



PERÚ

Ministerio
de Salud

Dirección General
de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 11-2018

Linezolid 600 mg tableta

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS EXTENSAMENTE
RESISTENTE (TB XDR) Y TB MDR CON RESISTENCIA AMPLIADA
A FLUOROQUINOLONAS O INYECTABLES DE SEGUNDA LÍNEA

(Proceso de evaluación para la utilización de medicamentos no
considerados en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales-
PNUME)

Lima, diciembre de 2018

*Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - **DFAU***

*Unidad funcional de uso racional de medicamentos - **UFURM***



Directorio:

Enma Violeta Córdova Espinoza
Directora General de la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Yvonne Magaly Llatas Gonzales
Directora Ejecutiva de la Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Luis Rafael Lévano Lázaro
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos – UFURM

Equipo Técnico:

Ethel Mendoza Cabanillas
Hilda Mantilla Ponte
Iván Solís Ricra
Juana Gómez Morales
Nelly Mejía Acosta
Rosalba Maekawa Ykehara

Fuente de financiación:

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas-MINSA, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego 011-Ministerio de Salud.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Evaluación de tecnología sanitaria revisión rápida N° 11. Linezolid 600 mg tableta. Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea; Lima, diciembre 2018.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a:

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – DIGEMID
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas N°240.
Torre B Of. 803 - Urbanización Pando
San Miguel. Lima 32, Perú
www.digemid.minsa.gob.pe



TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES	3
II. DATOS DE LA SOLICITUD	3
III. DATOS DEL MEDICAMENTO	3
IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN	3
<i>a. PREGUNTA CLÍNICA</i>	3
<i>b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN</i>	4
V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PUBLICA	5
VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR	5
VII. TRATAMIENTO	6
<i>a. SUMARIOS</i>	6
<i>b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA</i>	7
VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD	12
<i>a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS</i>	12
<i>b. ENSAYOS CLÍNICOS</i>	13
IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD	14
X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS	14
XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO	15
XII. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD	15
XIII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS	15
XIV. CONCLUSIONES	16



I. ANTECEDENTES

Solicitud presentada por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, en relación a la utilización del medicamento linezolid 600 mg tableta, no considerado en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales, para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea. En octubre del 2017 la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas emitió memorándum N° 2374-2017 DIGEMID DG-DFAU-UFURM/MINSA sobre Linezolid 600 mg tableta para dicha indicación.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Linezolid 600 mg tableta
Indicación específica:	Tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) y TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea.
Institución que lo solicita:	DGIESP/MINSA
Número de casos anuales:	236 casos

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Linezolid
Formulación propuesta para revisión	Linezolid 600 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario¹:	08 registros sanitarios
Alternativas en el PNUME²:	---

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

En pacientes con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) ¿linezolid 600 mg tableta añadido al esquema de tratamiento antituberculoso es más efectivo y seguro?

P	pacientes con tuberculosis multidrogo resistente con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (PRE-XDR), o tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR)
I	Régimen con Linezolid 600 mg tab.
C	Régimen sin linezolid
O	Reducción de la mortalidad Aumento de la probabilidad de curación Mejoramiento de la conversión bacteriológica Resistencia adquirida Eventos adversos graves

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Diciembre 2018.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso Diciembre 2018.



b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Tipos de estudios:

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó siguiendo las recomendaciones de la Pirámide jerárquica de la evidencia propuesta por Haynes³ y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

No hubo limitaciones acerca de la fecha de publicación o el idioma para ningún estudio

Fuentes de información:

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

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados de septiembre del 2017 a diciembre del 2018

Términos de Búsqueda

Considerando la pregunta PICO se construyó una estrategia de búsqueda. Sin restricciones del idioma o fecha de publicación. A continuación se detalla la estrategia de búsqueda:

Base de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta pregunta clínica
PUBMED	<p>Árbol de búsqueda ((((("tuberculosis") OR "tb")) AND ((((((("XDR") OR "extensively drug resistant") OR "extremely drug resistant") OR "MDR") OR "Multidrug Resistant") OR "Drug-Resistant")))) AND (((LINEZOLID) OR "Linezolid"[Mesh]) OR ZYVOX)</p> <p>Fecha de búsqueda La búsqueda se limitó a estudios publicados entre septiembre 2017 a diciembre 2018</p> <p>Resultado: 3</p> <p>Filtros: Meta-Analysis: - Systematic Reviews: 1 Randomized Controlled Trial: -</p>	<p>MET/RS: 1 ECAS: 0</p>

³ Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21 (4): 123-5.



