



INFORME TÉCNICO 2015-DIGEMID-DAUM-ETES/MINSA

Solicitante: Equipo de Uso Racional de Medicamentos de la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos-DIGEMID

Proceso: Utilización de Medicamentos no considerados en el Petitorio Nacional único de Medicamentos Esenciales (PNUME)

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Linezolid 600mg Tabletas

Indicación específica Tratamiento de la tuberculosis extremadamente resistente (TB XDR)

Número de casos anuales: En la solicitud presentada por la ESN PCT indica 80 casos anuales

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional: Linezolid

Formulación Linezolid 600mg tableta

Registros Sanitarios Vigente: 03 Registros Sanitarios

III. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA DE INFORMACIÓN

1. Pregunta de evaluación:

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

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

2. Metodología utilizada:

Se realizó una búsqueda sistemática de la información científica en las bases de datos de acceso libre o aquellas de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): Tripdatabase, Medscape, The Cochrane Library (2014, issue 4) la base de datos del University of York Centre for reviews and Dissemination (CRD), PubMed y las principales Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencias Reguladoras de Medicamentos, así como una búsqueda a texto libre en internet.



Se realizó búsqueda entre enero del 2012 hasta febrero del 2015. No se pusieron límites en cuanto a idioma y edad.

Se utilizaron las siguientes palabras claves:

(("Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh])) AND "linezolid" [Supplementary Concept]

Se acoto el periodo de tiempo entre el 01/01/2012 al 16/02/2015, se recuperaron 27 artículos científicos. No se pudo recuperar uno de los artículos, 20 estudios no se incorporaron porque eran de muy baja calidad o no correspondían a la evaluación solicitada (Anexo 1). Sólo 06 estudios cumplieron los criterios y fueron incorporados en la presente revisión.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

1. Antecedentes:

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

La Estrategia Sanitaria Nacional de Tuberculosis¹ indica que:

- En el Perú, hasta diciembre del 2014 se han notificado 648 casos de TB-XDR, desde 1999, el 88.7% son de Lima y Callao, 364 son varones y las edades están comprendidas entre 1 y 84 años, con un promedio de 39.5 años.
- Sobre el perfil de resistencia de las cepas XDR en el Perú, señalan que los medicamentos de 1ra y 2da línea, no son de elección para elaborar un régimen que contenga por lo menos cuatro drogas efectivas para el manejo de la TB-MDR, por lo que indican que es necesario disponer de otros medicamentos, comprendidos en la clasificación de la OMS, como parte del grupo 5.
- El esquema de tratamiento para pacientes con TB XDR con medicamentos del quinto grupo en la NTS de la ESNPCT comprende el siguiente núcleo:
 - Linezolid 600 mg tableta
 - Imipenem/cilastatina-Amx clavulánico (parenteral) 500 mg inyectable
 - Tioridazina 100 mg tableta
 - Moxifloxacina/Amikacina/Kanamicina (parenteral) 1 gr inyectable
 - Otros medicamentos según: exposición previa y resultados de PS por método de proporciones (INS) (PAS; Cicloserina, Etionamida y 1 línea)
La duración del tratamiento es por lo menos 24 meses.
- En las cohortes previas a la introducción de medicamentos del quinto grupo, la tasa de cura en estos pacientes fue de 24.7%, con una letalidad de 32.1%.
- Sobre la seguridad con linezolid indican que de los 128 pacientes con TB-XDR que han iniciado linezolid, solamente en un caso se suspendió por toxicidad (paciente mujer de 22 años con anemia severa).

¹ Informe N°002-2015-ESNPCT-DAIS-DGSP/MINSA de fecha 18 de febrero del 2015



- Según dicha estrategia, hasta la actualidad vienen recibiendo tratamiento 128 pacientes de los cuales afirma que lograron curación clínica 8 pacientes, 1 caso se suspendió por toxicidad

Con Memorándum N°2242-2012 DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA y Memorándum N°3154-2013 DIGEMID-DG-DAUM-URM/MINSA se autorizó el uso de linezolid (2012 y otro el 2013).

2. Descripción del medicamento a evaluar

2.1. 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.² 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 día³.

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 translación⁴.

2.2. 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 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 $T > CMI$ y el ratio AUC / CMI, perjudicando así la actividad antibacteriana y la de prevención de mutantes. En la mayoría de los casos,

² Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007

³ Robert C. Moellering, Jr., MD. Linezolid: the first oxazolidinone Antimicrobial. Ann Intern Med January 21, 2003 138:135-142

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



cambios en la dosis o en el horario de administración (por ejemplo, una dosis diaria adicional puede mejorar la eficacia de Linezolid⁵.

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 especiales⁶.

2.3. 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.⁷ 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 determinado⁸.

2.4. 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^{9,10,11}.

Se recomienda que el tratamiento con Linezolid deba 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 días¹². Las dosis recomendadas para las indicaciones aprobadas son:

⁵ Antonello Di Paolo, 1 Paolo Malacarne, 2 Emanuele Guidotti, 1 Romano Danesi and Mario Del Tacca. Pharmacological Issues of Linezolid. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (7): 439-447

⁶ Antonello Di Paolo, 1 Paolo Malacarne, 2 Emanuele Guidotti, 1 Romano Danesi and Mario Del Tacca. Pharmacological Issues of Linezolid. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (7): 439-447

⁷ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007

⁸ Elvira Richter, Sabine Rutsch-Gerdes, and Doris Hillemann First Linezolid-Resistant Clinical Isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrobial Agents and chemotherapy, Apr. 2007, p. 1534–1536

⁹ Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007

¹⁰ Zyvoxid. Agence Française de Sécurité Sanitaire des produits de Santé. Mis à jour : 04/01/2010

¹¹ Zyvox. Food and Drug Administration. FDA Revised June 2010

¹² 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.

3. Recomendaciones para su uso según Guías de Práctica Clínica

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"¹³ 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.

UPTODATE¹⁴ 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 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.

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.

¹³ 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.

¹⁴ Heysell S, Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. [En línea]. UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

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>



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 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 adverso 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.

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:

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

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), estreptomina (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	dofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicilina/clavulánico (Amx/Clv), meropenem (Mpm), imipenem/cilastatina (Ipm/Cln), dosis altas de isoniácida, 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.

V. ANALISIS Y EVALUACION

1. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Tang S. et al²⁰, 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.

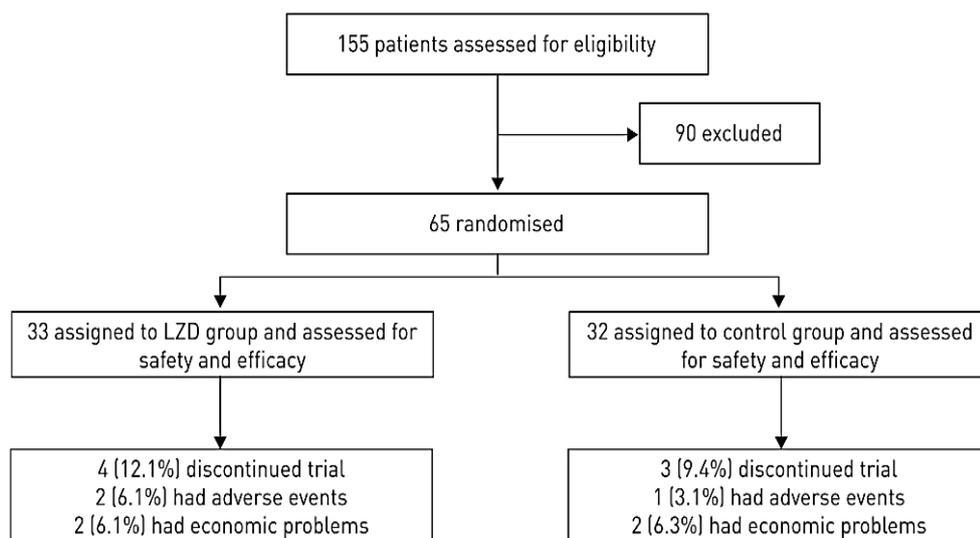


FIGURE 1 Enrolment, study-drug assignments, follow-up and assessment of patients. Between October 2009 and May 2011 a total of 155 patients were assessed for eligibility and 65 underwent randomisation. 33 patients were included in the linezolid (LZD) therapy group and 32 patients were included in the 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 1.200 mg por día durante un período de 4-6 semanas y luego se continuó con una dosis de 300-600 mg 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 período de 2 meses (tomados por lo menos con 30 días de diferencia).

²⁰ 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.

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%, $p = 0.004$).

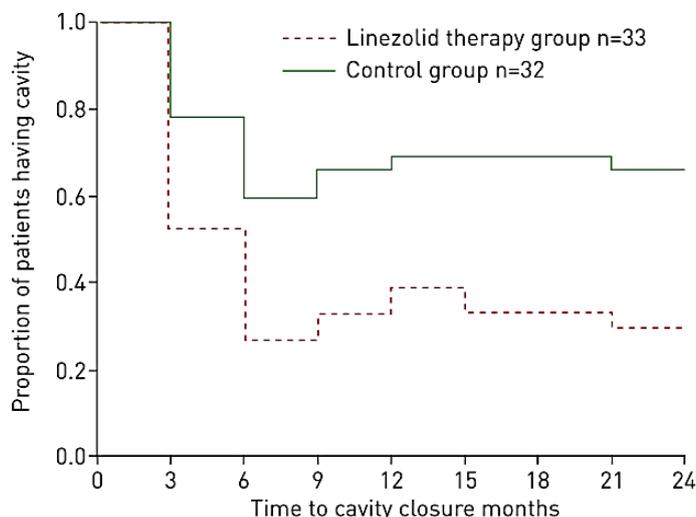


FIGURE 3 The proportion of patients having a cavity and the time to cavity closure.

