecen como tratamiento alternativo. Si la situación requiere el uso de fármacos del Grupo 5, a menudo los expertos recomiendan asociar dos o tres fármacos del grupo dado el limitado conocimiento de la eficacia. Linezolid ha mostrado buena actividad en TB-XDR

¹⁵ British HIV Association Guidelines. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. HIV Medicine 2011 URL disponible en: <http://www.bhiva.org/E-LearningModule3.aspx>

¹⁶ Victorian Infectious Diseases service. Management of Tuberculosis a handbook for clinicians. Australia 2012

¹⁷ World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014

¹⁸ World Health Organization. Companion Handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2014



en estudios de series de casos. Es considerado como medicamento eficaz contra la tuberculosis entre los fármacos del quinto grupo, sin embargo tiene graves efectos secundarios que incluyen mielosupresión (anemia, leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia), neuropatía periférica y acidosis láctica, cuando se presentan estos efectos adversos graves. Lo que conlleva a suspender el tratamiento (en algunos casos el efecto advero puede ser manejado con la disminución de la dosis de 600 mg a 300 mg al día). Si bien la dosificación de 300 mg/día se asocia con menores efectos adversos, no se tiene conocimiento si esta menor dosificación sea tan eficaz como la de 600 mg/día o si va a conducir a una mayor probabilidad de resistencia.

- Brasil en su manual de recomendaciones para el control de tuberculosis¹⁹, indica el esquema para la resistencia a múltiples fármacos debe estar compuesto por lo menos cuatro fármacos con actividad efectiva, preferentemente aquellos que no se han utilizado previamente. Cuando el patrón de resistencia es inexacta o dudoso puede ser utilizado más de cuatro medicamentos. Los medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis se dividen en 5 grupos, el grupo 5 son medicamentos de eficacia menor o no están recomendados para su uso rutinario. Clofazimina, linezolid, amoxicilina/ácido clavulánico, tiocetazona, imipenem, isoniazida en dosis altas y claritromicina.
- Colombia²⁰ en sus lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis resistente, indican que linezolid se encuentra como parte de los medicamentos de segunda línea para el tratamiento de la tuberculosis.
- La Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis vigente²¹, 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:

Tabla 7: Clasificación de medicamentos antituberculosis

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

¹⁹ Ministério da Saúde. Manual de Recomendações para o controle da tuberculose no Brasil. Brasilia 2011

²⁰ Ministerio de salud y Protección de la Social. Lineamientos para el manejo programático de pacientes con tuberculosis farmacorresistente.

²¹ 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.



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.

- En el año 2013 la ONG Médicos Sin Fronteras y la Unión Internacional Contra la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias. Publicaron la tercera edición de “DR-TB Drugs Under the Microscope”²² en el que indican que la tuberculosis resistente a medicamentos es más difícil de diagnosticar y tratar que la tuberculosis sensible, estos regímenes de tratamiento son notoriamente más largos, tóxicos, caros y penosos para los pacientes. Los pacientes con tratamiento de tuberculosis multi drogo-resistente (TB-MDR) tienen una posibilidad estimada del 50% de curación mientras que los pacientes con tuberculosis extremadamente drogo-resistente (TB-XDR) sólo un 13%. El gasto en el tratamiento recomendado para la TB-MDR es de por lo menos 3000 dólares/paciente, mientras que el tratamiento de la tuberculosis sensible a los medicamentos alcanza solamente los 22 dólares/paciente.
- UpToDate²³ 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

²² Medecins Sans Frontieres. Access Campaign. Interbational Union Against Tuberculosis and Lung Disease. DR-TB Drugs Under The Microscope. Sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines. 3ed Edition-October 2013.

²³ Heysell S, Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. [En línea]. UpToDate® [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



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 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.

IV. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

- Zhang X, Falagas M, Vardakas K, Wang R, Qin R, Wang J, Liu Y.²⁴ realizaron una revisión sistemática y metaanálisis, para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis resistente a medicamentos. los autores realizaron búsqueda en la Biblioteca Cochrane, PubMed, Embase, CNKI (China National Knowledge Infrastructure), SCI (Science Citation Index Expanded), de enero del 2000 a mayo del 2014. De las 414 publicaciones identificadas, 370 fueron excluidos por que eran revisiones, comentarios, estudios *in vitro*, o eran irrelevantes para el objetivo de investigación. Se realizó una revisión completa del texto en 44 artículos, de los cuales 15 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Los resultados indican que 83% (IC 95% 75-90% y I²=92.8%) tuvieron un resultado favorable, definida como curación o finalización del tratamiento; el índice combinado de la conversión del cultivo fue de 89% (IC 95% 83-95% y I²=49,6%).

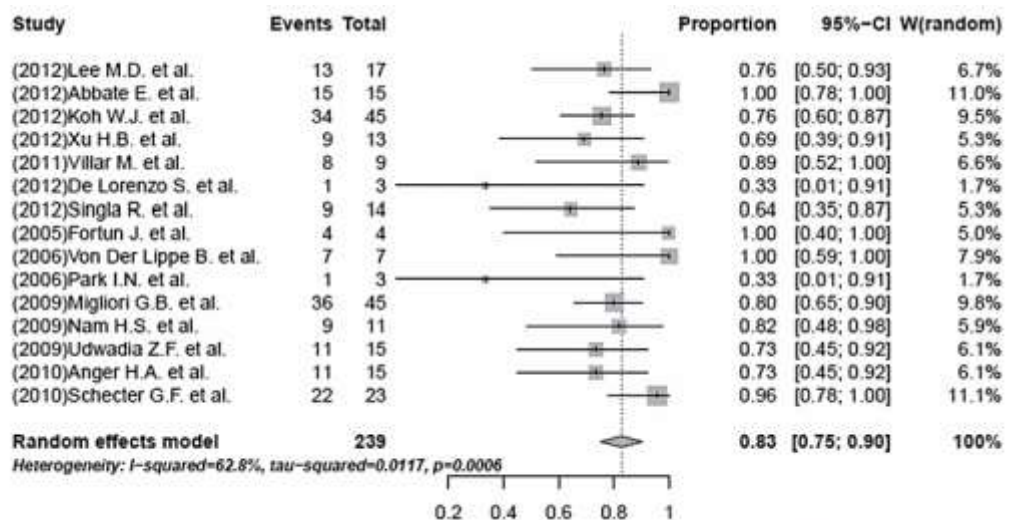


Figure 3 Forest plot showing the proportions of patients who had favorable outcome in the enrolled studies.