V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

La Dirección de Prevención y control de la Tuberculosis (DPCTB)⁴ señala:

- La tuberculosis constituye una causa importante de morbilidad y mortalidad en nuestro país, durante el año 2016 se reportó una morbilidad e incidencia de tuberculosis de 98.3 y 86.0 por 100 000 habitantes respectivamente, en relación a una mayor oferta y descentralización de las pruebas de sensibilidad, el número de casos confirmados de TB XDR en los años 2016 y 2017 se visualiza una ligera disminución de 109 y 83 casos nuevo/año respectivamente, pero que continúa diagnosticándose. Estas formas de tuberculosis resistente tienen un tratamiento complejo debido a que requieren medicamentos que se prescriben de acuerdo al resultado de la prueba de sensibilidad para medicamentos de primera y segunda línea o rápida molecular de segunda línea administrados por periodos prologados entre 18 a 24 meses; lo que hace más frecuente la pérdida de seguimiento de estos pacientes repercutiendo negativamente en las tasas de curación.
- Las tasas de curación de la TB XDR son menores en relación a los casos de TB MDR, a nivel mundial sobre todo en países de alta endemicidad de TB y en el Perú hasta antes del 2012. En países de baja incidencia de VIH, se reportan tasas de curación entre el 50 y 70%, cuando el esquema antibiótico se dirige precozmente según las pruebas de susceptibilidad a medicamentos de segunda línea.
- Desde el año 1999 al 2017 la Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DPCTB) ha notificado 944 casos de TB XDR, con una tendencia de meseta en los últimos tres años y un incremento progresivo en la cobertura de pruebas de sensibilidad.
- La TB XDR constituye un problema mayor de salud pública que merece una intervención de urgencia, al ser una enfermedad transmisible y potencialmente incurable, sino se implementan esquemas de tratamiento que incluya medicamentos de los grupos C y D de la nueva clasificación de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los mismos que se encuentran incluidos en la Norma Técnica de Salud vigente y su modificatoria. Dicho documento normativo establece las disposiciones específicas para el manejo programático de las personas afectadas por TB XDR, dentro de los cuales se considera al linezolid como parte del núcleo básico oral y endovenoso junto con los carbapenems y otros complementarios como thioridazina, medicamentos nunca usados en el manejo programático de la tuberculosis resistente en el país.
- En los casos de TB MDR y TB XDR, las cepas se presentan con un alto porcentaje de resistencia a medicamentos del Grupo A y Grupo B, que impiden la elaboración de esquemas que aseguren el éxito de tratamiento. En TB MDR, se observa resistencia a estreptomicina en el 29.9%, a etambutol en 29.3% y a pirazinamida 29.8%. En cepas TB XDR, la resistencia a estreptomicina es de 60.2%, a etambutol en 57.8% y a pirazinamida en 49.4%.

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOLOGÍA⁵

Linezolid es una oxazolidinona que inhibe la reproducción bacteriana de bacterias grampositivas aerobias y ciertas bacterias gramnegativas y anaeróbicas, al unirse selectivamente a un sitio en el ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S, evitando así la formación de complejos de iniciación con la subunidad ribosomal 70S. Linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, y bactericida para la mayoría de los

⁴ Memorando N°3875-2018-DPCTB-DGIESP/MINSA

⁵ DynaMED Plus® Linezolid mechanism of action. Pharmacokinetic. [En línea]. Fecha de actualización: Nov 2018 [Fecha de consulta: diciembre 2018]. URL Disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T232776/Linezolid#sec-Mechanism-of-Action-Pharmacokinetics>



aislamientos de estreptococos. Tmax, oral, adulto: 1.03 a 1.12 horas. Tmax, IV, adulto: 0.51 horas. Tmax, IV, pediátrico: 0.54 horas.

Biodisponibilidad, 100%. Efectos de los alimentos: la Cmax demoró de 1.5 a 2.2 horas y disminuyó alrededor del 17% con alimentos altos en grasa; AUC (0 a infinito) no afectado. Unión a proteínas: 31%. Vd, adultos: 40 a 50 l Vd, neonatos prematuros hasta los 11 años de edad: 0,66 a 0,81 l / kg; Adolescentes: 0,61 l / kg.

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

Dynamed⁶

TB MDR y TB XDR

- Regímenes que contienen linezolid
 - Se notificó que linezolid puede reducir la conversión del cultivo en pacientes con tuberculosis pulmonar resistente a medicamentos. (nivel 3)
 - Se notificó que linezolid es eficaz para la conversión de cultivo en TB pre-XDR pulmonar y TB-XDR en trastornos y prevalencia de VIH. (nivel 3)
 - Linezolid es asociado para el tratamiento de la TB MDR y XDR a bedaquilina.

Uptodate^{7,8}

La base de datos Uptodate en el capítulo "tratamiento de la tuberculosis pulmonar farmacorresistente en adultos", señala en el régimen convencional de tratamiento MDR la priorización de los agentes orales en la declaración de asesoramiento de la OMS que está respaldada por los resultados de un metanálisis que incluyó a más de 12,000 adultos con tuberculosis multirresistente (MDR-TB) en 50 estudios, en los que se observó la finalización o cura del tratamiento en el 61% de los casos y se asoció positivamente con el uso de linezolid, levofloxacina, carbapenems, moxifloxacina, bedaquilina y clofazimina.

Observanse una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de linezolid, levofloxacina, moxifloxacina o bedaquilina.