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.

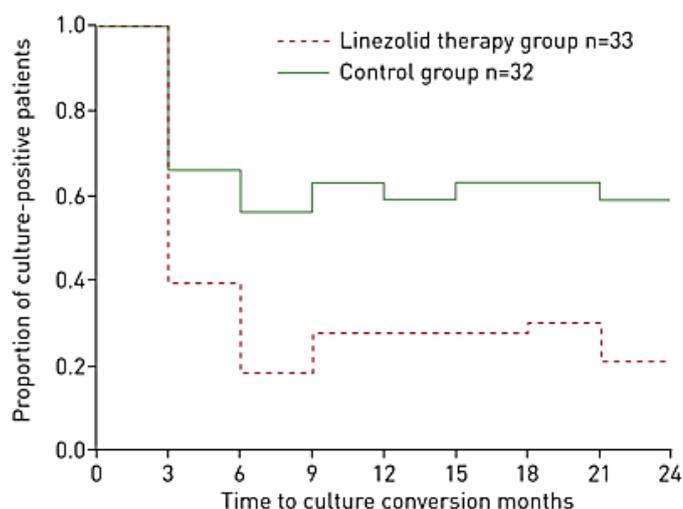


FIGURE 2 The proportion of patients with a positive sputum culture and the time taken for conversion to a negative culture in sputum.

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 al²¹. 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.

²¹ 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.

Chiu Chang, Wai Yew y Chiu Leung.²² 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%), macrólidos 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%).

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

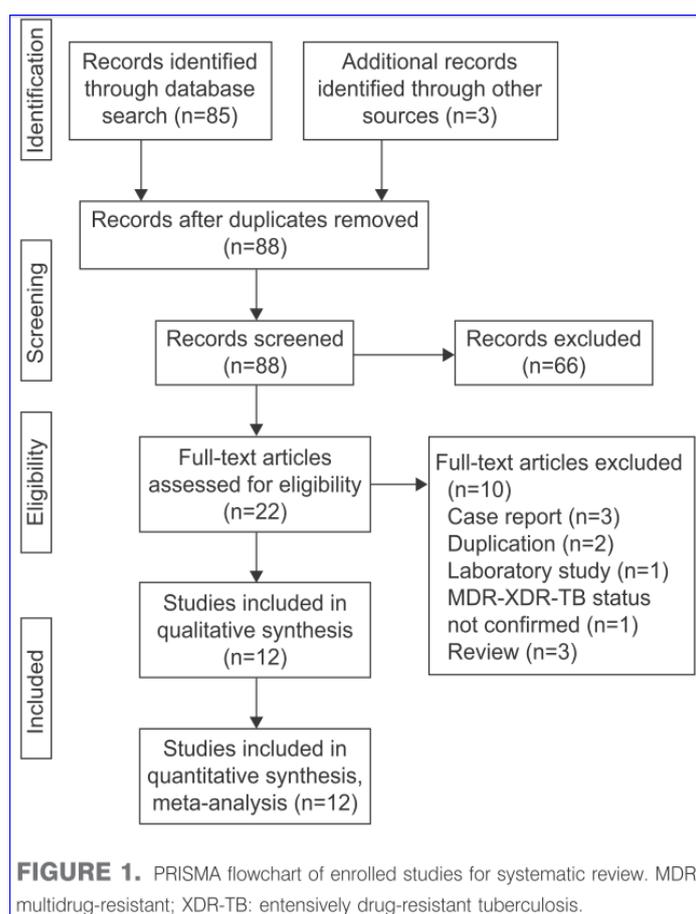
Group 5 drug(s)	<i>P</i> value of the Q-test for heterogeneity	<i>P</i> value of the Egger's regression test for funnel plot asymmetry	Pooled estimate of risk ratio (95% confidence interval)
Linezolid	1.00	0.41	1.55 (1.10–2.21)
High-dose isoniazid	0.998	0.23	0.95 (0.67–1.33)
Clofazimine	0.99	0.89	0.99 (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.

²² 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

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,²³ realizaron una revisión sistemática y metanálisis 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.



²³ 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, Udwardia 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.

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 300 mg a 400 mg una vez al día y 450 mg a 600 mg una vez al día o tres veces a la semana.

TABLE 1 Cases included in the systematic review and meta-analysis in the 12 studies selected		
First author [ref.]	Systematic review treatment outcome: definite [#] , still on treatment, default, transferred out	Meta-analysis treatment outcome: definite [#] only
ALFFENAAR [47]	8	8
ANGER [34]	16	15
DE LORENZO [35]	12	3
FORTÚN [22] [†]	5	4
NAM [46]	11	11
MIGLIORI [8] ⁺	44	4
PARK [45]	8	7
SCHecter [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. [#]: 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 \leq 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 \leq 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 Noguerado A²⁴. 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.

²⁴ Ramírez M, Pascual J y Noguerado A. Nuevos fármacos antituberculosos en la tuberculosis resistente y multirresistente. Med Clin (Barc). 2013;141(7):306–313



2. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

En la guía de la OMS para los programas nacionales en el manejo de la tuberculosis en niños²⁵, 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.²⁶ 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.

En el estudio realizado por Tang S. et al²⁷, 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 metanálisis de Falagas²⁸, 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.

²⁵ WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second edition. 2014

²⁶ Ramirez M, Pascual J y Noguero A. Nuevos fármacos antituberculosos en la tuberculosis resistente y multirresistente. Med Clin (Barc). 2013;141(7):306-313

²⁷ 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.

²⁸ 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

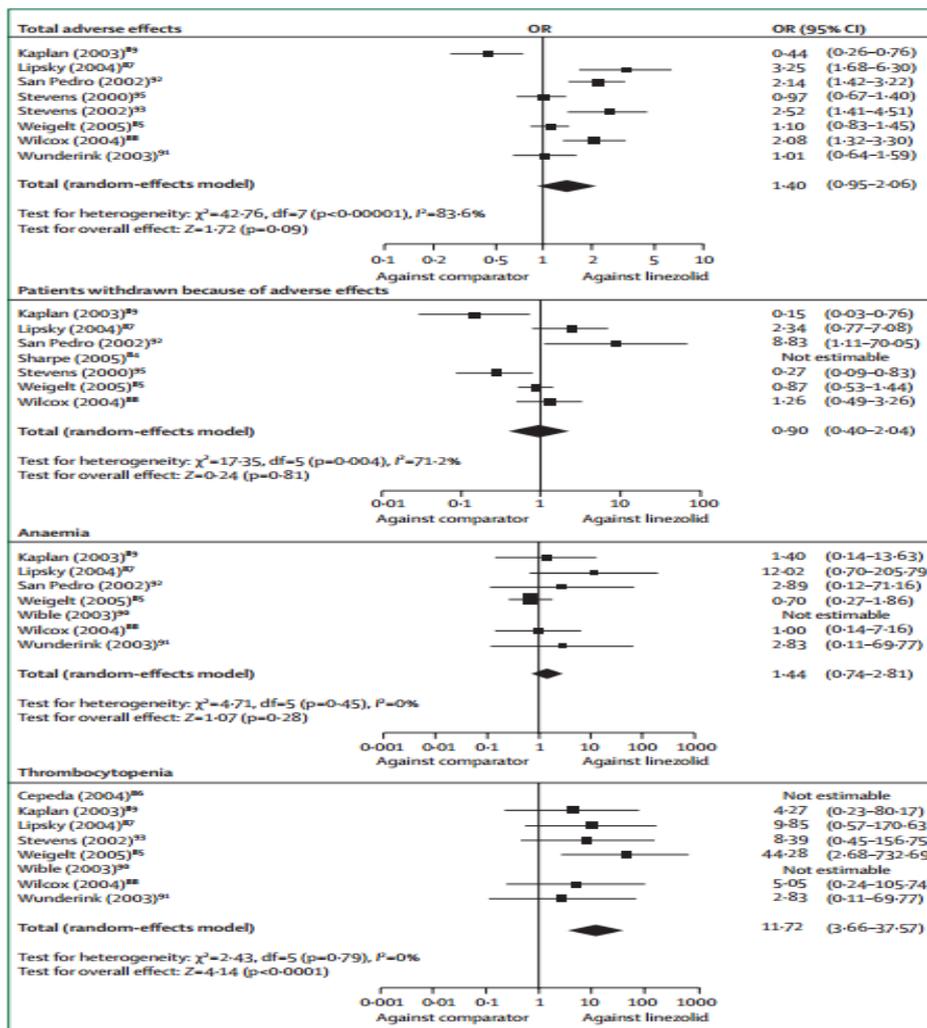


Figure 6: Meta-analyses of adverse effects probably or possibly related to studied medications. Numbers of events in each study are shown in table 5. Vertical line indicates no difference between the two regimens. The size of each square denotes the proportion of information given by each trial. Pooled 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 monoaminooxidasa, cuando se administra con otros agentes serotoninérgicos, lo que puede inducir el síndrome de la serotonina²⁹

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

²⁹ 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/>



vómitos. Alrededor de un 3% de pacientes dejaron el tratamiento por presentar una reacción adversa relacionada con el fármaco³⁰.