²⁴ Zhang X, Falagas M, Vardakas K, Wang R, Qin R, Wang J, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Journal of Thoracic Disease. 2015 Apr; 7(4): 603-615.

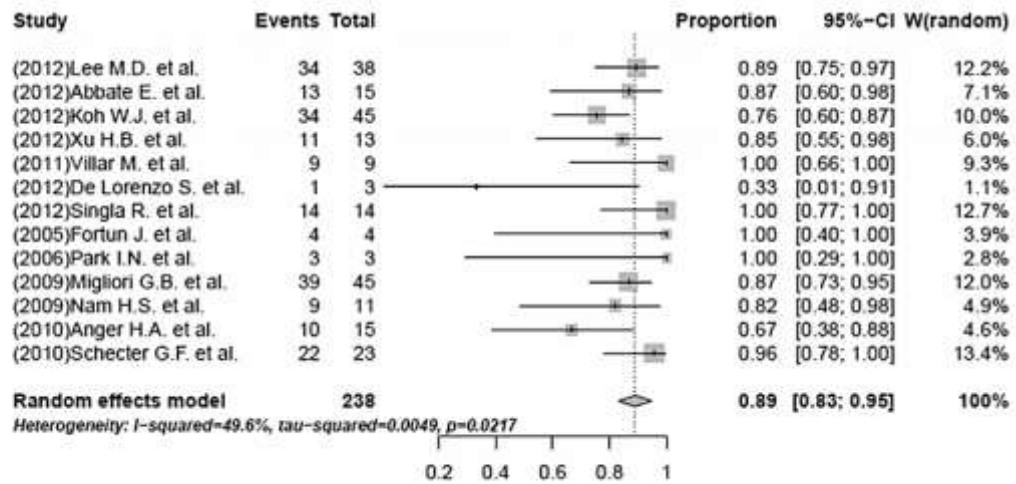


Figure 2 Forest plot showing the proportions of culture converters in the enrolled studies.

Entre el grupo que recibió dosis diarias de linezolid ≤ 600 o >600 mg, la mortalidad fue considerablemente menor en los pacientes tratados con menos de 600 mg/día (p valor $<0,001$). Los principales efectos adversos fueron neuropatía periférica (31%; IC del 95%, 19-42%; I² = 81,7%) y anemia (25%; IC del 95%, 15-34%; I² = 76,6%). Los pacientes que reciben menos de 600 mg / día eran más propensos a experimentar efectos adversos en el sistema nervioso (P valor $<0,01$).

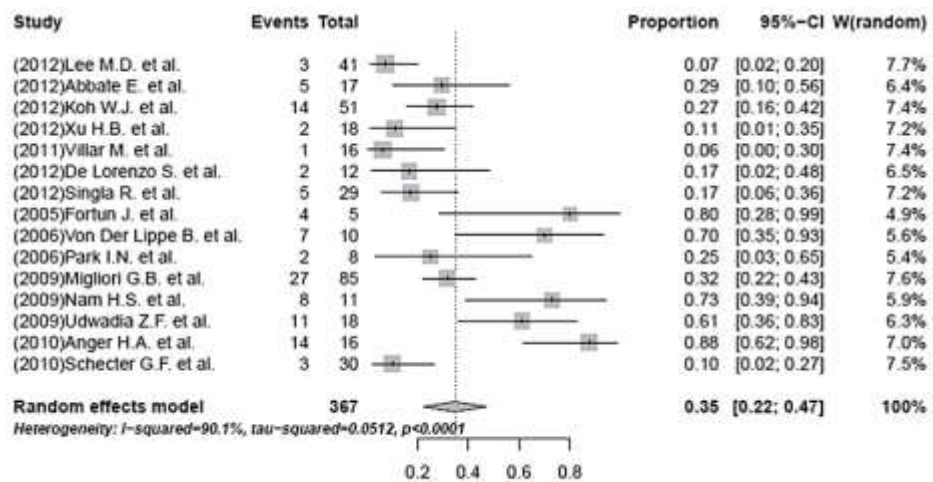


Figure 4 Forest plot showing the proportions of patients who interrupted their treatment owing to adverse events.

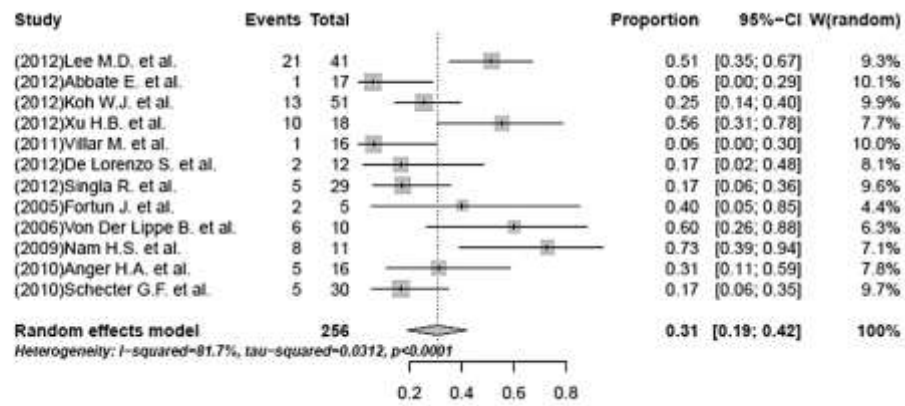


Figure 5 Forest plot showing the proportions of individuals affected by peripheral neuropathy in the enrolled studies.

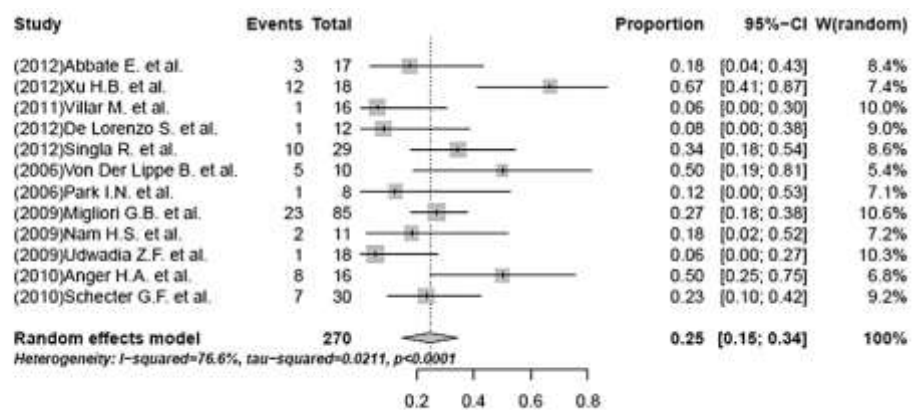


Figure 6 Forest plot showing the proportions of individuals affected by anaemia in the enrolled studies.