Uptodate sobre el enfoque para seleccionar fármacos antituberculosos para el tratamiento de la TB-XDR señala:

- Una fase intensiva que consta de al menos cinco medicamentos: medicamentos susceptibles de primera línea si los hay (pirazinamida y/o etambutol), una fluoroquinolona (preferiblemente moxifloxacina en dosis altas), bedaquilina o un agente inyectable (preferiblemente capreomicina si se confirma la susceptibilidad), y uno o más agentes orales adicionales (preferiblemente linezolid, clofazimina y cicloserina); las opciones adicionales incluyen etionamida, ácido para-aminosalicílico, isoniazida en alta dosis, delamanid, un carbapenem (meropenem o imipenem) más clavulanato, administrado durante al menos seis meses después de la conversión del cultivo de esputo.
- Una fase de continuación que consiste en los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (con la excepción de la bedaquilina o el agente inyectable), administrada durante

⁶ DynaMED Plus® Linezolid [En línea]. Fecha de actualización: Nov 2018 [Fecha de consulta: diciembre 2018]. URL disponible en: <http://www.dynamed.com/topics/dmp-AN-T908130/Extensively-drug-resistant-tuberculosis-XDR-TB#Treatment>

⁷ Neil W Schluger, Scott K Heysell, Gerald Friedland, UpToDate® Treatment of drug-resistant pulmonary tuberculosis in adults. [En línea]. Fecha de actualización: octubre 2017. [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁸ Drew R, Sterling T, UpToDate® Antituberculous drugs: An overview. [En línea]. Fecha de actualización: diciembre 2018. [Internet]. [Fecha de consulta: diciembre 2018]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

18 a 24 meses después de la conversión del cultivo. Los pacientes con enfermedad extensa o enfermedad cavitaria pueden justificar una mayor duración del medicamento inyectable y/o el uso adicional de un medicamento oral de segunda línea. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con pirazinamida o etambutol también pueden justificar adicionalmente un medicamento oral de segunda línea.

- En el pasado, algunos preferían extender la duración del agente inyectable más allá de seis meses si se había confirmado la susceptibilidad, pero esto rara vez era tolerable y tenía un beneficio incierto en el contexto de una fase intensiva que incluía bedaquilina, se esperan las recomendaciones sobre la duración de las fases intensivas y de continuación de los medicamentos que se utilizarán para cada una de ellas, con la finalización de las nuevas guías de práctica clínica de la OMS (prevista para fines del 2018)

En el capítulo "medicamentos antituberculosis: una visión general" sobre linezolid, indica:

- Linezolid se puede usar para el tratamiento de TB-MDR y XDR o en entornos de intolerancia a otros medicamentos. Se debe utilizar con precaución y una estrecha vigilancia, ya que su uso suele estar limitado por efectos adversos como supresión de la médula ósea, neuropatía, síntomas gastrointestinales y / o retinitis.
- El desarrollo de la toxicidad de linezolid debe provocar una reducción de la dosis (por ejemplo, de 600 a 300 mg por vía oral una vez al día). En tales casos, debe medirse una concentración sérica de fármaco para asegurar que la concentración esté dentro del rango terapéutico.
- Linezolid no debe administrarse concomitantemente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos (ATC) o una dieta rica en alimentos que contengan tiramina (como queso, vino tinto, carnes curadas, salsa de soja y alimentos fermentados), el riesgo de síndrome de serotonina. Si se planifica la terapia con linezolid y, cuando sea posible, se deben retirar los SSRI y los TCA con al menos dos semanas de anticipación (debido a la larga vida media de estos agentes).
- En un informe que incluyó 41 pacientes con XDR-TB en Corea del Sur, los cultivos de esputo se convirtieron en negativos después de la adición de linezolid en el 87% de los casos. Se observó una toxicidad acumulativa significativa, incluida la neuropatía periférica a dosis altas y bajas de linezolid (60 por ciento a 300 mg / día y 80 por ciento a 600 mg / día). Estas tasas son significativamente más altas que las observadas en pacientes que reciben linezolid para otras indicaciones.

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA

OMS (2016)⁹

La OMS en su guía para el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos, hace una propuesta importante sobre la duración y la formulación de los esquemas terapéuticos para pacientes adultos y niños con tuberculosis multi y extensivamente resistente (TB MDR/XDR) o aislamientos monorresistentes a isoniazida o rifampicina.

- El régimen de la fase intensiva contiene ≥ 5 medicamentos eficaces contra la tuberculosis que incluye:
 - Pirazinamida más 4 fármacos de segunda línea (recomendación condicional de la OMS. Evidencia de muy baja calidad), 1 elegido del grupo A, más 1 del grupo B, más ≥ 2 del grupo C.
- Se puede agregar un agente del grupo D2 y otros agentes D3 para hacer un total de 5 si el mínimo de agentes efectivos contra la tuberculosis no se puede formular como se indicó anteriormente.

⁹ World Health Organization-WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016.