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 ⁸⁴	0/30 (0%)	0/30 (0%)
Weigelt et al ⁸⁵	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 ⁸⁶	0/100 (0%)	0/102 (0%)
Lipsky et al ⁸⁷	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 ⁸⁸	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 ⁸⁹	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 ⁹⁰	0/245 (0%)	0/249 (0%)	0/245 (0%)	0/249 (0%)
Wunderink et al ⁹¹	45/321 (14%)	42/302 (14%)	1/321 (0%)	0/302 (0%)	1/321 (0%)	0/302 (0%)
San Pedro et al ⁹²	81/381 (21%)	41/366 (11%)	9/381 (2%)	1/366 (0%)	1/381 (0%)	0/366 (0%)
Stevens et al ⁹³	44/240 (18%)	18/220 (8%)	4/240 (2%)	0/220 (0%)
Stevens et al ⁹⁵	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 al⁹⁴ 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.³¹

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.³²

³⁰ Ficha técnica Zyvoxid®. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

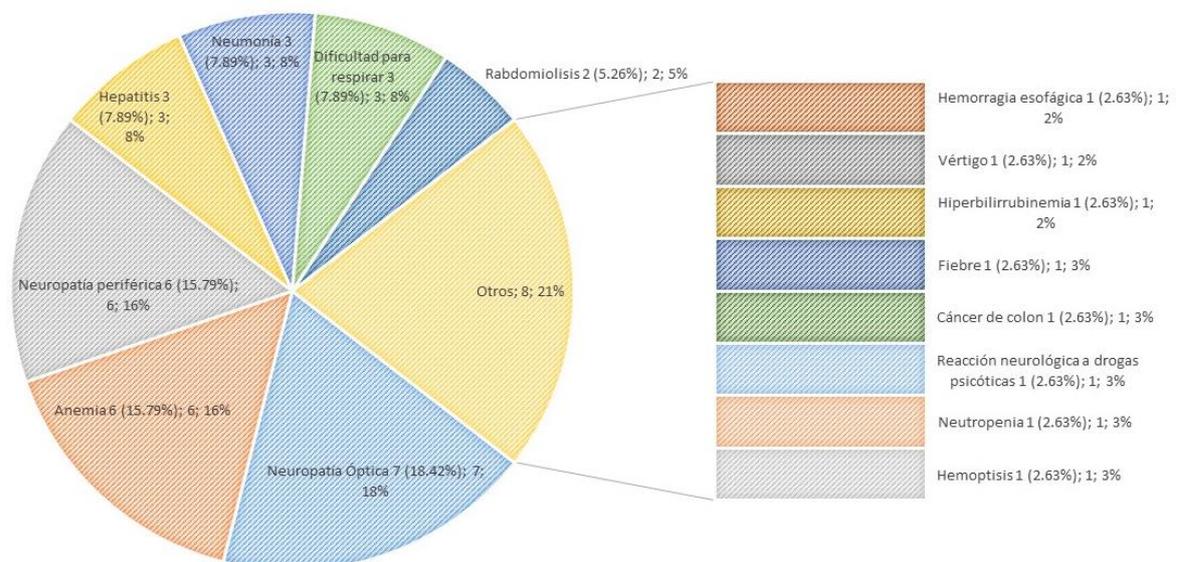
³¹ The Canadian Coordinating Office for health technology assessment. Linezolid for the treatment of serious gram-positive infections. March 2001 [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: http://cadth.ca/media/pdf/135_linezolid_cetap_e.pdf

³² FDA. Linezolid (marketed as Zyvox) Information. 2007. [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.fda.gov/>

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.³³

En un estudio realizado en el Shanghai Pulmonary Hospital de China, se analizó en forma retrospectiva 151 pacientes con Tuberculosis Multidrogaresistente (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.³⁴

En el ensayo clínico³⁵ 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)



³³ LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

³⁴ 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

³⁵ 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%)

- 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 trombocitopenia ³⁶

	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

³⁶ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi Base [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

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.³⁷

	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

- La guía 2015 de Interacciones Medicamentosas de la Revista Prescrire38 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.
- 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 días.³⁹

Metabolismo de linezolid

Linezolid es metabolizado y eliminado en forma de metabolitos inactivos. El metabolismo no parece tener vía saturable, y aparentemente no se producirían interacciones medicamentosas de orden farmacocinético. Los efectos de la acumulación de los metabolitos de linezolid en la insuficiencia renal no son conocidos.

Perfil de los efectos adversos con linezolid

El perfil de efectos adversos del linezolid está principalmente constituido de:

- Trastornos digestivos: diarreas, náuseas, vómitos, trastornos del gusto;
- Alteraciones hematológica
- Acidosis láctica
- Convulsiones
- Neuropatía periférica y óptico sobre todo en casos de tratamientos prolongados
- Alteraciones cutáneas con síndrome de Stevens-Jhonson
- Alteraciones hepáticas
- Etc.

³⁷ The Uppsala Monitoring Centre. Vigi flow [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.who-umc.org/>

³⁸ Le guide 2015. Éviter les effets indésirables par interactions Médicamenteuses-Comprendre et Décider. La revue Prescrire, Supplément au N° 374.

³⁹ LINEZOLID. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

**Interacciones medicamentosas con los inhibidores de la monoamino oxidasa.**

Linezolid es un inhibidor reversible no selectivo de la monoamino oxidasa (IMAO). La asociación con un medicamento serotoninérgico o adrenérgico expone al paciente a una crisis de hipotensión y síndromes serotoninérgicos.

Aumento del riesgo de agranulocitosis

La posibilidad de incrementarse los efectos adversos hematológicos y las consecuencias clínicas de la agranulocitosis conducen, por prudencia, a evitar asociar linezolid con otros medicamentos que tengan estos efectos.

Aumento de los riesgos de neuropatía periférica

Linezolid puede producir neuropatía periférica, la asociación con otros medicamentos que tienen este efecto sobreestima este riesgo. Los medicamentos que producen neuropatía periférica principalmente son:

- Citotóxicos derivados del platino: cisplatino, oxaliplatino.
- Citotóxicos taxanos: docetaxel, paclitaxel, cabazitaxel;
- Citotóxicos alcaloides de la vinca tales como: vincristina, vinflunina, vindesina, vinorelbina;
- Citotóxico anticuerpo monoclonal: bevacizumab;
- Citotóxicos inhibidores de tirosina kinasa: sorafenib, crizotinib;
- Otros anticancerígenos: talidomida, lenalidomida, pomalidomida, bortezomib, erbulina, ixabepilona, tasonermina, cladribina, nelarabina, capecitabina, brentuximab vedotina, trióxido de arsénico, azactidina, trastuzumab emtansina;
- Agentes fotosensibilizantes: porfímero y temoporfina;
- Antiinfecciosos: dapsona, nitrofurantoina, fluoroquinolonas, metronidazol, pentamidina, linezolid, isoniazida, etambutol, asociación sulfametoxazol + trimetoprim (cotrimoxazol), itraconazol, griseofulvina, amfotericina B, flucitosina, telbivudina;
- Antirretrovirales: inhibidores nucleosidos o nucleosidos de la transcriptasa inversa del VIH, particularmente estavudina; inhibidores de la proteasa del VIH, etravirina, saquinavir; y enfuvirtida;
- Almitrina.

Y también:

- Interferón alfa (pegilado o no);
- Medicamentos cardiovasculares: Flecainida; amiodarona, estatinas;
- Medicinas utilizadas en ciertas inflamaciones. Leflunomida, sales de oro, sulfasalazina, mesalazina, olsalazina;
- Medicamentos utilizados en la gota: colchicina, alopurinol;
- Inmunodepresores débiles que tienen una actividad antipalúdica: cloroquina, hidroxiclороquina;
- Inmunodepresores: ciclosporina, tacrolimus;
- Hipoglucemiante: metformina, porque causa una carencia de la vitamina B12; Vitamina B6 (piridoxina) a dosis altas;
- Disulfiram;
- Medicamento utilizado en la enfermedad de Gaucher: miglustat;
- Cremas adhesivas dentarias que contienen cinc;
- Etc.



Aumento del riesgo de neuropatía óptica

Linezolid puede producir neuropatía óptica. Su asociación con otros medicamentos que tienen este efecto aumentan el riesgo.

Los medicamentos que pueden producir neuropatía óptica son:

- Anticancerígenos: paclitaxel, docetaxel, cisplatino, fluorouracilo, vincristina, bortezomib;
- Inmunodepresores anti-TNF-alfa: etanercept, infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab;
- Antiinfecciosos: cloramfenicol, sulfametoxazol, linezolid, voriconazol, quinina, etambutol, isoniazida, estreptomycin, interferón alfa (pegilado o no), didanosina;
- Antiinflamatorios no esteroides (AINES);
- Medicamentos cardiovasculares: amiodarona;
- Difosfonatos;
- Disulfiram;
- Retinoides: isotretinona;
- Inductor de la ovulación: el clomifeno;
- Antiepiléptico: vigabatrina;
- Medicamentos para alteraciones de la erección: sildenafil, el tadalafilo, vardenafilo, avanafilo;
- Etc.

Interacciones farmacocinéticas

- Rifampicina: Disminución del efecto de linezolid. Rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de linezolid y produce una disminución de su eficacia.
- Claritromicina: aumenta el efecto de linezolid. Claritromicina aumenta las concentraciones plasmáticas de linezolid y sus efectos adversos dosis-dependiente.

VI. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN COSTO

Costos directos:

Medicament o Tabletas	Dosis (mg)/día	Costo/Unida d S/.	Costo/Dosis/ Día S/.	Costo/ Dosis/ anual/ paciente S/.	Costo anual/80 pacientes
LINEZOLID 600mg Tab	600 mg ⁴⁰	210.00 ⁴¹	210.00	76 650.00	6 132 000.00

- 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

⁴⁰ 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

⁴¹ MINSa-DIGEMID. Información de precios remitido al Seguro integral de Salud (SIS) en base a la información de las DISAS y DIREAS a mayo del 2014 [Internet]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/>



VII. RESUMEN DEL STATUS REGULATORIO

Indicaciones aprobadas

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴² 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)⁴³ 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 FDA⁴⁴, Canadá⁴⁵ y España⁴⁶.