Los autores concluyen que la evidencia sugiere que linezolid podría ser considerado como una opción prometedora como tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR.

- Tang S. et al²⁵, realizaron un estudio multicéntrico, prospectivo, aleatorizado para evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de linezolid en pacientes con tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) a los medicamentos de cinco hospitales especializados en China, sesenta y cinco (65) pacientes que tenían cultivo de esputo positivo para tuberculosis resistente a fármacos fueron asignados aleatoriamente a un grupo de terapia con linezolid (n=33) o un grupo de control (n=32). En los dos grupos, los pacientes fueron asignados a 2 años de régimen con quimioterapia individual, basado en el historial de medicamentos y pruebas de sensibilidad a los medicamentos según la recomendación de la OMS. Cada régimen incluía al menos cinco fármacos, seleccionados de acuerdo a lo recomendado por la OMS. La variable primaria en este estudio fue la conversión del cultivo de esputo.

²⁵ Tang. S. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur. Respir J 2015;45: 161-170.

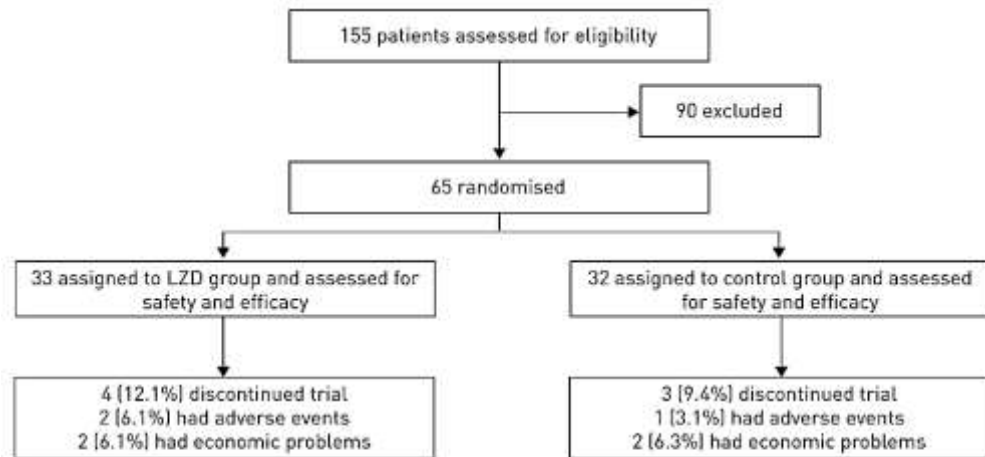


FIGURE 1 Enrolment, study-drug assignments, follow-up and assessment of patients. Between October 2009 and May 2011 a total of 155 patients were assessed for eligibility and 65 underwent randomisation. 33 patients were included in the linezolid (LZD) therapy group and 32 patients were included in the control group. Four patients in the linezolid therapy group discontinued the trial (two had adverse events and two due to economic factors) while three patients in the control group discontinued the trial (one had adverse events and two left due to economic factors).

En el grupo de terapia, linezolid se administró a una dosis de inicio de 1200mg por día durante un período de 4-6 semanas y luego se continuó con una dosis de 300-600mg por día, de acuerdo al peso corporal y tolerabilidad, cada paciente recibió tratamiento bajo observación directa. Esto continuó hasta que los pacientes proporcionaran consecutivamente dos cultivos de esputo negativos, durante un periodo de 2 meses (tomados por lo menos con 30 días de diferencia).

TABLE 2 Treatment outcomes for the linezolid therapy group and the control group

Treatment outcomes	Linezolid group	Control group	Chi-squared	p-value
Patients n	33	32		
Treatment success	23 (69.7)	11 (34.4)	8.125	0.004
Cure	17 (51.5)	7 (21.9)	6.128	0.013
Treatment completion	6 (18.2)	4 (12.5)	0.403	0.526
Poor treatment outcomes	10 (30.3)	21 (65.6)	8.125	0.004
Death	2 (6.1)	3 (9.4)	0.247	0.619
Failure	4 (12.1)	15 (46.9)	9.486	0.002
Default	4 (12.1)	3 (9.1)	0.126	0.723

Data are presented as n (%) unless otherwise stated.

La proporción de conversión del cultivo de esputo en el grupo que incluía la terapia con linezolid fue 78,8% en 24 meses, significativamente mayor que en el grupo control (37,6%, $p < 0,001$). La tasa de éxito del tratamiento en el grupo de terapia de linezolid fue 69,7%, significativamente mayor que en el grupo control (34,4%, $p = 0.004$).

Los autores concluyeron que el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente con linezolid, puede promover significativamente el cierre de la cavidad, aumentar la tasa de conversión del cultivo de esputo y mejorar la tasa de éxito del tratamiento.



Este estudio presenta varias limitaciones, entre ellos el reducido número de pacientes con TB-XDR, no existió seguimiento de los resultados del tratamiento a largo plazo, no señala cual es la dosis adecuada de linezolid en el tratamiento de la TB-XDR, no especifica el régimen terapéutico en los dos grupos, y existen errores de cálculo en las tablas presentadas en el estudio, lo que aparentemente no alterarían sus conclusiones.