- El régimen puede fortalecerse aún más con altas dosis de isoniazida 15-20 mg/kg y/o etambutol. (recomendación condicional de la OMS. Evidencia de muy baja calidad)

Agentes recomendados por la OMS:

Clasificación de medicamentos	Agrupación de la OMS	Opciones de drogas
Fluoroquinolonas	A	Levofloxacino
		Moxifloxacino
		Gatifloxacino
Agentes inyectables de segunda línea	B	Amikacina
		Capreomicina
		Kanamicina
		Estreptomina
Otros agentes de segunda línea	C	Etionamida/protionamida
		Cicloserina/terizidona
		Linezolid
		Clofazimina
Agentes complementarios (que no forman parte del régimen central)	D1	Pirazinamida
		Etambutol
		Alta dosis de isoniazida
	D2	Bedaquilina
		Delamanid
	D3	Ácido p-aminosalicílico
		Imipenem-cilastatina
		Meropenem
		Amoxicilina-clavulanato
		Tioacetazona

- Duración del régimen antituberculosis:
 - Sugiere una fase intensiva de 8 meses para la mayoría de los pacientes, que puede modificarse dependiendo de la respuesta del tratamiento.
 - Sugiere la duración total del tratamiento de 20 meses para la mayoría de los pacientes no tratados previamente para TB MDR, que puede modificarse dependiendo de la respuesta al tratamiento.

OMS (2018)¹⁰

En una comunicación rápida la OMS informa sobre posibles cambios clave para los regímenes de tratamiento de tuberculosis multidrogo resistente y rifampicina resistente (TB MDR/RR) basados en una nueva evaluación de evidencia más reciente sobre efectividad y seguridad, estos cambios son:

Regímenes más largos de tratamiento de TB MDR (18 a 20 meses)

El grupo revisor de medicamentos para la TB recomienda para uso en regímenes más largos de TB-MDR una reagrupación de medicamentos en tres categorías:

¹⁰ World Health Organization-WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). 2018. Disponible en https://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf.



- Grupo A: medicamentos a priorizar: levofloxacina / moxifloxacina, bedaquilina y linezolid
- Grupo B: medicamentos que se agregarán a continuación: clofazimina, cicloserina / terizidona
- Grupo C: medicamentos que se incluirán para completar los regímenes y cuando los agentes de los Grupos A y B no puedan ser usados: etambutol, delamanidiii, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (estreptomycin), etionamida / protionamida, ácido p-aminosalicílico.

Regímenes cortos de TB MDR

- El ensayo STREAM etapa 1 mostro que, en pacientes elegibles, el éxito del tratamiento fue similar entre los pacientes que recibieron un régimen de tratamiento más corto y los regímenes de tratamiento más largo de TB MDR que se ajustan a las recomendaciones de la OMS.
- En estudios observacionales, regímenes más cortos de TB MDR fueron similares a los estudiados en STREAM Etapa 1, en el que mostraron una probabilidad global comparable de éxito del tratamiento con regímenes más largos, con un menor riesgo de interrupción del tratamiento. Sin embargo, regímenes más cortos se asociaron con un mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída en comparación con regímenes más largos, especialmente cuando había resistencia a medicamentos clave en el régimen más corto o cuando los regímenes más largos incluían uno o más de los medicamentos del grupo A.
- Señala la falta de pruebas para el desempeño de regímenes más cortos de TB-MDR modificados de la forma estandarizada recomendada en 2016 (por ejemplo, bedaquilina o linezolid que reemplaza al agente inyectable o levofloxacina que reemplaza a moxifloxacina)

Elección de un régimen de TB MDR

- Las opciones de tratamiento para la TB-MDR son cada vez más individualizadas como resultado de innovaciones en el diagnóstico y una creciente comprensión científica de las bases moleculares para la resistencia a los medicamentos, la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos antituberculosos. Tres señales son claras en la evaluación de la evidencia científica actual:
 - La viabilidad de regímenes de tratamientos eficaces y totalmente orales para la mayoría de los pacientes;
 - La necesidad de garantizar que se excluya la resistencia al fármaco (al menos a las fluoroquinolonas e inyectables) antes de comenzar el tratamiento, especialmente para el régimen más corto de TB-MDR;
 - La necesidad de una estrecha vigilancia de la seguridad y respuesta al tratamiento del paciente y un umbral bajo para el cambio de pacientes no respondedores o aquellos que experimentan intolerancia a los medicamentos alternativos
- Los programas y las partes interesadas deberían comenzar la transición hacia la implementación de las próximas nuevas directrices de la OMS lo antes posible.
- Los Programas y las partes interesadas que utilizan regímenes más largos de TB-MDR con buenos resultados y con la capacidad adecuada para monitorear la seguridad de los medicamentos debe:
 - Evaluar y ajustar el tratamiento de pacientes individuales sin esperar a que ese agote la existencia de medicamentos, sobre todo los inyectables;
 - Mientras tanto, informar a los pacientes sobre el tratamiento acerca de los beneficios y daños relativos de continuar con sus regímenes actuales, sobre todo los inyectables y la etionamida-protionamida,