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 no se encuentra en la 18th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (Abril 2013)⁴⁷, ni en la 4th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS (Abril 2013)⁴⁸, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales del Perú⁴⁹

⁴² Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: Agosto 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁴³ Food and Drug Administration (FDA). LINEZOLID [En línea]. [Fecha de consulta: AGOSTO 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴⁴ Food and Drug Administration (FDA). LEVAQUIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

⁴⁵ Health Canada. ACTLEVOFLOXACIN® (Levofloxacin) [En línea]. [Fecha de consulta: Septiembre 2014]. URL disponible en: <http://webprod5.hc-sc.gc.ca/>

⁴⁶ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LEVOFLOXACINA [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2014]. URL disponible en: <http://www.aemps.gob.es/>.

⁴⁷ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines 18th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

⁴⁸ WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 4th list. April 2013 (Final Amendments-October 2013)

⁴⁹ Resolución Ministerial N° 599-2012/MINSA. Se aprueba el Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales". Perú



VIII. 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 5 de la clasificación de medicamentos antituberculosos como agente con **evidencia limitada**, lo cual coincide con lo señalado en la Norma Técnica de Salud vigente para la Atención Integral de la Personas Afectadas por Tuberculosis. Los medicamentos de segunda línea (incluyendo Linezolid) se recomiendan como alternativa, cuando no se pueda establecer un régimen de tratamiento con los medicamentos de los otros grupos (1^{ro} al 4^{to}), en estos casos sugieren el uso de al menos dos fármacos del Grupo 5, dado el limitado conocimiento de su eficacia.
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 el estudio realizado por Tang. S fue del 69.7%, asociado con un 93% de reacciones adversas.
4. En la literatura revisada no hay un consenso respecto a la cantidad de dosis administradas de linezolid sin embargo coinciden en que el uso de dosis mayores es directamente proporcional a una mayor frecuencia de reacciones adversas y toxicidad.
5. La eficacia y seguridad de la utilización de linezolid 600mg tabletas en periodos largos de tiempo es todavía desconocida en poblaciones grandes. Las Guías de Práctica Clínica y las evidencias de seguridad revisadas establecen que cuando se administra linezolid de forma crónica (más de 28 días), se debe realizar seguimiento intensivo de los pacientes y las reacciones adversas desarrolladas (farmacovigilancia activa), asimismo los pacientes deben ser monitorizados de forma semanal mediante hemograma completo, y realizarse exámenes de fondo de ojo (neuropatía óptica) y evaluación de la respuesta neuropática periférica.
6. En este sentido, es opinión de esta Dirección General justificar solamente la utilización del medicamento Linezolid 600mg Tabletas, requerido por la Dirección General de Salud de las Personas, cuando no se pueda establecer un régimen de tratamiento con los medicamentos de los grupos del 1° al 4°, tal como se señala en las Guías de la Organización Mundial de la Salud y la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las personas afectadas por Tuberculosis en el país.
7. Asimismo, teniendo en cuenta la Norma Técnica de Salud antes mencionada en la cual se señala que el esquema es individualizado, los pacientes con TB XDR y



aquellos con indicaciones de medicamentos del quinto grupo, que incluye Linezolid, deberán cumplir con:

- 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.

MHP/ISR/isr



ANEXO 1

ARTÍCULOS NO INCLUIDOS EN EL INFORME TÉCNICO

Búsqueda:

("Extensively Drug-Resistant Tuberculosis"[Mesh] OR "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) AND "linezolid" [Supplementary Concept] ENERO 2012

Resultados:

- Yew W, Lange C.⁵⁰ publicaron una editorial para la Revista Internacional de la Tuberculosis y las Enfermedades Respiratorias, para ello, revisaron estudios publicados de linezolid, en el que concluyeron que este medicamento se debe hacer asequible para programas de TBC pero teniendo cuidado en su calidad y la supervisión al momento de la administración del medicamento al paciente.
- Kwon Y, Jeong B, Koh W.⁵¹ Artículo de revisión en el que se presenta una actualización de los nuevos medicamentos contra la tuberculosis en los ensayos clínicos y los nuevos regímenes de tratamiento de esta enfermedad, en esta revisión indican que linezolid tiene un gran potencial para el tratamiento de la TB MDR/XDR. Sin embargo, las toxicidades significativas, tales como la neuropatía periférica y la mielosupresión, podrían limitar el uso a largo plazo de este fármaco. Por lo que se realizaron ensayos para evaluar la eficacia de dosis más bajas (600 o 300 mg/día) en comparación con la dosis estándar (1 200 mg/día) con el objetivo de prevenir la toxicidad. Un ensayo aleatorio prospectivo en pacientes con TB-XDR que eran refractarios a la quimioterapia previa, demostró la eficacia de la dosis reducida de este medicamento (300-600 mg/día, el 87% de todos los pacientes logró la conversión negativa dentro de los 6 meses.⁵² Sin embargo cuatro pacientes adquirieron resistencia a linezolid durante el tratamiento, tres de los cuales recibieron linezolid 300 mg/día. Se necesitan estudios grandes para determinar las dosis óptimas y para determinar la eficacia potencial de esta droga.
- Zhang Z, Pang Y, Wang Y, Liu C, Zhao Y.⁵³ realizaron un estudio con el objeto de investigar la eficacia de linezolid en TB-MDR y TB-XDR en China, así como el posible mecanismo de resistencia de linezolid en M. tuberculosis, de cepas aisladas de pacientes con TB-MDR y TB-XDR.
- Garcia-Prats A, Rose P, Hesseling A, Schaaf H.⁵⁴ revisaron el conocimiento actual sobre la eficacia, efectos adversos, farmacocinética y farmacodinamia del linezolid en la tuberculosis drogo resistente (TB-DR) en niños, destacando la evidencia de la literatura para adultos y evaluar sistemáticamente datos pediátricos publicados. Las opciones para el tratamiento de niños con TB-DR son limitados. Los datos en

⁵⁰ Yew WW, Lange C. Linezolid in the treatment of drug-resistant tuberculosis: the way forward? Int J Tuberc Lung Dis. 2014 Jun;18

⁵¹ Kwon Y, Jeong B, Koh W. Tuberculosis: clinical trials and new drug regimens. Curr Opin Pulm Med. 2014 May; 20(3):280-6.

⁵² Lee M, Lee J, Carroll MW, et al. Linezolid for. N Engl J Med 2012

⁵³ Zhang Z, Pang Y, Wang Y, Liu C, Zhao Y. Beijing genotype of Mycobacterium tuberculosis is significantly associated with linezolid resistance in multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in China. Int J Antimicrob Agents. 2014 Mar; 43(3):231-5.

⁵⁴ Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesseling AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. Tuberculosis (Edinb). 2014 Mar; 94(2):93-104.



adultos a partir de revisiones sistemáticas y un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado una buena eficacia de linezolid en casos difíciles de TB-DR, pero con efectos adversos frecuentes. Los datos publicados en niños son limitados y que no son consecuentes en las pautas de linezolid en el tratamiento pediátrico de la TB-DR, aunque es probable que este medicamento sea un componente importante del tratamiento de la TB-DR. La búsqueda para este estudio identificó 8 reportes de 18 niños que reciben linezolid para el tratamiento de la TB-DR difícil de tratar. Los 18 niños tuvieron la conversión del cultivo y 15 de los 18 niños han tenido resultados exitosos de tratamiento a largo plazo, se informaron eventos adversos en 9 de los 18 niños, se requirió reducción de la dosis de linezolid en 5 de los 18 pacientes, y 2 de 8 de estos pacientes se suspendieron el linezolid permanentemente debido a eventos adversos. Los autores concluyen que para los niños con TB-MDR y TB-XDR, linezolid puede hacer la diferencia entre un resultado exitoso o pobre, y hasta que los agentes antituberculosos nuevos con mejor eficacia y seguridad estén disponibles en niños, linezolid será un componente importante del tratamiento para los niños con las peores formas TB-DR.

- Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C.⁵⁵ realizaron un estudio retrospectivo con el objetivo de evaluar los resultados de la TB-MDR y TB-XDR tratados con linezolid del 2009 al 2012. Los resultados de este estudio indican que 17 de 24 casos tuvieron tratamiento final. Los medicamentos usados en este estudio fueron:

▪ Linezolid	en 24 casos
▪ Capreomicina	en 21 casos
▪ Cicloserina	en 08 casos
▪ Clofazimina	en 07 casos
▪ Moxifloxacino	en 05 casos
▪ Etambutol	en 05 casos
▪ Kanamicina	en 02 casos
▪ Etionamida	en 02 casos
▪ PAS	en 02 casos

En promedio se utilizaron 3 medicamentos por paciente como promedio. El tiempo medio de conversión del frotis fue de 53,5 días y 52,1 días para el cultivo. El tiempo de tratamiento promedio fue de 19,1 meses, 15 de 24 casos fueron curados, siete seguían con tratamiento en curso, no hubo recaída en 13 casos después de un seguimiento de 10;6 meses en promedio. Se suspendió el uso de linezolid en 5 casos por neuropatía óptica o periférica. Los autores concluyen el estudio indicando que linezolid tiene una buena eficacia en el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR, con efectos adversos importantes por lo que se debe utilizar con precaución.