- M Lee et al.²⁶, realizaron un ensayo clínico de fase II, en Corea del Sur con el objetivo de analizar la eficacia de los esquemas de tratamiento con linezolid para el tratamiento la TB-XDR. En este estudio se incluyeron pacientes con TBC confirmados por cultivo de esputo y según los criterios radiológicos del Korea Centers for Disease Control and Prevention, y que no habían respondido a las terapias estándares durante los 6 meses anteriores. Los pacientes fueron aleatorizados a linezolid 600 mg/día en forma inmediata (n=19) o después de 2 meses (n=20); en todos los pacientes se mantuvo el régimen terapéutico anterior, se definió como criterio primario de valoración la conversión del cultivo de esputo en un medio sólido (método estándar para evaluar la respuesta al tratamiento). Tras un periodo de tratamiento de 4 meses u obtener cultivo negativo, los pacientes volvieron a ser aleatorizados a recibir linezolid 600 mg/día o 300 mg/día durante al menos otros 18 meses. Durante este periodo se monitorizó la aparición de reacciones adversas. Al final de los 4 meses, 15/19 pacientes (79%) en el grupo de inicio inmediato y 7/20 pacientes (35%) en el grupo de inicio retardado (después de 2 meses) presentaron cultivo negativo. A los 6 meses, un 87% de los pacientes consiguen negativizar los cultivos. 31/38 pacientes (82%) desarrollaron reacciones adversas debidas a linezolid (3 pacientes abandonaron el tratamiento por toxicidad) el grupo en tratamiento con linezolid 300 mg/día desarrollaron menos reacciones adversas que el grupo de 600 mg/día. 30 pacientes completaron la terapia de terapia de tratamiento y no han presentado recaídas; 4 pacientes adquirieron resistencia al tratamiento con linezolid. Los autores concluyen señalando que linezolid es efectivo a la hora de conseguir la negativización del cultivo en pacientes con tuberculosis multirresistente. Sin embargo la posible aparición de efectos adversos debe ser monitorizada estrechamente.
- Chiu Chang, Wai Yew y Chiu Leung.²⁷ Realizaron una revisión sistemática con análisis de cohorte y meta-análisis de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos. Cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de los 5 medicamentos del grupo 5 de la Organización mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento de la tuberculosis. Este estudio se inició con una búsqueda de publicaciones en Pub Med y OvidSP hasta el 7 de abril del 2013. Los investigadores definieron como resultado favorable la conversión del cultivo de esputo, la cura o finalización del tratamiento sin muerte. Encontraron 20 artículos que incluyeron 194 pacientes de 12 regiones geográficas. Los fármacos del 5 grupo para tratar la tuberculosis fueron linezolid en 162 pacientes (84%), macróidos en 84 (43%), Clofazimina en 65 (34%), amoxicilina/ácido clavulánico en 56 (29%), tioridazina en 18 (9%), carbapenem en 16 (8%) y altas dosis de isoniazida en 16 (8%).

²⁶ M Lee, J Lee, M Carroll, et al. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;367:1508.18.

²⁷ Kwok-Chiu Chang, Wing-Wai Yew y Chi-Chiu Leung. WHO group 5 drugs and difficult Multidrug-Resistant tuberculosis: a systematic review with cohort analysis and meta-analysis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013



TABLE 3 Robust Poisson regression models of favorable outcome and use of group 5 drugs^a

Model	Predictor variable	Risk ratio (95% confidence interval)
A	Linezolid	1.57 (1.10–2.24)
B	Linezolid	1.61 (1.10–2.35)
	High-dose isoniazid	1.12 (0.90–1.40)
	Clofazimine	1.01 (0.80–1.26)
	Amoxicillin with clavulanate	0.88 (0.71–1.09)
	Macrolides	1.13 (0.92–1.37)
	Carbapenem with or without clavulanate	1.09 (0.82–1.46)
	Thioridazine	0.86 (0.60–1.24)

^a The mention of a group 5 drug(s) refers to its use.

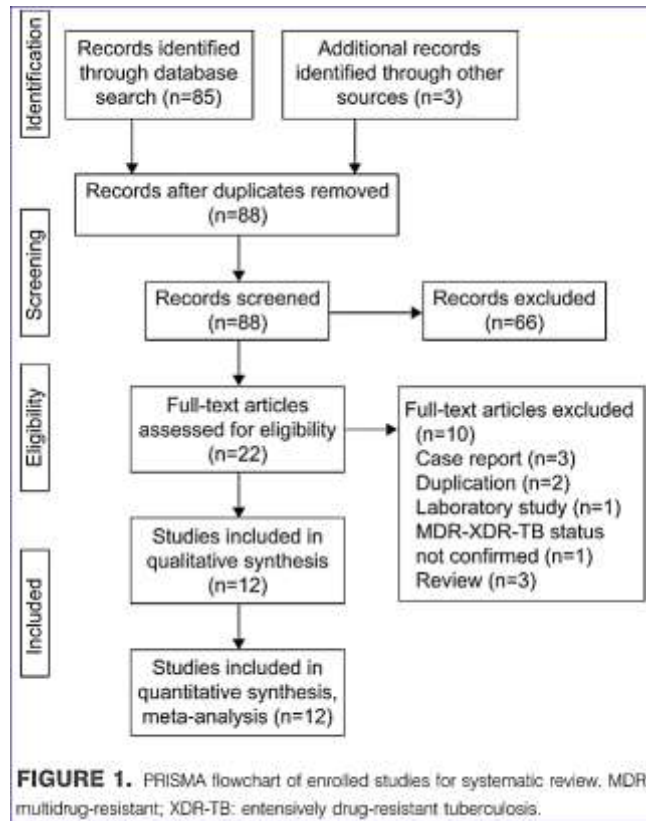
TABLE 4 Results of random-effects meta-analysis of favorable outcome and use of group 5 drugs^a

Group 5 drug(s)	P value of the Q-test for heterogeneity	P value of the Egger's regression test for funnel plot asymmetry	Pooled estimate of risk ratio (95% confidence interval)
Linezolid	1.00	0.41	1.55 (1.10–2.21)
High-dose isoniazid	0.998	0.23	0.95 (0.67–1.33)
Clofazimine	0.99	0.89	0.99 (0.76–1.31)
Amoxicillin with clavulanate	0.998	0.27	1.01 (0.78–1.30)
Macrolides	0.96	0.73	0.96 (0.76–1.22)
Carbapenem with or without clavulanate	1.00	0.24	0.76 (0.48–1.22)
Thioridazine	1.00	0.22	0.78 (0.54–1.13)

^a Meta-analysis of linezolid involves the entire cohort of 194 patients, whereas that of each of the nonlinezolid group 5 drugs is restricted to the 162 patients given linezolid-containing regimens.