- Intensificar el monitoreo clínico, de seguridad y microbiológico para cambiar rápidamente a los pacientes a nuevos regímenes más prolongados de TB-MDR ante los primeros signos de falta de respuesta o intolerancia al fármaco.
- Los Programas y las partes interesadas que utilizan el régimen estandarizado más corto de TB MDR con buenos resultados y con la capacidad adecuada para monitorear la seguridad de los medicamentos (especialmente la ototoxicidad) deben:
 - Reemplazar la kanamicina con amikacina en el régimen más corto, sin esperar a que se agote la existencia de kanamicina;
 - Mientras tanto, informe a los pacientes sobre el tratamiento acerca de los beneficios y daños relativos de continuar el régimen más corto con kanamicina;
 - Intensificar el monitoreo clínico, de seguridad y microbiológico para cambiar rápidamente a los pacientes a nuevos regímenes más largos de TB-MDR ante los primeros signos de falta de respuesta, ototoxicidad o intolerancia a los medicamentos.
- La decisión para iniciar a pacientes recién diagnosticados con el régimen estándar más corto de TB MDR debe tomarse de acuerdo con la preferencia y el criterio clínico del paciente, para pacientes que no tengan ninguna de las siguientes condiciones:
 - Resistencia o sospecha de ineficacia de un medicamento en el régimen más corto de TB-MDR (excepto resistencia a la isoniacida);
 - Exposición a uno o más medicamentos de segunda línea en el régimen durante > 1 mes (a menos que se confirme la susceptibilidad de estos medicamentos de 2ª línea);
 - Intolerancia a cualquier medicamento en el régimen más corto de TB MDR o riesgo de toxicidad (por ejemplo, interacción medicamentosa);
 - Embarazo;
 - Tuberculosis diseminada, tuberculosis meníngea o del sistema nervioso central; o cualquier enfermedad extrapulmonar en pacientes VIH.
- Los programas y las partes interesadas que consideran el uso de regímenes más cortos modificados, deben tener en cuenta que actualmente no se cuenta con evidencia sobre el efecto de reemplazar cualquiera de los agentes con alternativas en el régimen más corto (por ejemplo, reemplazar el inyectables con bedaquilina u otros agentes orales; reemplazar moxifloxacin con levofloxacin).
- Se recomienda a los programas y a las partes interesadas que consideren cualquier variación del régimen estandarizado más corto de TB MDR solo en condiciones operativas de investigación, siguiendo estos pasos:
 - Preparación de un protocolo adecuado que identifique los criterios de elegibilidad, la composición del régimen, programas de monitoreo y otros elementos clave;
 - Aprobación por un comité nacional de revisión de ética, antes de la inscripción de cualquier paciente;
 - Entrega de tratamiento según los estándares recomendados por la OMS, incluido el consentimiento informado; principios de buena práctica clínica; control y gestión de la seguridad de los medicamentos contra la tuberculosis y el seguimiento regular del paciente para evaluar la efectividad del régimen
 - Los programas y las partes interesadas pueden solicitar asesoramiento de la OMS antes de organizar una investigación operativa para regímenes cortos modificados.



MINSA (2018)¹¹

En la modificatoria de la Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis, para el tratamiento de los casos de TB XDR señala:

Los esquemas para TB XDR son elaborados por el comité Nacional de Evaluación de Retratamientos CNER y se prescriben de acuerdo a los resultados de la prueba de sensibilidad para medicamentos de primera y segunda líneas o rápida molecular de segunda línea en los siguientes casos:

- En casos de XDR
- En casos de MDR con resistencia a fluoroquinolonas
- En casos de MDR con resistencia a inyectables de segunda línea

Otros casos no considerados, así como aquellos de alto riesgo de resultados desfavorables al recibir medicamentos de primera y segunda línea, son previamente evaluados por el CNER.

El médico tratante de la unidad especializada en Tuberculosis (UNET) inicia el tratamiento en casos con riesgo de muerte, debiendo completar el expediente para su presentación al CNER en un plazo no mayor de 30 días calendario bajo responsabilidad administrativa.

Antes de elaborar el esquema de tratamiento para TB XDR se debe tener en consideración:

- La historia de exposición a medicamentos antituberculosos por la persona afectada por tuberculosis
- El perfil de resistencia de la prueba de sensibilidad de la persona afectada por tuberculosis
- El historial de contactos: perfil de sensibilidad a medicamentos, tratamientos recibidos y resultados de los mismos.
- El estado metabólico-funcional del paciente y comorbilidades: función hepática, renal, cardíaca, gástrica, psiquiátrica.
- Los antecedentes de reacciones adversas a medicamentos (RAM), abandono o tratamiento irregular.

El esquema de tratamiento de TB XDR se debe diseñar considerando:

Un núcleo básico que debe incluir 3 medicamentos a los que el paciente no se haya expuesto nunca, que incluya linezolid, bedaquilina, delamanid, tioridazina, clofazimina o carbapenem (meropenem e imipenem/cilastina).

Se debe utilizar uno de los siguientes núcleos básicos:

- Núcleo básico vía oral: Linezolid, bedaquilina, delamanid, clofazimina.
- Núcleo básico vía endovenoso: linezolid, carbapenem-tioridazina

La modificación del núcleo básico es previa evaluación del CNER, se debe preferir el uso del esquema con núcleo básico oral, cumpliendo las recomendaciones de OMS y DIGEMID para la inclusión adecuada de su uso, con:

- Bedaquilina, en pacientes adultos (18 años) con enfermedad pulmonar, especial cautela en personas mayores de 65 años de edad y en adultos con VIH que no responden a otros regímenes de tratamiento. Así mismo no se recomienda su uso en mujeres embarazadas y en niños
- Delamid, selección cuidadosa de los pacientes que probablemente deben ser beneficiados.