- Srivastava S, Peloquin C, Sotgiu G, Migliori G.⁵⁶ en la editorial titulada "Manejo terapéutico de medicamentos ¿es el futuro del tratamiento de la tuberculosis multirresistente?", indican que un grupo de investigadores holandeses⁵⁷ informaron

⁵⁵ Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C. Outcomes of MDR/XDR-TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2013 Oct; 96(10):1273-82.

⁵⁶ Srivastava S, Peloquin CA, Sotgiu G, Migliori GB. Therapeutic drug management: is it the future of multidrug-resistant tuberculosis treatment? *Eur Respir J.* 2013 Dec; 42(6):1449-53.

⁵⁷ Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, et al. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J*2013; 42: 1614–1621.



los resultados de un estudio prospectivo farmacocinético para cuantificar el efecto de la claritromicina en el tratamiento con linezolid, ellos observaron que la claritromicina que tiene alguna actividad contra los bacilos de la tuberculosis y es bien tolerado, aumenta la exposición de linezolid, es decir que claritromicina aumenta los niveles sanguíneos de linezolid, que es un fármaco muy caro y tóxico. Los autores decidieron que para cuantificar este fenómeno, se administró una dosis fija de linezolid (300 mg dos veces al día), además de claritromicina (250-500 mg una vez al día). El uso de métodos validados farmacocinéticos demostró que la exposición de linezolid aumentó significativamente después de la coadministración de 500 mg de claritromicina con una mediana de 44%, mientras que con claritromicina de 250 mg no hubo efectos estadísticamente significativos. La coadministración fue bien tolerada por la mayoría de los pacientes, ninguno de los pacientes experimentaron reacciones adversas graves. Las implicaciones clínicas de estos hallazgos son:

- La claritromicina podría ser utilizado como refuerzo para linezolid, exactamente como se usa una dosis baja de ritonavir para aumentar la exposición del inhibidor de proteasa en la terapia antirretroviral combinada.
 - La claritromicina que es relativamente más barato, podría reducir la dosis prescrita de linezolid que es más caro.
- Zhao W, et al⁵⁸, realizaron un estudio con el objetivo de comparar la actividad de regímenes que contienen linezolid con los que no contienen linezolid, en el tratamiento de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* en ratones.
- El estudio realizado por Nie W, y Chu N.⁵⁹ titulado "The analysis of clinical data about the treatment of linezolid against tuberculosis" no pudo ser recuperado. La DIGEMID no cuenta con acceso a la revista: Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases.
- Yoo JW, et al⁶⁰ remitieron correspondencia a la revista "The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease", en esta comunicación los autores presentan su experiencia del uso de clofazimina a una dosis de 150 mg para el tratamiento de la TB-MDR en 32 pacientes entre el 2005-2011, los resultados mostraron que la clofazimina puede ser un tratamiento efectivo para la tuberculosis multirresistente; sin embargo, el uso concomitante o posterior de linezolid puede contribuir al éxito del tratamiento.
- Hernández M, et al⁶¹, reportaron el caso clínico de un niño de 15 meses de edad con diagnóstico de tuberculosis, el paciente había tenido contacto frecuente en los últimos meses con un tío diagnosticado con TB-MDR.

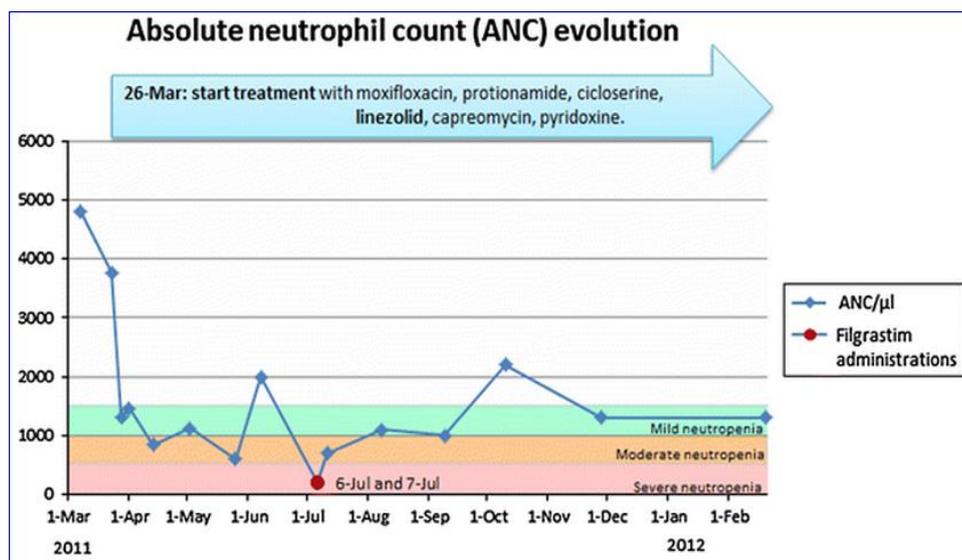
⁵⁸ Zhao W, Guo Z, Zheng M, Zhang J, Wang B, Li P, Fu L, Liu S. Activity of linezolid-containing regimens against multidrug-resistant tuberculosis in mice. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Feb;43(2):148-53

⁵⁹ Nie WJ, Chu NH. [The analysis of clinical data about the treatment of linezolid against tuberculosis]. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi*. 2013 Aug; 36(8):601-3. Review. Chinese. PubMed PMID: 24252739.

⁶⁰ Yoo JW, Lyu J, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Clinical experience of using clofazimine to treat multidrug-resistant tuberculosis [Correspondence]. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Sep; 17(9):1243-4.

⁶¹ Hernández Segurado M, Arias Moya MÁ, Gómez Pérez M, Bonilla Porras M, Castillo Bazán E, Bécares Martínez FJ, Toledano Mayoral G, Panadero Esteban MI. Filgrastim therapy in a child with neutropenia induced by linezolid. *Int J Clin Pharm*. 2013 Aug;35(4):538-41

- La terapia antituberculosis incluyó: moxifloxacino 100 mg/día vía oral, etionamida 125 mg/12h vía oral, cicloserina 125 mg/12h vía oral, linezolid 60 mg/12h vía oral, piridoxina 25 mg/día vía oral y capreomicina 175 mg/día por depósito sub cutáneo, la cepa fue sensible a todos estos fármacos excepto linezolid que no se estudió. El niño desarrolló neutropenia severa después de 5 meses de tratamiento atribuidos al uso de linezolid. Se utilizó filgrastim, medicamento que oficialmente no está indicado para el tratamiento de la neutropenia inducida por medicamentos no citostáticos. Este medicamento permitió la rápida recuperación del recuento de neutrófilos en el paciente, sin embargo los autores del artículo científico indican que se necesita tener más experiencia en el uso off-label de este medicamento en la población pediátrica.



- Chiu Chang, Wai Yew y Chiu Leung.⁶² 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%), macrólidos 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%). 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

⁶² 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

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

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)	<i>P</i> value of the Q-test for heterogeneity	<i>P</i> 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.

- Bolhuis M, et al.⁶³ realizaron un estudio con el objetivo de validar clínicamente las concentraciones de linezolid, claritromicina y su metabolito hidroxclaritromicina en el fluido oral, que podría ser útil para los pacientes que no aceptan o toleran un catéter permanente o que tienen acceso venoso difícil, para ser monitorizados debido a la toxicidad en el tiempo y dependiente de la dosis. Los resultados del estudio indicaron que el análisis de linezolid y claritromicina en el fluido oral es aplicable para la monitorización terapéutica en los casos de tuberculosis resistente a múltiples fármacos como alternativa a la toma convencional de muestras de suero. Los autores concluyen indicando que el fácil muestreo utilizando una técnica no invasiva puede facilitar el seguimiento fármaco terapéutico del paciente.
- Bolhuis M, et al.⁶⁴, realizaron un estudio farmacocinético prospectivo con el objetivo de cuantificar el efecto de claritromicina sobre la exposición a linezolid en pacientes adultos con TB-MDR hospitalizados en un centro para el tratamiento de la tuberculosis. Estudio abierto, prospectivo en un solo centro, de un solo brazo. Todos los sujetos del estudio recibieron atención estándar para el tratamiento de la TB-MDR. El tratamiento se basó en las directrices de la OMS, individualizadas para cada paciente. Todos los pacientes recibieron linezolid 300 mg dos veces al día durante todo el estudio, se co-administró con 250 y 500 mg de claritromicina una vez al día. Se analizaron las curvas séricas en estado estacionario de linezolid y claritromicina utilizando métodos validados, y se calcularon las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos. Linezolid aumento su exposición en una mediana de 44% (23-102%, $p=0,04.3$) después de la co-administración de claritromicina 500 mg ($n=5$) en comparación con el valor basal, mientras que con claritromicina 250 mg no hubo efectos estadísticamente significativos. La co-administración de linezolid mas claritromicina fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes; ninguno experimentó efectos adversos graves. Los autores concluyen indicando que se ha demostrado que la claritromicina aumenta significativamente a linezolid en suero, después de combinar ambos medicamentos en pacientes con tuberculosis multirresistente.