El análisis de cohorte con los modelos de regresión de Poisson y de efectos aleatorios señala que linezolid aumentó significativamente la probabilidad de un resultado favorable en un 57% (IC 95%: 10-124) y 55% (IC 95% 10-121), respectivamente. Ninguno de los dos análisis de cohorte ni meta-análisis sugiere beneficio agregado con cualquier otro fármaco del grupo 5 en las personas que también están recibiendo linezolid, aunque los investigadores señalan que el sesgo de selección podría haber dado lugar a una subestimación de los efectos de estos otros medicamentos. Los autores concluyen en sus hallazgos que es justificado el uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente o resistente a fluoroquinolonas, y solicitan más estudios para evaluar el papel de los otros medicamentos del grupo 5. En este estudio no hace referencia a los estudios que fueron incluidos en el estudio

- Sotgiu G, et al,²⁸ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis con el objetivo de evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de linezolid, basados en el análisis de datos individuales. Para este estudio los autores realizaron búsqueda en las bases de datos de PubMed y EMBASE de enero del 2001 hasta octubre del 2011. La búsqueda identificó 88 citas, de los cuales se seleccionaron 12 ensayos clínicos.



Seis (50%) de los estudios se llevaron a cabo en Europa, cuatro (33.3%) en Asia y dos (16.7%) en los EEUU. ocho (66.7%) eran estudios observacionales retrospectivos, mientras que cuatro (33.3%) fueron prospectivos. En estos estudios el tratamiento con linezolid se administró de forma no ciega y no aleatorio, los diseños del estudio fueron planeados sin un grupo control excepto un estudio multicéntrico. Todos menos dos con pacientes con tuberculosis que fueron incluidos en los estudio prospectivos o retrospectivos tenía una edad ≥ 15 años. Las dosis de linezolid oscilaron entre 300mg a 400mg una vez al día y 450mg a 600mg una vez al día o tres veces a la semana.

²⁸ Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, Castiglia P, De Lorenzo S, Ferrara G, Koh WJ, Schecter GF, Shim TS, Singla R, Skrahina A, Spanevello A, Udwadia ZF, Villar M, Zampogna E, Zellweger JP, Zumla A, regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2012 Dec;40(6):1430-42.



TABLE 1 Cases included in the systematic review and meta-analysis in the 12 studies selected		
First author (ref.)	Systematic review treatment outcome: definite ^a , still on treatment, default, transferred out	Meta-analysis treatment outcome: definite ^a only
ALFFENAAR [47]	8	8
ANGER [34]	18	15
DE LORENZO [35]	12	3
FORTÚN [22] [†]	5	4
NAM [46]	11	11
MIGLIORI [8] [*]	44	4
PARK [45]	5	7
SCHACTER [30]	30	23
SINGLA [31]	29	14
UDWADIA [32]	18	13
VILLAR [33]	16	9
VON DER LIPPE [44] [‡]	10	10
Total number of cases	207	121

Data are presented as n, ^a: definite was defined as: cured, treatment completed, died or failure; [†]: authors of the studies meeting the inclusion criteria, where individual data was available in the manuscript but the correspondence/senior author did not provide the individual data-set; ^{*}: data from the German cohort were not included in the meta-analysis.

TABLE 5 Treatment outcomes of 121 multidrug-resistant tuberculosis (TB) cases enrolled in the meta-analysis				
	All treatments	LNZ daily dose ≤600 mg	LNZ daily dose >600 mg	p-value
Patients treated with linezolid		72 (59.5)	49 (40.5)	
XDR-TB		25/71 (35.2)	14/49 (28.6)	0.45
Sputum smear conversion	86/93 (92.5)	54/59 (91.5)	42/44 (95.5)	0.43
Culture conversion	100/107 (93.5)	54/59 (91.5)	46/48 (95.8)	0.37
Period from start of anti-TB therapy to sputum smear conversion days	43.5 (21-90)	45.5 (28-91)	92.5 (35-120)	0.02
2-month culture conversion	37/72 (51.4)	18/42 (42.9)	19/30 (63.3)	0.09
Period from start of anti-TB therapy to culture conversion days	61 (29-119)	28 (20-45)	60 (42-115)	0.07
Definite treatment outcomes				
Cured	98/121 (81.0)	59/72 (81.9)	39/49 (79.6)	0.75
Treatment completed	1/121 (0.8)	1/72 (1.4)		
Died	17/121 (14.1)	9/72 (12.5)	8/49 (16.3)	0.56
Failed	5/121 (4.1)	3/72 (4.2)	2/49 (4.1)	0.98

Data are presented as n (%), n/N (%) or median (interquartile range), unless otherwise stated. LNZ: linezolid; XDR-TB: extensively drug-resistant TB.

TABLE 6 Retrospective evaluation of the safety and tolerability of linezolid in 121 multidrug-resistant tuberculosis cases				
	Total	LNZ daily dose ≤600 mg	LNZ daily dose >600 mg	p-value
Patients exposed to LNZ		72 (59.5)	49 (40.5)	
Adverse events attributed to LNZ	63/107 (58.9)	28/60 (46.7)	35/47 (74.5)	0.004
Major adverse events	54/79 (68.4)	27/44 (61.4)	27/35 (77.1)	0.14
Anaemia	32/84 (38.1)	11/49 (22.5)	21/35 (60.0)	0.0005
Leukopenia	7/85 (8.2)	1/50 (2.0)	6/35 (17.1)	0.012
Thrombocytopenia	10/85 (11.8)	5/50 (10.0)	5/35 (14.3)	0.55
Peripheral neuropathy	40/85 (47.1)	20/50 (40.0)	20/35 (57.1)	0.12
Optic neuritis	10/76 (13.2)	4/41 (9.8)	6/35 (17.1)	0.35
Gastro-intestinal disorders	14/84 (16.7)	4/50 (8.0)	10/34 (29.4)	0.01
Exposure to LNZ days	300 (140-690)	589.5 (154.5-750)	252 (120-540)	0.031

Data are presented as n/N (%) or median (interquartile range), unless otherwise stated. LNZ: linezolid.