La duración del tratamiento en TB XDR debe ser de 18 a 24 meses.

La duración total del tratamiento para TB XDR es guiada por la conversión de los cultivos.

¹¹ MINSA. Modificatoria de la NTS N° 104-MINSA/DGSPV.01 Norma Técnica de Salud para la Atención Integral de las Personas Afectadas por Tuberculosis. RM N° 752-2018/MINSA.

Fases del tratamiento para la TB XDR

El tratamiento en Tb XDR tiene dos fases:

a. Fase Intensiva:

Con medicamentos disponibles que tengan la mayor actividad bactericida: Linezolid, Bedaquiline, Delamanid, Carbapenem.

Duración: 08 a 12 meses en esquema para TB XDR con núcleo básico endovenoso y 6 meses en esquema con núcleo básico oral

En el esquema que incluye Carbapenem, esta fase tiene dos etapas:

- ✓ Hospitalaria: Tratamiento endovenoso administrado y supervisado en el hospital, por lo menos 02 meses.
- ✓ Extra Hospitalaria: en su domicilio o lugar de residencia temporal acondicionado, continuando la administración endovenosa de Carbapenem administrado por personal entrenado

b. Fase de Continuación:

- ✓ Con medicamentos necesarios para lograr la esterilización
- ✓ Duración 12 a 18 meses, hasta completar el tratamiento.

En esta modificatoria de la NTS, la dosificación de Linezolid es de 600 mg cada 24 horas o 10-20 mg/kg/día.

VIII. RESUMEN DE LA EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFFECTIVIDAD

a. META-ANÁLISIS/REVISIONES SISTEMÁTICAS

Ahmad N et al¹².- realizaron un meta-análisis de datos individuales en pacientes con tuberculosis multirresistente, usaron datos de pacientes individuales de estudios observacionales y experimentales entre los años 2009 a 2016 en el análisis utilizaron el puntaje de propensión apareado con regresión lineal o logística, calculando los odds ratios ajustados y las diferencias de riesgo ajustadas para evaluar el éxito o la muerte durante el tratamiento, los medicamentos utilizados actualmente para tratar la tuberculosis multirresistente, así como evaluar la cantidad de medicamentos utilizados y duración del tratamiento.

De un total de 12,030 pacientes de 25 países en 50 estudios encontraron que 7346 (61%) tienen éxito en el tratamiento, 1017 (8%) tienen falla o recaída y 1729 (14%) murieron. Comparado con la falla o recaída, el éxito del tratamiento fue asociado posiblemente con el uso de linezolid (ajuste de la diferencia de razón 0.15, 95% CI 0.11 to 0.18), levofloxacino (0.15, 0.13 to 0.18), carbapenems (0.14, 0.06 to 0.21), moxifloxacino (0.11, 0.08 to 0.14), bedaquilina (0.10, 0.05 to 0.14), y clofazimina (0.06, 0.01 to 0.10). Esto fue asociado significativamente en la reducción de la mortalidad con el uso del linezolid (-0.20, -0.23 to -0.16), levofloxacino (-0.06, -0.09 to -0.04), moxifloxacino (-0.07, -0.10 to -0.04), o bedaquilina (-0.14, -0.19 to -0.10).

¹² The Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017; Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2018; 392: 821-34.