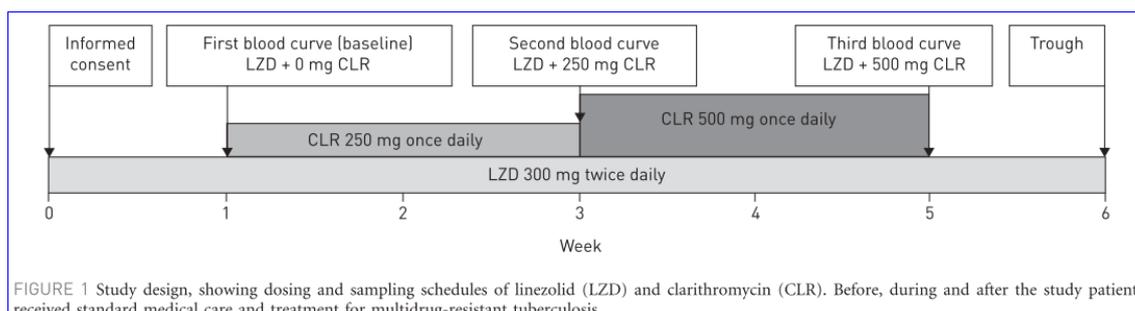


FIGURE 1 Study design, showing dosing and sampling schedules of linezolid (LZD) and clarithromycin (CLR). Before, during and after the study patients received standard medical care and treatment for multidrug-resistant tuberculosis.

⁶³ Bolhuis MS, van Altena R, van Hateren K, de Lange WC, Greijdanus B, Uges DR, Kosterink JG, van der Werf TS, Alffenaar JW. Clinical validation of the analysis of linezolid and clarithromycin in oral fluid of patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Aug;57(8):3676-80.

⁶⁴ Bolhuis MS, van Altena R, van Soolingen D, de Lange WC, Uges DR, van der Werf TS, Kosterink JG, Alffenaar JW. Clarithromycin increases linezolid exposure in multidrug-resistant tuberculosis patients. *Eur Respir J.* 2013 Dec; 42(6):1614-21.

TABLE 1 Baseline demographics and results from drug susceptibility testing

Parameter	Value
Subjects	5
Age years	35.0 (23–65)
Male	4 (80)
Weight kg	66.8 (55.2–78.5)
Height m	1.74 (1.67–1.82)
Body mass index kg·m⁻²	22.1 (17.1–26.2)
Ethnicity	
African	3
Caucasian	1
Asian	1
HIV-positive	1
Isolate resistant to drug based on drug susceptibility testing	
Ethambutol	3/5
Isoniazid	5/5
Pyrazinamide [#]	2/4
Rifampicin	5/5
Streptomycin	4/5
Capreomycin	1/5
Amikacin	0/5
Ciprofloxacin	1/5
Clarithromycin [#]	2/3
Clofazimine [#]	0/3
Linezolid	0/5
Moxifloxacin	1/5
Protionamide [#]	1/4
Rifabutin	4/5

Data are presented as n, mean (range), n (%) or n/N. DST: drug susceptibility testing. [#]: not available for all isolates of the included patients.

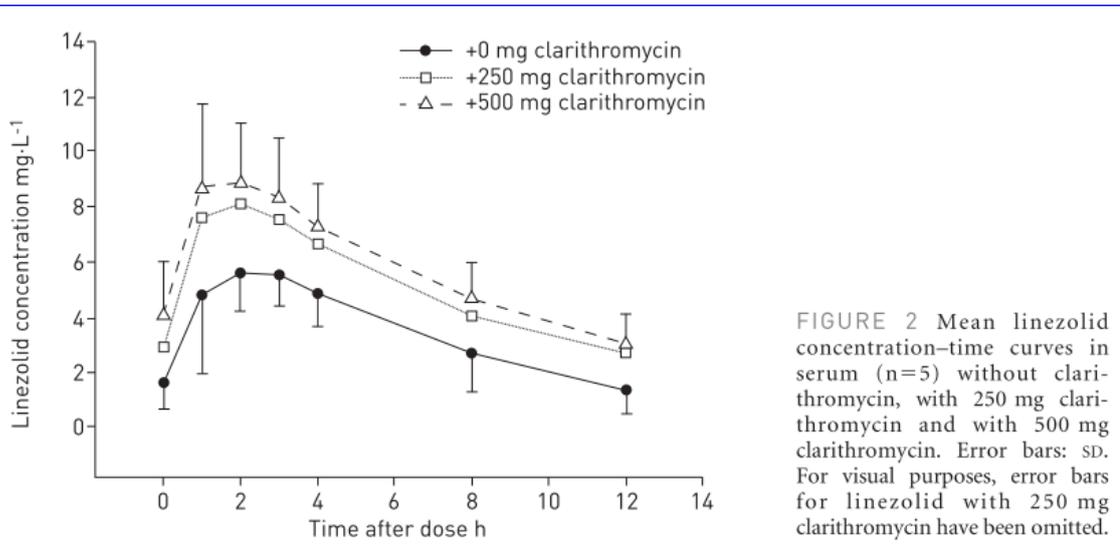


FIGURE 2 Mean linezolid concentration–time curves in serum (n=5) without clarithromycin, with 250 mg clarithromycin and with 500 mg clarithromycin. Error bars: SD. For visual purposes, error bars for linezolid with 250 mg clarithromycin have been omitted.



- Padayatchi N et al.⁶⁵ describen los desafíos encontrados durante el ensayo clínico piloto de fase I/II "CONSORT" doble ciego, controlado con placebo, el objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y tolerabilidad en 16 semanas (todos los días) las dosis bajas de tratamiento con linezolid para el tratamiento de TB-MDR, los resultados de este estudio piloto mostraron que un total de 36 pacientes (56%) de los 64 pacientes designados como meta, consintieron participar, con un promedio de 0.69 inscripciones por semana. De los 36 pacientes incluidos en el estudio, solo 25 (69%) completaron al menos 90 dosis de tratamiento. Entre los 12 pacientes (33%) que no completaron los 112 dosis del tratamiento del estudio, la mediana del tiempo del retiro del estudio fue de 15 días (rango 0-92). Al término del estudio los autores descubrieron discordancia entre la asignación del tratamiento y el medicamento en el estudio en por lo menos 9 (25%) de los 36 pacientes. Los autores concluyen que el reclutamiento y el desarrollo del estudio clínico plantean retos importantes, y la discrepancia en la medicación asignada en el estudio refleja la necesidad de mayor control sobre los fármacos del estudio.
- Rose P. et al.⁶⁶. Realizaron una revisión retrospectiva de niños con TB-DR (tuberculosis drogo resistente) tratados con regímenes que contienen linezolid entre febrero del 2007 a marzo del 2012 en dos hospitales sudafricanos, el objetivo del estudio fue evaluar los regímenes de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos en niños sudafricanos. El estudio se realizó en siete niños (tres co-infectados con VIH) que recibieron régimen con linezolid (niños menores de 10 años recibieron 20 mg/kg/día; en niños mayores de 10 años 300 mg/día), todos los niños tuvieron cultivo confirmado de TB-DR, cinco habían fracasado previamente la segunda línea de tratamiento contra la tuberculosis. cuatro niños fueron curados y tres estuvieron recibiendo tratamiento contra la tuberculosis, pero habían convertido el cultivo. Tres niños infectados por el VIH tuvieron eventos adversos, uno de los cuales ponía en riesgo su vida; por lo que se interrumpió linezolid de forma permanente en este caso. Los eventos adversos incluyeron acidosis láctica (n=1), pancreatitis (n=2), neuropatía periférica (n=1) e hipoplasia de la medula ósea asintomática (n=1), en esta revisión los autores concluyen que los regímenes que contienen linezolid pueden ser eficaces en el tratamiento de los niños con TB-DR. Los eventos adversos deben ser controlados, especialmente en combinaciones con medicamentos que tienen efectos adversos similares
- De Lorenzo S, et al.⁶⁷ realizaron un estudio de casos y controles para evaluar la contribución terapéutica de meropenem-clavulánico cuando se añade a los regímenes con linezolid para el tratamiento de la TB-MDR/TB-XDR. El estudio se realizó en dos centros (uno italiano y el otro holandés), especializados en atención de casos de tuberculosis complicadas, en pacientes adultos (≥15 años), confirmados por cultivo TB-MDR, los regímenes antituberculosis se administraron

⁶⁵ Padayatchi N, Mac Kenzie WR, Hirsch-Moverman Y, Feng PJ, Villarino E, Saukkonen J, Heilig CM, Weiner M, El-Sadr WM. Lessons from a randomised clinical trial for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Dec; 16(12):1582-7.

⁶⁶ Rose PC, Hallbauer UM, Seddon JA, Hesselring AC, Schaaf HS. Linezolid-containing regimens for the treatment of drug-resistant tuberculosis in South African children. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Dec; 16(12):1588-93.

⁶⁷ De Lorenzo S, Alffenaar JW, Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Tiberi S, Bolhuis MS, van Altena R, Viggiani P, Piana A, Spanevello A, Migliori GB. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J.* 2013 Jun; 41(6):1386-92.



siguiendo las recomendaciones de la OMS. En el estudio se incluyeron a 98 pacientes con TB-MDR (37 casos y 61 controles)

Los 37 casos con TB-MDR/TB-XDR fueron prescritos con meropenem-clavulánico (3 g/día), además de un régimen con linezolid (rango de dosis 300-1200 mg/día). Los resultados se muestran en los siguientes cuadros:

TABLE 2 Treatment outcomes of 98 multidrug-resistant tuberculosis (TB) cases enrolled in two specialised clinical centres in Italy and the Netherlands after 30, 60 and 90 days of treatment				
Variables	Total	Italian cohort: cases [#]	Dutch cohort: controls [†]	p-value
Sputum-smear conversion				
At 30 days of treatment	16/50 (32.0)	7/32 (21.9)	9/18 (50.0)	0.04
At 60 days of treatment	27/48 (56.3)	20/32 (62.5)	7/16 (43.8)	0.22
At 90 days of treatment	37/48 (77.1)	28/32 (87.5)	9/16 (56.3)	0.02
Sputum-culture conversion				
At 30 days of treatment	24/66 (36.4)	12/37 (32.4)	12/29 (41.4)	0.45
At 60 days of treatment	37/62 (59.7)	24/37 (64.9)	13/25 (52.0)	0.31
At 90 days of treatment	46/61 (75.4)	31/37 (83.8)	15/24 (62.5)	0.06
Days from start of anti-TB therapy to sputum smear conversion	51 (28.0–75.0)	52.5 (38.5–65.0)	46.0 (6.0–157.0)	0.85
Days from start of anti-TB therapy to culture conversion	42 (16.5–82.0)	42.0 (28.0–65.0)	46.0 (13.0–96.0)	0.96

Data are presented as n/N (%) or median (interquartile range), unless otherwise stated. [#]: meropenem-clavulanate containing anti-TB regimen; [†]: meropenem-clavulanate-sparing anti-TB regimen.