La conclusión del estudio indica una excelente eficacia y también la necesidad de precaución en la prescripción de linezolid en el tratamiento de la TB-MDR. Aunque linezolid es eficaz en el tratamiento de casos de TB-MDR y TB-XDR, su administración debería limitarse a los casos más graves cuando se necesita un medicamento contra la tuberculosis activa. Una dosis ≤ 600 mg por día (ya sea como dosis único o dividida en dos dosis) parece ser la mejor recomendación, ya que minimiza la ocurrencia de eventos adversos sin comprometer la eficacia. La alta proporción de casos que presentaron eventos adversos y que requieren la interrupción o reducción de la dosis, se sugiere que el uso de linezolid debe limitarse a los centros de referencia especializados en TB-MDR, donde los pacientes hospitalizados y ambulatorios pueden ser monitorizados cuidadosamente para cualquier recurrencia de eventos adversos graves y donde las instalaciones estén bien equipados para manejar cualquier problema grave.

- Ramírez M, Pascual J y Noguero A²⁹. Realizaron una revisión titulada “nuevos fármacos antituberculosos en la tuberculosis resistente y multirresistente”. En esta revisión indica que la dosis aprobada de linezolid por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de infecciones Gram positivas es de 1 200 mg/día, pero existen varios los estudios que han empleado dosis de 600 mg/día, sin que se observara un detrimento en su eficacia. El problema de linezolid es su elevado costo en algunos países y la aparición de efectos adversos en su administración prolongada, en forma de toxicidad medular y neuropatía, obliga a reducir la dosis o a suspensiones temporales del fármaco, en algunos estudios hasta en un 79.3% de los pacientes. El empleo de dosis inferiores 600 y 300 mg se han relacionado con una disminución del número de toxicidades. Existe evidencia de que la administración de vitamina B6 se ha asociado a la mejoría de parámetros hematológicos, aunque no a una reversibilidad del daño neuropático.

V. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- En la Guía de la OMS para los programas nacionales en el manejo de la tuberculosis en niños³⁰, indica que los efectos adversos asociados con linezolid en el tratamiento de niños con MDR y XDR-TB, son: mielosupresión, acidosis láctica, neuropatía periférica y pancreatitis, por lo que recomienda monitorizar con hemogramas completos, nivel de lactato sérico y la observación clínica del paciente.
- En la revisión realizada por Ramírez M, Pascual J y Noguero A.³¹ indican que en un meta-análisis el 58.9% de los pacientes presento alguna toxicidad a linezolid. El 38% desarrolló anemia y el 47% neuropatía periférica. Además, se han descrito otros efectos adversos atribuidos a linezolid como la acidosis láctica, intolerancia gastrointestinal y síndrome serotoninérgico, en su uso prolongado.

²⁹ Ramírez M, Pascual J y Noguero A. Nuevos fármacos antituberculosos en la tuberculosis resistente y multirresistente. Med Clin (Barc). 2013;141(7):306–313

³⁰ WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014

³¹ Ramírez M, Pascual J y Noguero A. Nuevos fármacos antituberculosos en la tuberculosis resistente y multirresistente. Med Clin (Barc). 2013;141(7):306–313



- En el estudio realizado por Tang S. et al³², se observó que, 27 (81,8%) pacientes tuvieron reacciones adversas clínicamente significativas en el grupo linezolid, de los cuales 25 (93%) pacientes tuvieron eventos que estaban posible o probablemente relacionadas con linezolid. La mayoría de los eventos adversos resuelven después de reducir la dosis de linezolid o suspender temporalmente linezolid.

TABLE 3 Adverse events of the linezolid therapy group and the control group

	Linezolid group	Control group	Chi-squared	p-value
Patients n	33	32		
Anaemia	17 (51.5)	2 (6.3)	16.091	0.000
Thrombocytopenia	4 (12.1)	1 (3.1)	0.801	0.371
Leukopenia	5 (15.2)	2 (6.3)	0.573	0.449
Nausea/vomiting	16 (48.5)	3 (9.4)	12.013	0.001
Peripheral neuropathy	8 (24.2)	1 (3.1)	4.432	0.035
Optic neuropathy	6 (18.2)	0 (0)	4.424	0.035
Liver injury	6 (18.2)	7 (21.9)	0.138	0.710
Tinnitus or hearing loss	4 (12.1)	5 (15.6)	0.167	0.683
Rash or pruritus	3 (9.1)	3 (9.4)	0.002	0.968
Arrhythmia	3 (9.1)	2 (6.3)	0.185	0.667
Hypokalaemia	2 (6.1)	2 (6.3)	0.000	1

Data are presented as n (%) unless otherwise stated.

- En el meta-análisis de Falagas³³, linezolid parece tan seguro como los fármacos con los que se comparó (glucopéptidos y betalactámicos), 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.

³² Tang. S. et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. Eur. Respir J 2015;45: 161-170.