	Drug given (events/total)	Drug not given (events/total)	Crude OR (95% CI)	Propensity score matched multivariate regression			
				Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
(Continued from previous page)							
Kanamycin*							
Susceptible strains							
Success	2192/2523	406/455	0.8 (0.6-1.1)	2523	0.5 (0.4-0.6)	52.9%	-0.07 (-0.08 to -0.05)
Death	435/2958	78/533	1.0 (0.8-1.3)	2958	1.1 (0.9-1.2)	22.9%	0.01 (-0.01 to 0.02)
Resistant strains							
Success	118/156	406/455	0.4 (0.2-0.6)	155	0.3 (0.1-0.6)	32.7%	-0.15 (-0.24 to -0.07)
Death	41/197	78/533	1.5 (1.0-2.3)	194	2.1 (1.2-3.8)	3.2%	0.10 (0.03 to 0.17)
Capreomycin* †							
Susceptible strains							
Success	821/938	406/455	0.8 (0.6-1.2)	938	0.8 (0.6-1.1)	NC	-0.03 (-0.06 to 0.00)
Death	176/1114	78/533	1.1 (0.8-1.5)	1114	1.4 (1.1-1.7)	NC	0.04 (0.01 to 0.07)
Resistant strains							
Success	186/222	406/455	0.6 (0.4-1.0)	216	0.8 (0.5-1.4)	NC	-0.03 (-0.09 to 0.04)
Death	42/264	78/533	1.1 (0.7-1.7)	261	2.1 (1.2-3.6)	NC	0.08 (0.02 to 0.13)
Ciprofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	226/230	258/355	21.2 (7.7-58.7)	210	7.9 (2.7-23.2)	NC	0.09 (0.04 to 0.14)
Death	51/281	292/647	0.3 (0.2-0.4)	263	1.4 (0.9-2.2)	NC	0.09 (0.03 to 0.15)
Ofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	1563/1865	258/355	1.9 (1.5-2.5)	1865	1.0 (0.8-1.2)	54.1%	-0.01 (-0.04 to 0.01)
Death	420/2285	292/647	0.3 (0.2-0.3)	2285	0.6 (0.5-0.7)	19.1%	-0.08 (-0.11 to -0.06)
Levofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	1361/1450	258/355	5.7 (4.2-7.9)	1450	4.2 (3.3-5.4)	25.8%	0.15 (0.13 to 0.18)
Death	182/1632	292/647	0.2 (0.1-0.2)	1632	0.6 (0.5-0.7)	NC	-0.06 (-0.09 to -0.04)
Moxifloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	974/1031	258/355	6.4 (4.5-9.2)	1031	3.8 (2.8-5.2)	21.3%	0.11 (0.08 to 0.14)
Death	114/1145	292/647	0.1 (0.1-0.2)	1145	0.5 (0.4-0.6)	33.4%	-0.07 (-0.10 to -0.04)
Levofloxacin or moxifloxacin vs ofloxacin‡							
Strains resistant to ofloxacin, and not resistant to levofloxacin or moxifloxacin							
Success	581/7265	59/984	2.6 (1.7-4.1)	715	1.7 (1.3-2.2)	31.1%	0.08 (0.04 to 0.13)
Death	202/9285	60/1584	0.5 (0.3-0.6)	927	0.9 (0.8-1.2)	NC	0.02 (-0.01 to 0.06)
Linezolid 							
Susceptible strains**							
Success	722/799	5066/5864	1.5 (1.2-1.9)	799	3.4 (2.6-4.5)	55.6%	0.15 (0.11 to 0.18)
Death	84/883	1456/7320	0.4 (0.3-0.5)	883	0.3 (0.2-0.3)	77.0%	-0.20 (-0.23 to -0.16)
Clofazimine							
Susceptible strains**							
Success	485/564	5321/6106	0.9 (0.7-1.2)	564	1.5 (1.1-2.1)	28.7%	0.06 (0.01 to 0.10)
Death	115/679	1292/7398	1.0 (0.8-1.2)	679	0.8 (0.6-1.0)	NC	-0.04 (-0.08 to 0.00)
Amoxicillin-clavulanic acid							
No drug susceptibility testing							
Success	768/972	3443/3943	0.5 (0.5-0.7)	972	0.6 (0.5-0.8)	NC	-0.07 (-0.10 to -0.03)
Death	234/1206	717/4660	1.3 (1.1-1.6)	1206	1.7 (1.3-2.1)	80.6%	0.06 (0.04 to 0.09)

(Table 3 continues on next page)

Los autores concluyen que aunque los resultados están limitados por la naturaleza observacional de algunos datos, el éxito del tratamiento es significativamente mayor con el uso de linezolid, fluoroquinolonas de última generación, clofazimina y carbapenems para el tratamiento de tuberculosis multidrogo resistente. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de ensayos para corroborar la combinación óptima y la duración del tratamiento para esta condición.

b. ENSAYOS CLÍNICOS

En la fecha acotada no se encontraron Ensayos Clínicos publicados o en investigación que respondan a la pregunta clínica.



IX. RESUMEN DE LA EVIDENCIA EN SEGURIDAD

El centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID, a través de la Base de Datos Vigiflow, registro para el medicamento Linezolid desde setiembre 2017 hasta junio del 2018 la notificación de 22 reportes de sospechas de reacción adversa medicamentosa en el Perú, que se detallan en el cuadro.

SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS LEVE-MODERADAS REPORTADAS CON EL USO DE LINEZOLID

	Leve	Moderada	Total general
ANEMIA	1	3	4
BICITOPENIA		1	1
PANCITOPENIA		1	1
CONVULSIONES		1	1
DIARREA	1		1
ERUPCIÓN	2		2
LESIÓN HEPATOCELULAR; INSUFICIENCIA RENAL AGUDA		1	1
IDEACIÓN SUICIDA; ANSIEDAD; DEPRESIÓN		1	1
IRRITABILIDAD; ANSIEDAD		1	1
NÁUSEAS	1	2	3
NÁUSEAS; MAREO	1		1
PRURITO		1	1
VÓMITOS		1	1
Total general	6	13	19

SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS SERIAS REPORTADAS CON EL USO DE LINEZOLID

AGITACIÓN; TAQUIPNEA; HIPERTENSIÓN	1
ANEMIA; LINFOPENIA	1
TROMBOCITOPENIA	1
Total general	3

X. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DE COSTOS

DPCTB-MINSA¹³

Según la información brindada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB, este medicamento sería utilizado en 236 pacientes con tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) y según el informe presentado, correspondería a un gasto anual de S/ 4,465,356.

¹³ MINSA Memorandum N° 3875-2018-DPCTB-DGIESP/MINSA



Medicamento	Dosis diaria	N° de tabletas por mes (25 dosis por mes)	N° de tab por tratamiento (12 meses)	Costo Unidad tab S/.	Costo tratamiento por pcte. por 12 meses S/.	Costo por 236 pacientes por tratamiento (12 meses)	N° Total de tabletas para 236 pacientes (12 meses)
Linezolid 600 mg tab	600 mg	25	300	63.07*	18,921	4,465,356	70,800

*Precio referencia a LP SIP N° 005-2015-DARES/MINSA

XI. RESUMEN DEL ESTATUS REGULATORIO

AGENCIAS REGULADORAS

En la revisión realizada en las agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria¹⁴, solo autorizaron el uso de linezolid 600 mg tableta para la indicación de neumonía activa de la comunidad, infección complicada de piel, incluyendo pie diabético, sin osteomielitis concomitante, infecciones de piel y anexos no complicadas, infecciones de *stercococcus faecius* resistentes a vancomicina.

Sim embargo Linezolid tableta se viene usando por algunos países como los Estados Unidos, entre otros, bajo la forma de "Off Label" como agente antituberculoso de segunda línea en pacientes adultos con tuberculosis pulmonar multirresistente a medicamentos (TB-MDR).¹⁵

XII. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD¹⁶.

En la 20ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS (2017) se encuentra considerado como antibiótico de reserva en infecciones donde otras alternativas son inadecuadas o ya hayan fallado (por ejemplo, infecciones potencialmente mortales debido a bacterias resistentes a múltiples fármacos).

Estos medicamentos podrían ser protegidos y priorizados como objetivos clave de los programas nacionales e internacionales de administración de alta intensidad que involucran Seguimiento e informes de utilización, para preservar su efectividad.

XIII. RESUMEN DE LOS ASPECTOS MAS SIGNIFICATIVOS

1. Linezolid es una oxazolidinona que inhibe la reproducción bacteriana de bacterias grampositivas aerobias y ciertas bacterias gramnegativas y anaeróbicas, al unirse selectivamente a un sitio en el ARN ribosomal 23S de la subunidad 50S, evitando así la formación de complejos de iniciación con la subunidad ribosomal 70S.
2. La OMS establece que linezolid forma parte del grupo C de la clasificación de medicamentos antituberculosos drogo resistentes.

¹⁴ Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID/MINSA. Agencias reguladoras de países de alta vigilancia sanitaria [En línea]. [Fecha de consulta: diciembre 2018]. URL disponible en: <https://bvccnadim.digemid.minsa.gob.pe/enlaces/agencias-reguladoras-de-paises-de-alta-vigilancia-sanitaria>

¹⁵ Linezolid.non-FDA.us.es. Micromedex® fecha de consulta diciembre 2018 Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com>

¹⁶ World Health Organization (WHO) WHO model list of essential medicines - 20th edition. 2017



3. En agosto de 2018 en una comunicación rápida la OMS informa sobre posibles cambios para el régimen de tratamiento prolongado (18 a 20 meses) de TB MDR-RR derivados de la nueva evaluación de la evidencia que posiciona a linezolid en el Grupo A (medicamentos a priorizar: levofloxacina / moxifloxacina, bedaquilina y linezolid).
4. La modificatoria de la NTS N° 104 – MINS/DGSP "Norma técnica de Salud para la atención integral de las personas afectadas por tuberculosis", indica que la dosificación de Linezolid para el manejo de la tuberculosis resistente es de 600 mg cada 24 horas o 10-20 mg/kg/día.
5. En la fecha acotada, la información adicional sobre eficacia de linezolid en el tratamiento de tuberculosis MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE XDR) se limita principalmente a un meta-análisis de datos individuales en pacientes con tuberculosis multirresistente, que corroboran la efectividad de linezolid.
6. El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia conducido por la DIGEMID reporta la potencial gravedad de las reacciones adversas conocidas a Linezolid, por lo que su uso debe ir acompañado de una estrecha Farmacovigilancia.
7. Según la información presentada por la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis-DPCTB, el costo del medicamento Linezolid 600 mg tableta para los 236 pacientes con tuberculosis extensamente resistente TB XDR o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR) a que hace referencia, representaría un gasto al país de S/ 4,465,356.

XIV. CONCLUSIONES

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento linezolid 600 mg tableta, se encontró evidencia científica limitada que muestra ventajas para su uso en el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR). Sin embargo, considerando que la TB PRE-XDR y TB XDR constituye uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país y que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitados, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas acogiendo a las recomendaciones de la OMS que señala que a pesar de la evidencia limitada los pacientes con TB PRE-XDR y TB-XDR podrían beneficiarse con el uso de este medicamento, autoriza el uso de Linezolid 600mg tableta para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente (TB XDR) o TB MDR con resistencia ampliada a fluoroquinolonas o inyectables de segunda línea (TB PRE-XDR).

En este contexto, la Dirección General de Intervenciones de Salud Pública a través de la Dirección de Prevención y Control de la Tuberculosis – DPCTB, para la utilización de este medicamento, deberá cumplir con las siguientes recomendaciones dadas por la Organización Mundial de la Salud:

- Adherencia a las recomendaciones de la OMS para el diseño del régimen.
- Estrecha vigilancia de la respuesta al tratamiento clínico.
- Implementación de la Farmacovigilancia intensiva para linezolid y el reporte obligatorio de las reacciones adversas al Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de DIGEMID, así como el establecimiento de acciones orientadas al control y minimización de los riesgos que se presentan por el uso este medicamento.