TABLE 3 Treatment outcomes of multidrug-resistant tuberculosis (TB) patients, excluding those not treated with linezolid, enrolled in two specialised clinical centres in Italy and the Netherlands after 30, 60 and 90 days of treatment			
Variables	Italian cohort: cases [#]	Dutch cohort: controls [†]	p-value
Sputum-smear conversion			
At 30 days of treatment	5/28 (17.9)	9/18 (50.0)	0.02
At 60 days of treatment	17/28 (60.7)	7/16 (43.8)	0.28
At 90 days of treatment	24/28 (85.7)	9/16 (56.3)	0.03
Sputum-culture conversion			
At 30 days of treatment	9/32 (28.1)	12/29 (41.4)	0.28
At 60 days of treatment	20/32 (62.5)	13/25 (52.0)	0.43
At 90 days of treatment	26/32 (81.3)	15/24 (62.5)	0.12
Days from start of anti-TB therapy to sputum smear conversion	52.5 (42.0–65.0)	46.0 (6.0–157.0)	0.80
Days from start of anti-TB therapy to culture conversion	42.0 (28.0–77.0)	46.0 (13.0–96.0)	0.79

Data are presented as n/N (%) or median (interquartile range), unless otherwise stated. [#]: meropenem-clavulanate containing anti-TB regimen; [†]: meropenem-clavulanate-sparing anti-TB regimen.



Variables	Total	Cohort treated with linezolid ≤600 mg·day ⁻¹	Cohort treated with linezolid >600 mg·day ⁻¹	p-value
Subjects n		54	39	
Exposure to linezolid days	61 (35–117)	63.5 (46.0–120.0)	52.0 (30.0–100.0)	0.12
Interruption of linezolid due to adverse events	12/93 (12.9)	3/54 (5.6)	9/39 (23.1)	0.01
Time of occurrence of linezolid-related adverse events days	32.0 (21.5–62.5)	27.5 (15.5–38.0)	53.0 (37.5–83.0)	0.005
Reversible adverse events	13/19 (68.4)	2/6 (33.3)	11/13 (84.6)	0.03
Anaemia	13/56 (23.2)	5/24 (20.8)	8/32 (25.0)	0.72
Leukopenia	4/68 (5.9)	2/35 (5.7)	2/33 (6.1)	0.95
Thrombocytopenia	4/79 (5.1)	1/45 (2.2)	3/34 (8.8)	0.19
Peripheral neuropathy	17/54 (31.5)	8/24 (33.3)	9/30 (30.0)	0.79
Optic neuritis	1/79 (1.3)	1/44 (2.3)	0/35 (0.0)	0.37
Gastrointestinal disorders	5/38 (13.2)	2/12 (16.7)	3/26 (11.5)	0.66

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

Excluyendo a los 11 pacientes con TB-XDR (11.2%) de un total de 98, los casos obtuvieron una proporción significativamente mayor de la conversión del cultivo que los controles ($p=0.03$). uno de los casos tuvo que retirarse del tratamiento con meropenem-clavulánico debido al aumento de los niveles de transaminasas. Los autores concluyen indicando que el estudio ofrece evidencia preliminar sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de meropenem-clavulánico.

- Chang K, Leung C y Daley C⁶⁸, realizan un comentario sobre la evidencia encontrada hasta el momento sobre el uso de linezolid en el tratamiento de la tuberculosis multidrogo resistente.
- Xu HB, Jiang RH, Li L, Xiao HP⁶⁹, realizaron un estudio retrospectivo de pacientes con TB-MDR (2007-2010), con el objetivo de revisar los resultados del tratamiento con linezolid en estos pacientes en el hospital pulmonar de Shanghai China. 18 pacientes con TB-MDR que incluyeron 15 pacientes con TB-XDR recibieron linezolid como parte de su régimen de tratamiento individualizado. Los pacientes tuvieron cepas resistentes a una mediana de 7 medicamentos (rango de 5-11). De los 18 casos, 17 tenían cambios cavitarios y resultados de microscopia de esputo en el momento del diagnóstico de TB-MDR. La conversión del cultivo se produjo en todos los casos con una mediana de 7 semanas. 9 de los 18 pacientes habían alcanzado el éxito del tratamiento, 3 continuaron recibiendo tratamiento, no hubo muertes. 6 pacientes tuvieron un mal resultado, incluyendo 1 por defecto, 2 fracasos de tratamiento y 3 recaídas. Los efectos adversos se observaron en 17 pacientes, que incluyeron mielosupresión, neurotoxicidad y efectos adversos gastrointestinales. Los eventos adversos se manejaron suspendiendo temporalmente a linezolid ($n=1$), ajuste de dosis ($n=17$) y manejo de los síntomas ($n=13$). La conclusión del estudio indica que linezolid puede tener eficacia del tratamiento en TB-MDR, aunque el tratamiento se complicó por los eventos adversos.

⁶⁸ Chang KC, Leung CC, Daley CL. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jul; 12(7):502-3.

⁶⁹ Xu HB, Jiang RH, Li L, Xiao HP. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012; 16(3):358-63.

**Table 1** Characteristics of patients with MDR-TB and treatment data

Patient	Sex, age at treatment initiation, years	Cavitary status at time of MDR-TB diagnosis	Site of disease	Comorbid conditions	Sputum smear result at time of MDR-TB diagnosis	Resistance pattern (in addition to INH and RMP resistance)	Months on TB drugs before LZD	Concurrent medications to LZD	Total months on LZD
1	F, 29	Non-cavitary	Pulmonary, pleural	None	Negative	EMB, OFX, SM	4	AMK, CLM, INH, PAS, PZA, RFB	3
2	F, 43	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, CPM, OFX, PA, PAS, SM	28	CLM, EMB, INH(600), MFX, PAS, PTH	6
3	M, 66	Cavitary	Pulmonary	Diabetes, hepatitis C	Positive	AMK, CPM, OFX, SM	20	CLM, EMB, MFX, PA, PZA	6
4	M, 47	Cavitary	Pulmonary	Diabetes	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, PA, PAS, SM	56	CFZ, MFX, PA, PTH, PZA	4
5	F, 36	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	SM, AMK, EMB, CPM, OFX	7	INH, GTX, PAS, PTH, PZA	1.5
6	F, 36	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, CPM, OFX, SM	16	CFZ, GTX, PA, PTH, PZA	3
7	M, 20	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, SM	7	CLM, GTX, PA, PTH, PZA	3
8	F, 42	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, SM	42	GTX, PA, PZA, RFB	3
9	M, 47	Cavitary	Pulmonary	COPD, PHD	Positive	CPM, OFX, SM	70	CFZ, CPM, MFX, PA, PTH, PZA	6
10	M, 43	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, RPT, PA, PAS, PTH, SM	45	CFZ, CLM, GTX, PA, PZA	6
11	M, 46	Cavitary	Pulmonary	Diabetes, CAD	Positive	AMK, EMB, PA, PAS, SM	31	AMX/CLV, CPM, EMB, INH(600), PAS, PTH, RFB	4
12	F, 26	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	CPM, EMB, SM	31	AMX/CLV, AMK, CPM, INH, PAS, PTH, RFB	3
13	M, 33	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, RPT, SM	104	AMX/CLV, CPM, INH, MFX, PAS, PTH, PZA	7
14	M, 39	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, OFX, SM	33	AMX/CLV, AZM, INH, MFX, PAS, PTH, PZA	19
15	M, 44	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, SM	101	AMX/CLV, AZM, CPM, INH, GTX, PAS, PTH, PZA	9
16	F, 26	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, OFX, SM	33	AZM, INH, MFX, PAS, PTH, PZA	10
17	M, 44	Cavitary	Pulmonary	Diabetes	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, SM	24	AZM, INH, MFX, PAS, PTH, PZA	6
18	M, 40	Cavitary	Pulmonary	None	Positive	AMK, EMB, CPM, OFX, SM	50	AZM, CPM, INH(600), GTX, PAS, PTH, PZA	14

MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; INH = isoniazid; RMP = rifampicin; TB = tuberculosis; LZD = linezolid; F = female; EMB = ethambutol; OFX = ofloxacin; SM = streptomycin; AMK = amikacin; CLM = clarithromycin; PAS = para-aminosalicylic acid; PZA = pyrazinamide; RFB = rifabutin; CPM = capreomycin; PA = pasiniazide (PAS+INH); INH(600) = 600 mg isonicotinyl hydrazide; MFX = moxifloxacin; PTH = prothionamide; M = male; CFZ = clofazimine; GTX = gatifloxacin; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; PHD = pneumocardial disease; RPT = rifapentine; CAD = coronary artery disease; AMX/CLV = amoxicillin/clavulanate; AZM = azithromycin.