³³ 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

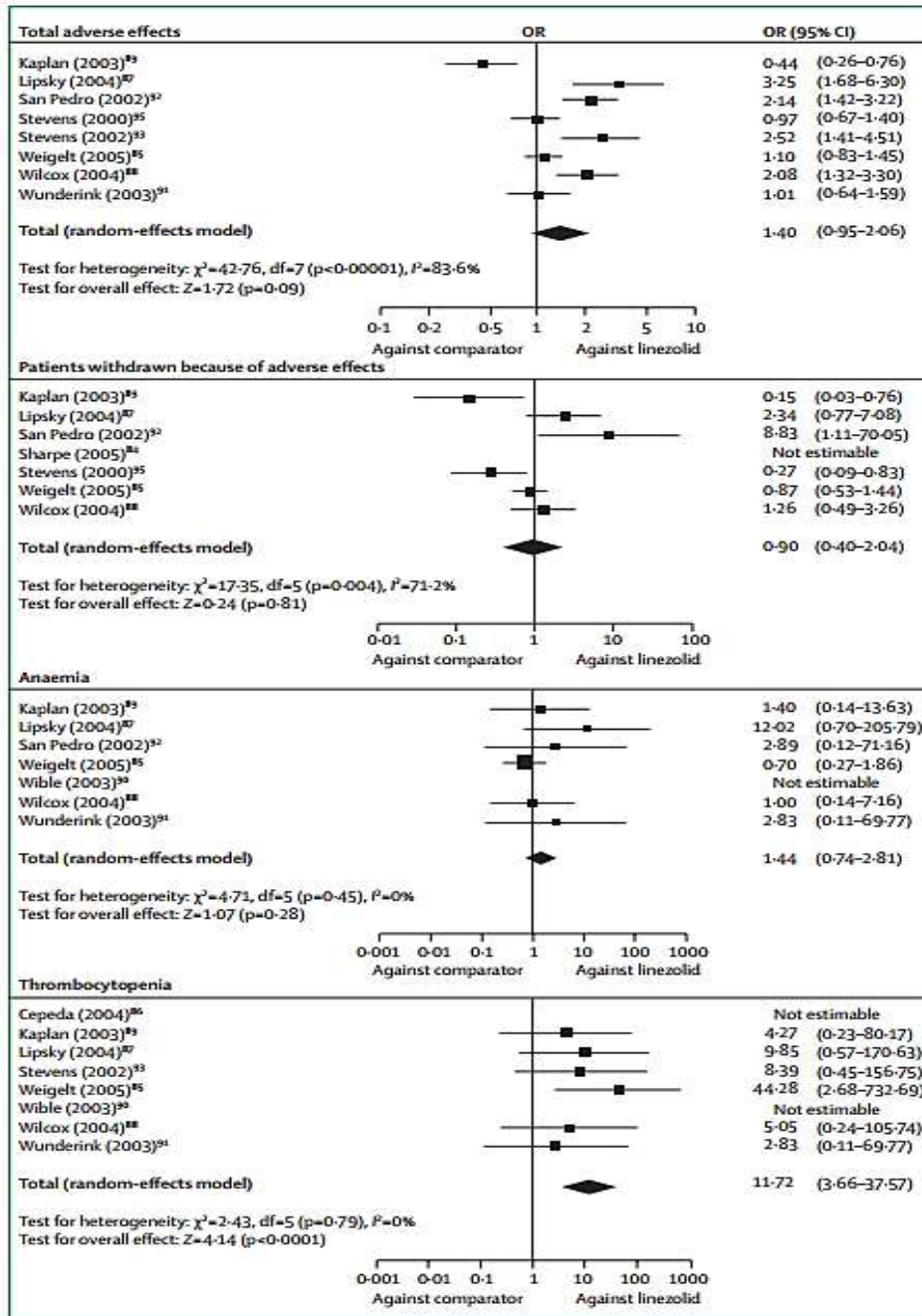


Figure 6: Meta-analyses of adverse effects probably or possibly related to studied medications. Numbers of events in each study are shown in table 5. Vertical line indicates no difference between the two regimens. The size of each square denotes the proportion of information given by each trial. Pooled odds ratios (ORs) and 95% CIs are shown.

- Según 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 serotonina³⁴.

³⁴ Lowy FD, Treatment of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults. [En línea]. UpToDate®. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>



- 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 (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 fármaco³⁵.

El tratamiento con linezolid en los ECAs incluidos en la meta-análisis fue de 9 a 12 días, solo en un ECA tuvo una duración de tratamiento superior a las 2 semanas.

Study	Total adverse effects		Patients withdrawn from RCT		Thrombocytopenia		Anaemia	
	Linezolid	Comparator	Linezolid	Comparator	Linezolid	Comparator	Linezolid	Comparator
Sharpe et al ³⁴	--	--	0/30 (0%)	0/30 (0%)	--	--	--	--
Weigelt et al ³⁵	131/592 (22%)	121/588 (21%)	30/592 (5%)	34/588 (6%)	21/592 (4%)	0/588 (0%)	7/592 (1%)	10/588 (2%)
Cepeda et al ³⁶	--	--	--	--	0/100 (0%)	0/102 (0%)	--	--
Lipsky et al ³⁷	64/241 (27%)	12/120 (10%)*	18/241 (8%)	4/120 (3%)	9/241 (4%)	0/120 (0%)	11/241 (5%)	0/120 (0%)
Wilcox et al ³⁸	65/215 (30%)	37/215 (17%)	10/215 (5%)	8/215 (4%)	2/215 (1%)	0/215 (0%)	2/215 (1%)	2/215 (1%)
Kaplan et al ³⁹	40/213 (19%)	34/99 (34%)	2/213 (1%)	6/99 (6%)	4/213 (2%)	0/99 (0%)	3/213 (1%)	1/99 (1%)
Wible et al ⁴⁰	--	--	--	--	0/245 (0%)	0/249 (0%)	0/245 (0%)	0/249 (0%)
Wunderink et al ⁴¹	45/321 (14%)	42/302 (14%)	--	--	1/321 (0%)	0/302 (0%)	1/321 (0%)	0/302 (0%)
San Pedro et al ⁴²	81/381 (21%)	41/366 (11%)	9/381 (2%)	1/366 (0%)	--	--	1/381 (0%)	0/366 (0%)
Stevens et al ⁴³	44/240 (18%)	18/220 (8%)	--	--	4/240 (2%)	0/220 (0%)	--	--
Stevens et al ⁴⁴	67/400 (17%)	72/419 (17%)	4/400 (1%)	15/419 (4%)	--	--	--	--
Total	537/2603 (20.6%)	377/2329 (16.2%)	73/2072 (3.5%)	68/1837 (3.7%)	41/2167 (1.9%)	0/1895 (0%)	25/2208 (1.1%)	13/1939 (0.7%)

Data are numbers/total (%). Rubinstein et al³⁶ did not report on adverse events. *50% of patients were infected with mixed Gram-positive and Gram-negative infections.

Table 5: Reported adverse effects in the randomised controlled trials (RCTs) included in the meta-analysis

- 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.³⁶
- 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

³⁵ Ficha Técnica Zyvoxid®. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=detalleForm>

³⁶ The Canadian Coordinating Office for health technology assessment. Linezolid for the treatment of serious gram-positive infections. March 2001 [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/135_linezolid_cetap_e.pdf



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.³⁷

Aunque no se determinó la importancia clínica, los dos metabolitos principales de linezolid pueden 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.³⁸