Table 2 Treatment outcomes and toxicities

Patient	Time from start of MDR-TB treatment to culture conversion, weeks	Reported toxicity	Initial daily LZD dose, mg	Duration at initial dose, days	Reduced daily LZD dose, mg	Duration of reduction, days*	Reason for discontinuing LZD†	Treatment outcome
1	0	None	900	92	No	—	Treatment current	Continued treatment
2	12	Anaemia, leukopenia, peripheral neuropathy, nausea, rash	1200	128	600	52	COT (treatment with erythropoietin, ferrous succinate, and G-CSF)	Cure
3	8	Anaemia, peripheral neuropathy, nausea	1200	121	600	59	COT (treatment with erythropoietin, folic acid, ferrous succinate, blood transfusion and vitamin B12)	Relapse
4	3	Anaemia, leukopenia, severe nausea	1200	41	900, 600	900 mg for 17 days, then 600 mg up to present	Treatment current (treatment with anti-emetic)	Continued treatment
5	4	Anaemia, leukopenia, nausea, rash	1200	20	900	25	Refused further treatment	Default, lost
6	2	Anaemia, peripheral neuropathy, nausea, rash	1200	26	600, 300	600 mg for 46 days, then 300 mg up to present	Treatment current (treatment with erythropoietin, ferrous sulfate, blood transfusion and anti-allergic drugs)	Continued treatment
7	1	Anaemia, peripheral neuropathy, nausea, rash	1200	71	900	21	COT (treatment with erythropoietin, ferrous sulfate, folic acid and anti-allergic drugs)	Cure
8	Positive	Anaemia, peripheral and optic neuropathy, nausea	900	7	600	85	LZD interrupted and resumed; COT	Failure
9	3	Peripheral neuropathy, diarrhoea	1200	89	600	92	COT (treatment with vitamin B6)	Relapse
10	3	Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, peripheral neuropathy, nausea, rash	1200	11	900, 600	900 mg for 42 days, then 600 mg for 130 days	COT (treatment with erythropoietin, ferrous sulfate, G-CSF, anti-emetic, and anti-allergic drugs)	Cure
11	6	Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, peripheral neuropathy	1200	49	900	74	COT (treatment with G-CSF and vitamin B6)	Cure
12	Positive	Anaemia, nausea	900	31	600	61	COT	Failure
13	6	Peripheral and optic neuropathy, nausea	1200	51	600	163	COT (treatment with vitamin B12)	Relapse
14	12	Rash	1200	97	600	541	COT	Cure
15	4	Vision loss/optic neuropathy, nausea, rash	1200	44	600	229	Vision loss (treatment with anti-emetic and anti-allergic drugs)	Cure
16	14	Leukopenia, nausea, diarrhoea, rash	1200	28	600	276	COT (treatment with anti-allergic and anti-diarrhoeal drugs)	Cure
17	16	Anaemia, leukopenia, thrombocytopenia, nausea, rash	1200	63	600	120	COT (treatment with erythropoietin, G-CSF and anti-allergic drugs)	Cure
18	20	Anaemia, peripheral neuropathy, nausea, diarrhoea, rash	1200	271	600	155	COT (treatment with erythropoietin, and anti-diarrhoeal drugs)	Cure

*Two patients (patients 3 and 18) had their LZD dose temporarily reduced to manage adverse events, then the initial 1200 mg daily dose was re-introduced up to treatment completion. For other patients (except patient 1) the initiatory dose was not reintroduced up to treatment completion.
†Treatment current* indicates that the patient was still receiving LZD treatment at data capture.
MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; LZD = linezolid; COT = completion of treatment; G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor.

- Yang C et al.⁷⁰ realizaron un estudio para evaluar la actividad de linezolid in vitro frente a aislados clínicos de mycobacterium tuberculosis, que incluyeron cepas multirresistentes y extremadamente resistentes en China. En este estudio linezolid mostró excelente actividad, con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de 0.125 hasta 0.5 mg/ml contra todas las cepas probadas. No hubo diferencias en la MIC (50) y MIC (90) de linezolid entre susceptibles, resistentes a la isoniazida, TB-MDR y TB-XDR. Los autores llegaron a la conclusión de que linezolid puede ser un fármaco más eficaz contra M. tuberculosis y puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos en China.

⁷⁰ Yang C, Lei H, Wang D, Meng X, He J, Tong A, Zhu L, Jiang Y, Dong M. In vitro activity of linezolid against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis, including multidrug-resistant and extensively drug-resistant strains from Beijing, China. Jpn J Infect Dis. 2012; 65(3):240-2.



Isolate	No. of isolates	Resistance phenotype	MIC ($\mu\text{g/ml}$)		
			Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
H37Rv	1	Susceptible			
(all susceptible INH-resistant)	15	Susceptible	0.125–0.5	0.25	0.25
	2	INH, SM			
	6	INH, EMB			
Total	8		0.125–0.25	0.25	0.25
MDR	8	RFP, INH			
	9	RFP, INH, SM			
	12	RFP, INH, EMB			
	2	RFP, INH, OFL			
	14	RFP, INH, EMB, SM			
Total	45		0.125–0.5	0.25	0.25
XDR	5	RFP, INH, EMB, SM, OFL, KN, PAS			
	11	RFP, INH, EMB, SM, OFL, AM, PAS			
Total	16		0.125–0.5	0.25	0.25

⁰: The MIC of strain H37Rv (ATCC 27294) was 0.5 $\mu\text{g/mL}$.
MIC, minimum inhibitory concentration; MIC₅₀ and MIC₉₀, MICs for 50% and 90% of the organisms, respectively; INH, isoniazid; SM, streptomycin; EMB, ethambutol; RFP, rifampin; OFL, ofloxacin; KN, kanamycin; PAS, *p*-aminosalicylic acid; AM, amikacin.

- Carroll MW et al⁷¹. Describieron un caso de rhabdomyolisis recurrente relacionado con el uso de linezolid en el "Ensayo de eficacia fase IIa, aleatorizado, dos brazos, etiqueta abierta, de linezolid combinado con tratamiento antituberculoso en sujetos Extremadamente Resistente a los medicamentos (XDR) con tuberculosis pulmonar". Este sujeto es un varón de 37 años de edad, con >3 años de historia crónica, tuberculosis XDR con baciloscopia positiva. Inició linezolid 600 mg diarios por el protocolo de estudio en junio de 2010. Esta dosis tolera bien, y después se asignó al azar en el día 70 del tratamiento, para recibir una dosis reducida de 300 mg de linezolid diaria. Sus medicamentos antituberculosos de compañía, que había tomado desde noviembre de 2007, incluidos cicloserina, protionamida, claritromicina y levofloxacino. No tenía enfermedades comórbidas significativas, y sus únicos otros medicamentos fuera piridoxina y ranitidina. Concluyeron que las personas que reciben tratamiento con linezolid a largo plazo, la rhabdomyolisis es posible y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de AST o niveles elevados de CK. Hubo una disminución en la síntesis de proteína mitocondrial que estaba relacionado con la dosis y coincidió temporalmente con rhabdomyolisis. En este caso, la inhibición inducida con linezolid de la síntesis de proteína mitocondrial puede ser la causa mecanicista de este evento y puede ser un medio de predicción de la toxicidad y el grado relacionado con la dosis de esta toxicidad.

⁷¹ Carroll MW et al. Rhabdomyolysis in a patient treated with linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis. Clin Infect Dis. 2012 Jun;54(11):1624-7. Doi: 10.1093/cid/cis293. Epub 2012 Mar 15. PubMed PMID: 22423128; PubMed Central PMCID: PMC3404720

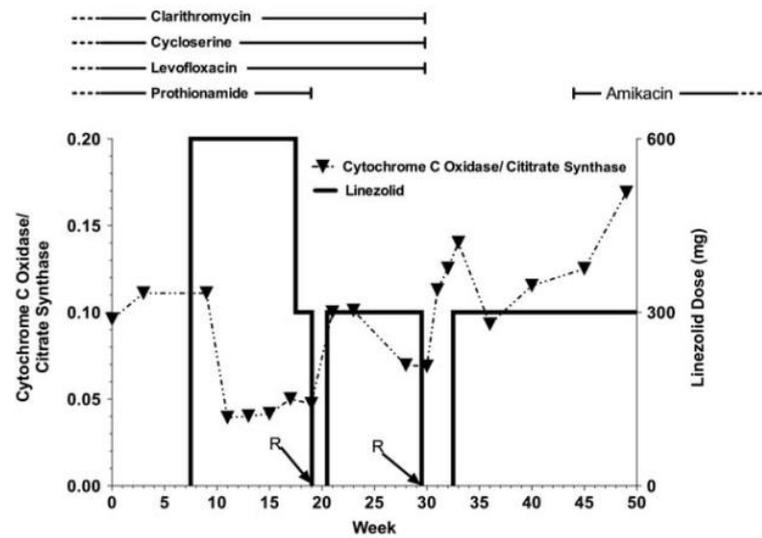


Figure 1. The temporal sequence of events for this subject following study enrollment. An arrow and the letter R indicate the 2 episodes of rhabdomyolysis prior to week 20 and week 30. The dark horizontal line with reference to the right axis indicates the linezolid dose throughout, and the ratio of the chromosomally encoded cytochrome c oxidase to the mitochondrial citrate synthase is indicated by a dotted line with triangles denoting the measured values. The horizontal lines at the top indicate concurrent tuberculosis therapies and their timing, with a vertical hash indicating stop or start and a dashed line indicating prior or continuing therapy.