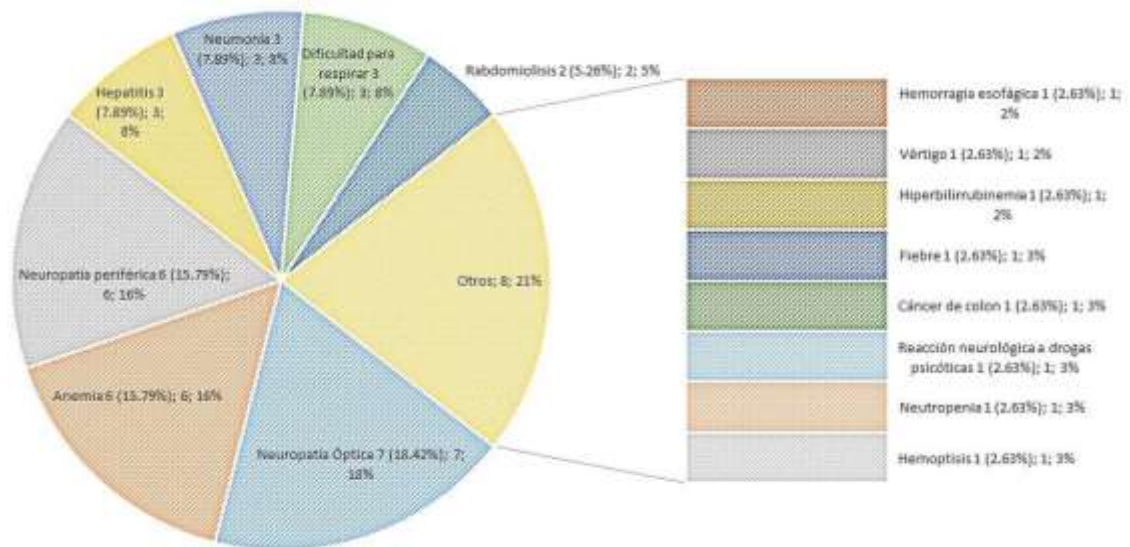
- En un estudio realizado en el Shanghai Pulmonary Hospital de China, se analizó en forma retrospectiva 151 pacientes con Tuberculosis Multidrogoresistente (TB-MDR) entre el 2007 y el 2010; de los cuales 18 pacientes, entre ellos 15 con TB extremadamente drogo resistente, recibieron linezolid como parte de su tratamiento. En el momento del cierre de la recogida de datos, nueve de los 18 pacientes habían concluido con un tratamiento exitoso, tres continuaban recibiendo el tratamiento y no se presentaron defunciones. 6 de los 18 pacientes tuvieron un desenlace desfavorable, entre ellos 1 abandono, 2 fracasos terapéuticos y 3 recaídas. Se observaron efectos adversos en 17 pacientes, como mielosupresión, neurotoxicidad y efectos adversos gastrointestinales. Estos efectos se manejaron mediante la interrupción temporal de linezolid en un paciente, la adaptación de la dosis en 17 pacientes y un manejo sintomático en 13 pacientes. Los autores concluyen que linezolid puede ser una pauta eficaz contra TB-MDR, pero el tratamiento se pudo complicar con efectos adversos.³⁹
- En el ensayo clínico⁴⁰ que se viene desarrollando en Corea, cuya finalidad es evaluar la eficacia de linezolid en 38 sujetos con tuberculosis pulmonar extremadamente drogo-resistente (resultados serán publicados en el 2015), hasta mayo del 2014 (pacientes recibieron linezolid por un año), el total de eventos adversos graves fue del 65.79% (25/38).

³⁷ FDA . Linezolid (marketed as Zyvox) Information. 2007. [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/>

³⁸ LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

³⁹ HB Xu, RH Jiang, L Li, HP Xiao. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. INT J TUBERC LUNG DIS 16(3):358-363 2012

⁴⁰ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Linezolid to Treat Extensively-Drug Resistant Tuberculosis. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00727844



	Tipo de Evento	Casos
01	Neuropatía Óptica	7 (18.42%)
02	Anemia	6 (15.79%)
03	Neuropatía periférica	6 (15.79%)
04	Hepatitis	3 (7.89%)
05	Neumonía	3 (7.89%)
06	Dificultad para respirar	3 (7.89%)
07	Rabdomiolisis	2 (5.26%)
08	Hemorragia esofágica	1 (2.63%)
09	Vértigo	1 (2.63%)
10	Hiperbilirrubinemia	1 (2.63%)
11	Fiebre	1 (2.63%)
12	Cáncer de colon	1 (2.63%)
13	Reacción neurológica a drogas psicóticas	1 (2.63%)
14	Neutropenia	1 (2.63%)
15	Hemoptisis	1 (2.63%)

- La Guía 2015 de Interacciones Medicamentosas de la Revista Prescrire⁴¹ indica que se observó incremento de la mortalidad entre los pacientes infectados o coinfectados por bacterias Gram negativos tratados con linezolid en monoterapia, debido a que linezolid no es eficaz contra los gérmenes Gram negativos.
- La Base de Datos de Dynamed, 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 días.⁴²

⁴¹ Le guide 2015. Éviter les effets indésirables par interactions Médicamenteuses-Comprendre et Décider. La revue Prescrire, Supplément au N° 374.

⁴² LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



- 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 de sospechas de Reacciones Adversas a Medicamentos (RAMs) haciendo un total de 14862 casos, siendo el más frecuente la trombocitopenia⁴³.

	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.⁴⁴

	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

⁴³ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

⁴⁴ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Mayo 2015]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>



VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Costos:

Medicamento	Dosis (mg)/día	Costo/Unidad (S/.)	Costo/Dosis/Día (S/.)	Costo/Dosis/anual/paciente (S/.)
Linezolid 600mg tableta	600mg ⁴⁵	209.00 ⁴⁶	209.00	76285.00

- 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 y su tratamiento

VII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴⁷ 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)⁴⁸ 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*.

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 FDA⁴⁹, Canadá⁵⁰ y España⁵¹.

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.

En la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2015)⁵² y en la 5° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2015)⁵³, se encuentra linezolid en las presentaciones de inyección para administración intravenosa

⁴⁵ 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

⁴⁶ Dirección de abastecimiento de recursos estratégicos DARES- MINSA. Pedido-Comprobante de Salida N°02618 29/05/2015 [Internet]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: http://intranet.dares.minsa.gob.pe/FILE/documentos_pecosas/24466A.pdf

⁴⁷ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁴⁸ Food and Drug Administration (FDA). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴⁹ Food and Drug Administration (FDA). LEVAQUIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁵⁰ HealthCanada. ACTLEVOFLOXACIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

⁵¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LEVOFLOXACINA [En línea]. [Fecha de consulta: Julio 2015]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁵² WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 19th list. April 2015

⁵³ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2015



2mg/mL en bolsa de 300mL, polvo para solución oral 100mg/5mL, y tableta 400mg y 600mg.

VIII. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Linezolid 600mg tableta, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de rescate para la tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR).