



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA  
N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LINEZOLID EN EL TRATAMIENTO DE  
TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE RESISTENTE**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPF y OTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**



*Enero, 2016*



## EQUIPO REDACTOR

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Gerencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias– IETSI-ESSALUD.
4. Alfredo Arróspide Medina – Medico Coordinador del Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Gerencia Central de Prestaciones de Salud-ESSALUD
5. Samuel Pecho Silva - Medico neumólogo asistente del Hospital Edgardo Rebagliati Martins-ESSALUD
6. Roberto Ortiz Anchari - Medico neumólogo asistente del Hospital Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD

## CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACION

IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de linezolid en el tratamiento de tuberculosis extremadamente resistente. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

## ABREVIATURAS

<b>TB</b>	Tuberculosis
<b>TB-DR</b>	Tuberculosis drogo resistente
<b>TB-MDR</b>	Tuberculosis multidrogo resistente
<b>TB-XDR</b>	Tuberculosis extremadamente resistente
<b>VIH</b>	Virus de inmunodeficiencia humana
<b>TOD</b>	Tratamiento observado directamente
<b>PS</b>	Prueba de sensibilidad



# CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	6
A. ANTECEDENTES.....	6
B. ASPECTOS GENERALES.....	7
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LINEZOLID.....	9
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV. RESULTADOS.....	11
A. GUÍAS CLÍNICAS.....	13
B. REVISIONES SISTEMATICAS.....	14
C. ENSAYOS CLÍNICOS.....	19
D. ESTUDIOS EN POBLACION PEDIATRICA.....	20
V. DISCUSIÓN.....	22
VI. CONCLUSIONES.....	26
VII. RECOMENDACIONES.....	27
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	28
IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	30



## I. RESUMEN

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se identificó evidencia de baja calidad respecto a los efectos de beneficio y de daño de los regímenes que contienen linezolid comparado con los regímenes sin linezolid en el tratamiento de pacientes con TB-XDR.
- Existe un solo ensayo que responde a la pregunta PICO aunque con limitaciones metodológicas. El resto de evidencia corresponde a descripción retrospectiva de series de casos. En el ensayo clínico se observó que la proporción de pacientes curados en el grupo de linezolid fue dos veces la conseguida en el grupo sin linezolid, a expensas de elevada toxicidad asociada con linezolid. Aunque, con la reducción de la dosis, se pudieron resolver muchos casos. Sin embargo, debido a la baja calidad de la evidencia, la confianza en estos resultados es aun baja.
- Los pacientes infectados con cepas resistentes como los casos de TB-XDR no solo tienen disminuida su posibilidad de éxito con el tratamiento y mayor mortalidad, sino que serán fuente de transmisión de la enfermedad mientras no reciban tratamiento oportuno y obtengan conversión del esputo, aumentando la carga de la enfermedad.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del linezolid esquema para el tratamiento de pacientes con TB-XDR según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de linezolid dentro de los esquemas antituberculosos para casos de TB-XDR es aún limitada, se establece que el efecto de la aprobación del linezolid para su uso en el tratamiento de TB-XDR se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de dos años para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del medicamento linezolid, respecto a su uso en pacientes con tuberculosis extremadamente resistente (TB- XDR). Para la evaluación de este medicamento se formula la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO

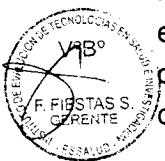
P	Pacientes con diagnóstico de tuberculosis extremadamente resistente
I	Esquemas con linezolid
C	Esquemas sin linezolid
O	Curación Tratamiento completo Tratamiento exitoso Conversión del cultivo Eventos adversos

Las siguientes definiciones corresponden a los desenlaces adoptados en las guías de la Organización Mundial de la Salud (1) para evaluar los efectos del tratamiento de los casos de tuberculosis.

**Curado:** cuando el paciente ha completado el tratamiento de acuerdo al protocolo del programa, y tiene al menos cinco resultados consistentemente negativos de cultivos de esputo, durante los últimos 12 meses del tratamiento antituberculoso, y tomados al menos con 30 días de diferencia entre ellos. Si se reporta solo un cultivo positivo durante ese tiempo, y no existe evidencia de deterioro clínico, el paciente es aun considerado como curado, siempre cuando este cultivo positivo es seguido de un mínimo de tres cultivos negativos consecutivos y tomados con 30 días de diferencia.

**Tratamiento completo:** se define cuando el paciente cumple el tratamiento de acuerdo al protocolo del programa pero no cumple los criterios de "curado", debido a falta de resultados bacteriológicos (i.e. se han realizado menos de cinco cultivos en los últimos 12 meses del tratamiento)

**Muerte:** cuando el paciente muere por cualquier razón durante el curso del tratamiento de TB-MDR



**Falla al tratamiento:** cuando el paciente tiene dos o más cultivos de esputo positivos de los cinco cultivos tomados durante los últimos doce meses del tratamiento, o si uno de los tres cultivos finales es positivo

**Incumplimiento:** cuando el paciente interrumpe el tratamiento por 2 o más meses consecutivos y por cualquier razón

**Conversión del cultivo de esputo:** definida como dos cultivos negativos de esputos consecutivos y tomados con 30 días de diferencia

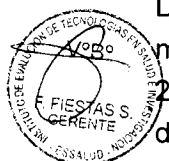
## B. ASPECTOS GENERALES

La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública mundial importante. A pesar que la incidencia de TB está disminuyendo globalmente aproximadamente 2% cada año y la mortalidad relacionada con la TB disminuyó un 45% entre los años 1995 y 2012, el número de casos de TB en el mundo es aún ingente, con 8.6 millones de personas con la enfermedad y 1.3 muertes en el 2012. Además, los casos de tuberculosis multidrogo resistente (TB-MDR) y tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR) presentan nuevos y enormes retos para el manejo y control de esta enfermedad (2).

Las definiciones de la TB-MDR y TB-XDR dan referencia a su respuesta a las drogas antituberculosas disponibles. La TB-MDR está causada por bacilos resistentes a las dos drogas principales del tratamiento: la isoniacida y la rifampicina, mientras que la tuberculosis TB-XDR está causada por bacilos resistentes a isoniacida, rifampicina, a alguna de las fluoroquinolonas y al menos uno de las drogas inyectables de segunda línea (i.e., amikacina, kanamicina o capreomicina). Globalmente, se estima que el 3.5% (IC 95%: 2.2–4.7%) de los casos nuevos y el 20.5% (IC 95%: 13.6–27.5%) de los casos de TB previamente tratados tienen TB-MDR, con variaciones regionales. La Organización Mundial de la Salud estimó que en el mundo había 480,000 nuevos casos de TB-DR y 210,000 muertes relacionadas con TB-DR en el 2013 (2).

Desafortunadamente, una gran proporción de estos casos de TB con resistencia a los medicamentos no serán detectados a tiempo y tratados adecuadamente. Menos del 25% de los casos estimados de TB-MDR son detectados debido a insuficiente pruebas de resistencia a drogas. A nivel mundial, en el 2012 solo 77,000 pacientes con TB-MDR iniciaron tratamiento, representando solo el 17% del total de casos estimados. En la región de las Américas, de una cohorte de pacientes con TB-MDR que iniciaron tratamiento en el 2010, aproximadamente el 55% tuvieron un tratamiento exitoso, reflejando altas tasas de pérdidas de seguimiento o mortalidad (2).

En el Perú, la TB ha presentado la misma evolución observada a nivel mundial. Según el Ministerio de Salud la prevalencia disminuyó en un 49% entre 1990 y 2013. Asimismo,



la mortalidad disminuyó en 72% en el mismo periodo. Sin embargo, a pesar de la disminución de la prevalencia general de TB en los últimos veinte años, la ocurrencia de casos de TB se mantiene invariable en los últimos cuatro años, con 109.9 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en el 2010 y 101.9 casos por 10<sup>5</sup> habitantes en el 2013 (3). En ESSALUD la incidencia de casos de TB experimentó una disminución entre el periodo de 1997 y 2002, con tasas de 77 casos por 10<sup>5</sup> asegurados y 49 por 10<sup>5</sup> asegurados, respectivamente. Sin embargo, desde entonces no se ha observado algún cambio significativo en la incidencia de la TB, manteniéndose invariablemente alrededor de 49 casos por 10<sup>5</sup> asegurados en el último lustro. En el Perú, la disminución de los casos de la TB ha sido más clara durante la década de los 90s con un estancamiento de la reducción de los casos en los últimos años, significando que los esfuerzos realizados no se traducen en el control y reducción de la enfermedad.

Por otro lado, es evidente la aparición creciente de casos TB-MDR en el Perú, y como su nombre lo expresa, implica opciones terapéuticas reducidas. A nivel nacional, los casos de TB-MDR aumentaron progresivamente desde 1997, con menos de 500 casos hasta el 2000, y llegando a 1,281 casos en el 2013 (sala situacional). Para ese mismo año, se reportaron 77 casos de TB-XDR representando el 6% de los casos de TB-MDR. En ESSALUD los casos de TB-MDR también están en aumento constante, con 111 casos en 2007 hasta 438 casos en 2014, significando un incremento de casi el triple de casos en siete años. Igualmente se observa un aumento de los casos de TB-XDR con 5 y 11 casos para 2013 y 2104 respectivamente. Los casos de DR-TB están en aumento en el Perú, de los cuales aproximadamente la cuarta parte son atendidos por ESSALUD.

Se debe tener en cuenta que el fracaso al tratamiento de primera línea y el abandono del mismo son factores favorecedores en la emergencia de cepas resistentes, limitando el control del problema de la TB. A nivel nacional, de una cohorte de 12,395 casos tratados en el 2012, el 87% fueron curados o completaron el tratamiento, mientras que el 7% abandonó el tratamiento, 3% fallecieron y el 1% fracasó al tratamiento. En ESSALUD para el año 2013 de una cohorte de pacientes con tratamiento de primera línea, el 88% fueron curados o completaron el tratamiento, mientras que el 3% abandonó el tratamiento, 4% fallecieron, 3% no fueron evaluados y el 2% fracasó al tratamiento. En general, aproximadamente el 87% tienen un tratamiento exitoso después del tratamiento con esquema uno, reflejando altas tasas de pérdidas de seguimiento o mortalidad.

Para tratar a los casos de TB-DR se debe hacer uso de las drogas clasificadas como grupo 5 de la Organización Mundial de la Salud (tabla N° 1). En este grupo se incluyen a tioacetazona, linezolid, clofazimina, amoxicilina/clavulánico, imipenem/cilastatina, claritromicina e isoniacida en dosis altas. Sin embargo, la evidencia respecto a la eficacia de estas drogas es muy escasa. Los estudios *in vitro* han mostrado buena actividad de linezolid contra varias especies de micobacteria, incluyendo las cepas de micobacterias resistentes. En base a estos resultados, linezolid se ha evaluado en pacientes pero en estudios de nivel metodológico limitado, en su mayoría con series de casos.



**Tabla N° 1:** Antituberculosos clasificados por grupos

GRUPO	DESCRIPCIÓN	DROGA
1	Antituberculosos de primera línea orales	Isoniacida Rifampicina Etambutol Pirazinamida Rifabutina
2	Antituberculosos inyectables	Kanamicina Amikacina Capreomicina estreptomina
3	Fluoroquinolonas	Levofloxacino Moxifloxacino Ofloxacino
4	Antituberculosos de segunda línea orales bacteriostáticos	Etionamida Protionamida Cicloerina Terizidona Acido p-amino salicilico
5	Antituberculosos con eficacia o rol inciertos en el tratamiento de TB-MDR	Clofazimina Linezolid Amoxicilina/clavulanico tioacetazona Claritromicina Imipenem Altas dosis de isoniazida* Tioridazina*

**Fuente:** Guía de Práctica Clínica de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2011. \* Medicamentos incluidos en el grupo 5 en el desarrollo de esta guía



### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: LINEZOLID

El Linezolid pertenece a la clase de antibióticos denominada oxazolidinonas. Este medicamento se une a la subunidad ribosomal 50S inhibiendo la formación del complejo de iniciación y previniendo la traducción y síntesis de proteínas. Este mecanismo de acción tiene la ventaja de limitar la reacción cruzada con otros inhibidores de la síntesis de proteínas, haciéndolo atractivo para las infecciones resistentes. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) autorizó el uso de Linezolid para el tratamiento de infecciones por algunas bacterias Gram positivas resistentes causantes de neumonía nosocomial e infecciones dérmicas, pero no ha sido aprobado como tratamiento de casos resistentes de tuberculosis. Linezolid está disponible como tabletas de 600 mg y polvo para suspensión a la concentración de 100 mg/5 ml.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

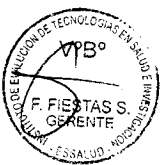
La búsqueda de la literatura respecto a la eficacia y seguridad de linezolid para el tratamiento de pacientes con TB-XDR incluyó la búsqueda de guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y estudios primarios. La búsqueda de GPC se realizó en las páginas de internet de la Organización Mundial de la Salud, de los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC), la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y el repositorio creado por la agencia para la investigación en salud y calidad (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)). Se utilizaron las bases creadas por NICE, SIGN y Cochrane para la búsqueda de evaluaciones de tecnología sanitaria. La búsqueda de las revisiones sistemáticas y los estudios primarios fueron realizados en las bases de datos de OVID MEDLINE y TRIPDATABASE. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos en desarrollo o que se hayan realizado y no estén publicados.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: “Extensively Drug Resistant Tuberculosis”, “Extensively Drug-Resistant tb”, “Extremely Drug-Resistant Tuberculosis”, “XDR”, “tb”, “tuberculosis”, “xdr-tb”, “linezolid”

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron las guías de práctica clínica que hayan elaborado recomendaciones para los pacientes afectados de TB-XDR, revisiones sistemáticas, estudios controlados aleatorizados o estudios observacionales que hayan incluido a personas adultas y niños con TB-XDR. La intervención a evaluar fue el linezolid a cualquier dosis y frecuencia.



## IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso del linezolid en los esquemas de tratamiento antituberculoso para pacientes adultos y niños con TB-XDR. Lo encontrado se muestra en la siguiente lista:

**Guías Clínicas:** la búsqueda identificó tres guías desarrolladas por la OMS para el manejo de la tuberculosis multidrogo resistente: la guía de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2008, la guía de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2011, y la guía de la OMS para los programas nacionales de tuberculosis para el manejo de la tuberculosis en los niños 2014

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** no se identificó alguna evaluación del medicamento de linezolid como tratamiento antituberculoso.

**Revisiones sistemáticas:** se identificaron tres revisiones sistemáticas que examinaron los efectos de beneficio y de daño del uso de linezolid en pacientes con TB-DR

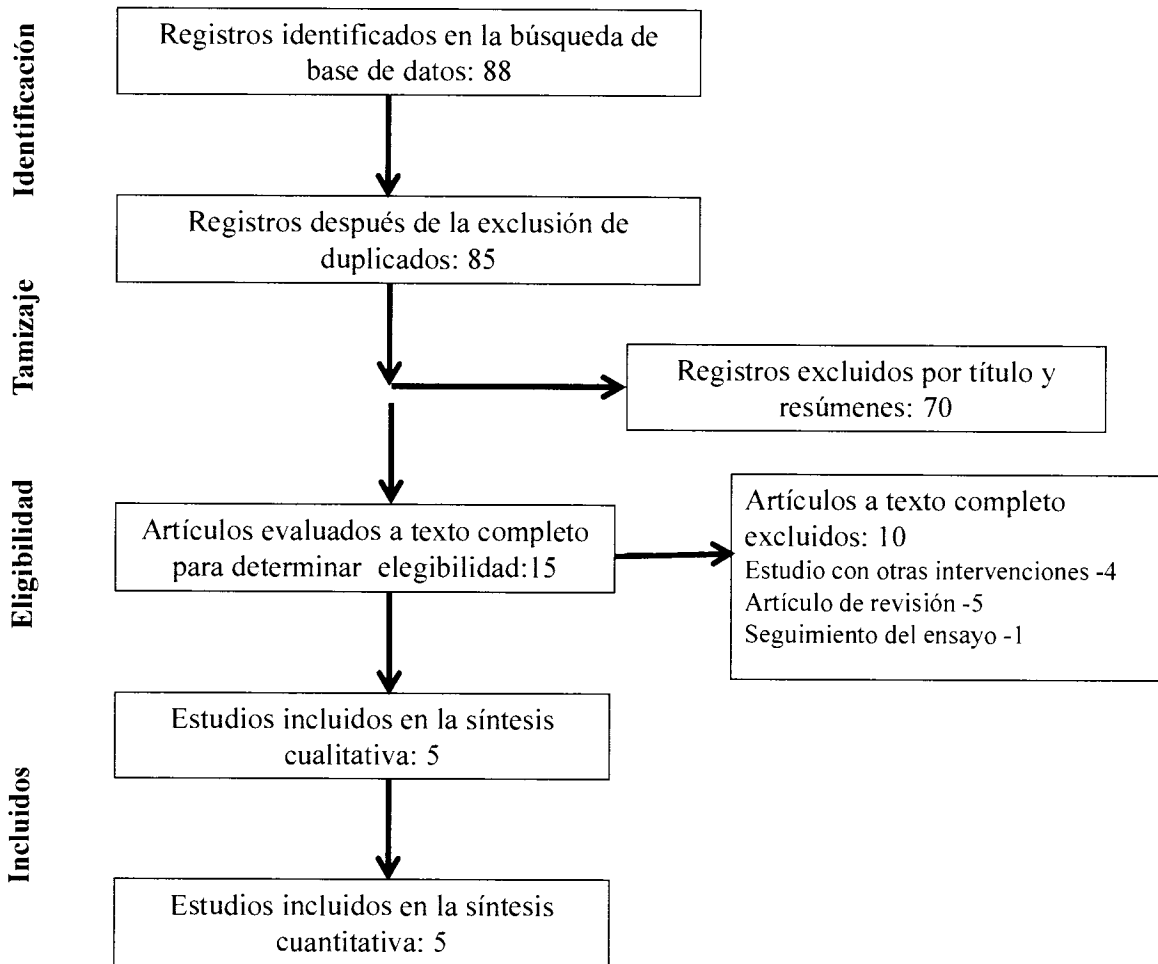
**Ensayos clínicos:** se incluyó un ensayo controlado aleatorizado que evaluó la eficacia y seguridad del uso de linezolid en pacientes adultos con TB-XDR

**Otros estudios:** se incluyeron una revisión narrativa que describió los resultados de reportes de casos del uso de linezolid en pacientes pediátricos con TB-DR.

**Ensayos Clínicos registrados en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov):** no se identificaron estudios registrados que tengan como objetivo evaluar los efectos del linezolid en pacientes con TB-XDR.



## Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



## A. GUÍAS CLÍNICAS

### **GPC de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2008**

**(1).** Esta guía se desarrolló con el objetivo de guiar a los programas de control de TB y para médicos, en todos los aspectos del manejo de DR-TB, incluyendo a la TB-XDR.

Respecto al uso de las drogas del grupo 5 como el linezolid, esta guía recomienda que pueden ser usados en casos en los que es imposible diseñar un régimen adecuado con medicamentos de los grupos 1 a 4, como los pacientes con TB-XDR. Ellos deben ser usados con la consulta con un experto en el tratamiento de casos de TB-DR.

La guía recomienda diseñar los regímenes de tratamiento de los casos de TB-MDR y de TB-XDR en base a cuatro principios generales: 1) usar al menos 4 drogas con eficacia, 2) no usar drogas para las cuales existe posibilidad de resistencia cruzada 3) eliminar drogas que no son seguras y 4) incluir drogas de los todos los grupos (del 1 al 5) en orden jerárquico y basados en la potencia. Para los regímenes con menos de cuatro drogas se debe considerar agregar dos drogas del grupo 5. El número total de drogas dependerá del grado de incertidumbre y los regímenes frecuentemente contienen entre cinco y siete drogas.

### **GPC de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2011**

**(4).** Esta guía es una actualización de la guía del 2008 y tiene el objetivo de ser una herramienta para los profesionales de salud, en respuesta a la sexagésima segunda asamblea mundial de los estados miembros para desarrollar un esquema de manejo y cuidado de la tuberculosis TB-MDR y TB-XDR.

Sin embargo, las recomendaciones de esta guía no pueden aplicarse al subgrupo de pacientes con TB-XDR porque esta guía utilizó los datos de pacientes individuales de cohortes retrospectivas de pacientes con TB-MDR, excluyendo a los pacientes con TB-XDR (N=410) por considerar que los regímenes de tratamiento utilizados en estos pacientes no eran comparables con los usados en pacientes con TB-MDR. Asimismo, se hace mención de la falta de evidencia respecto al uso de drogas en los pacientes con TB-XDR

### **La GPC de la OMS para los programas nacionales de tuberculosis para el manejo de la tuberculosis en los niños 2014 (5)**

Esta guía tiene recomendaciones generales para niños con tuberculosis drogo resistente haciendo énfasis en que existe escasa evidencia respecto al tratamiento de la TB-MDR en niños; por lo tanto, frecuentemente los programas que tratan a niños con TB-MDR usan las guías de la OMS para adultos.

La guía recomienda que se debe realizar pruebas de sensibilidad para las drogas de segunda línea en todos los casos de TB-MDR confirmado, con el objetivo de excluir a casos de TB-XDR y ayudar a establecer un régimen de tratamiento efectivo.



Esta guía recomienda usar los mismos principios y uso de las drogas de segunda línea descrita para los adultos (guía OMS 2008) para tratar a los niños afectados con TB-MDR o TB-XDR. Estos principios incluyen el uso de las drogas del grupo 5 como el linezolid.

Respecto a las dosis de linezolid como antituberculoso, la guía no hace alguna recomendación específica. En cambio, señala de manera general que linezolid a dosis menores a 300 mg dos veces al día causan menos efectos adversos y aún persiste siendo efectiva.

Respecto a la duración del tratamiento, la guía tampoco hace una recomendación específica debido a que no se conoce cuál es la duración óptima. Por otro lado, debido a las reacciones adversas importantes observadas como la supresión de la médula ósea, la acidosis láctica, la neuropatía periférica y pancreatitis clínica, se recomienda el monitoreo mediante hemograma, niveles de lactato sérico, y observación clínica.

## B. REVISIONES SISTEMATICAS

Se identificaron tres revisiones sistemáticas que evaluaron los efectos de la inclusión de linezolid en los esquemas terapéuticos de pacientes con TB-MDR o TB-XDR (Cox 2012, Sotgiu 2012 y Zhang 2015). Las dos primeras revisiones incluyeron resultados de estudios de series de casos, y la última revisión incluyó también resultados de un ensayo clínico.

**Cox 2012 (6)**, esta revisión sistemática tuvo como objetivo revisar la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad de linezolid en el tratamiento de la TB-DR.

Esta revisión identificó 11 reportes que incluyeron a 218 pacientes adultos que recibieron linezolid como parte de sus esquemas de tratamiento antituberculoso individualizado diseñado en base a las pruebas de sensibilidad. Sin embargo, del total de pacientes que recibieron linezolid, solo 148 (68%) pacientes tenían información de sus desenlaces. La mayoría de los pacientes eran casos de TB-MDR (156 de 218 pacientes, 72%) y una menor proporción con TB-XDR (62 de 218 pacientes, 28%). Las indicaciones para incluir linezolid en los regímenes fueron variables e incluyeron falla a tratamientos previos de segunda línea, uso de regímenes de "rescate", la presencia de resistencias extendidas a drogas de segunda línea o inhabilidad para tolerar otras medicaciones de segunda línea. La infección concurrente con VIH se reportó solo en el 5% de los casos (8 de 148 pacientes). La dosis de linezolid fue variable entre los estudios pero en general la dosis de inicio fue entre 300 y 1200 mg diarios. La duración del tratamiento fue variable, incluso dentro de cada estudio, con promedios entre 2 y 21 meses.

Respecto a los desenlaces de eficacia, la mayoría de los pacientes con datos disponibles obtuvieron resultados favorables. La proporción conjunta de tratamiento exitoso fue 68% (107 de 148 pacientes, IC 95%: 58-79%) con moderado grado de heterogeneidad ( $\tau^2=129.4$ ). Entre los 41 pacientes con pobres desenlaces, 18 murieron,



fracasaron al tratamiento 11, abandonaron el tratamiento 10 y en 2 pacientes no dieron más especificaciones. Al desconocer los desenlaces del 32% de pacientes que también recibieron linezolid, la estimación de la proporción de tratamiento exitoso debe considerarse con cautela, pudiendo ser sustancialmente diferente de haber contado con información de todos los pacientes.

Respecto a la seguridad, se observó una importante proporción de pacientes con reacciones adversas con un estimado conjunto de reacciones adversas de 61.48% (IC 95%: 40-83%). Los eventos adversos más comúnmente reportados fueron las neuropatías (periféricas y ópticas) y la supresión de la médula ósea, particularmente la anemia severa con necesidad de transfusión. Las proporciones conjuntas de la frecuencia de neuropatías y supresión de la médula ósea fueron respectivamente 36.1% (IC 95% 19-53%) y 28.5% (IC 95% 14.8-42%). La proporción de pacientes que suspendieron linezolid por eventos adversos fue 36.2% (IC 95% 20.7-51.8%). Más de la mitad de los pacientes experimentaron reacciones adversas que condujeron al abandono del tratamiento en la tercera parte de ellos. Las neuropatías y la anemia ocurrieron en casi la tercera parte de los pacientes tratados.

En esta revisión la proporción conjunta de tratamiento exitoso con regímenes conteniendo linezolid fue alrededor de 68% con aparición de eventos adversos en más de la mitad de los pacientes. Los eventos adversos serios como la neuropatía y la anemia, aparecieron en casi la tercera parte de pacientes. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con cautela por las limitaciones del diseño y reporte incompleto de los desenlaces de interés de los estudios incluidos.

Los reportes de series de casos son diseños que carecen de capacidad para mostrar el efecto de una intervención. Sus resultados solo pueden ser tomados como referenciales al carecer de un grupo de comparación con el cual controlar las variables confusoras y con el cual contrastar los resultados. Además, debido a la falta de criterios de inclusión y exclusión de los pacientes y de un protocolo de conducción, se prevé un alto grado de heterogeneidad entre los estudios. Por otro lado, no se reportaron los desenlaces relacionados con el tratamiento de una proporción importante de pacientes incluidos en los estudios (32%), la mayoría de ellos estaban aún recibiendo el tratamiento en el momento de la publicación de esta revisión. Por último, los autores de la revisión señalaron que los criterios para reportar los eventos adversos fue variable, por lo que la interpretación de la tasa de eventos adversos se debe hacer con cautela. En consecuencia, la confianza es mínima en los estimados de eficacia y seguridad conjunta del uso de linezolid en los esquemas antituberculosas para pacientes con TB-DR en estos 11 estudios.


**Sotgiu 2012 (7)**, esta revisión tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de linezolid en tratar a pacientes con TB-MDR y TB-XDR confirmado con cultivo de esputo.

Se incluyeron 12 reportes de casos incluyendo a 207 pacientes mayores de 15 años. Sin embargo, todos los análisis se basaron en la disponibilidad de información de 121




pacientes (58%), debido a que el resto de pacientes permanecían aún en tratamiento, abandonaron el tratamiento o fueron transferidos del centro donde se realizaba el estudio. Todos los pacientes incluidos recibieron terapia antituberculosa individualizada basada en los resultados de las pruebas de sensibilidad a drogas. Solo la tercera parte de los pacientes analizados (32.5%) fue diagnosticada de TB-XDR y el 8.7% de los pacientes eran VIH positivos. Las dosis de linezolid fueron variables, entre 400 mg una vez/día y 600 mg tres veces/día. Solo. La mayoría de los pacientes (77%) habían recibido alguna terapia antituberculosa previa. La mediana de la duración del tratamiento fue de 10 meses aproximadamente.

Respecto a los desenlaces de eficacia, la mayoría de los pacientes con datos disponibles obtuvieron resultados favorables. Más del 80% de los casos fueron tratados exitosamente después de recibir los regímenes individualizados conteniendo linezolid (99 de 121 pacientes, 81.8%; IC 95%: 74-88%;  $I^2=44.8\%$ ). Asimismo, se observó una proporción alta de pacientes que lograron la conversión del frotis (86 de 93 pacientes, 92.5%, IC 95%: 86-97%,  $I^2=22.9\%$ ), y del cultivo (100 de 107 pacientes, 93.5%; IC 95%: 87-97%,  $I^2=18.2\%$ ). La mediana del tiempo en días para la conversión del frotis fue 43.5 (rango: 21-90) y para el cultivo fue 61 (rango: 29-119). A pesar de que una proporción alta lograron los desenlaces de eficacia, debe tenerse en cuenta que solo se consideraron los individuos con resultados disponibles. Se desconoce los resultados de eficacia del 42% de los pacientes que estaban recibiendo linezolid como parte de su tratamiento, significando un gran sesgo de información.



En relación a la seguridad, aproximadamente uno de cada dos pacientes (63 de 107 pacientes (58.9%);  $I^2=82.2\%$ ) experimentaron eventos adversos atribuidos a linezolid incluyendo 54 de 79 pacientes (68.4%),  $I^2=73.1\%$  con eventos adversos graves que requirieron la interrupción o la reducción de la dosis de linezolid. Los eventos adversos importantes fueron la neuropatía (periférica=47.1% y óptica =13.2%) y la anemia (38.1%;  $I^2=69.7\%$ ). Aunque con alto grado de heterogeneidad, se observó que cerca de las dos terceras partes de los pacientes experimentaron eventos adversos con linezolid, siendo la neuropatía y la anemia los eventos adversos serios más frecuentes.



En esta revisión, con elevada heterogeneidad la proporción conjunta de tratamiento exitoso con regímenes conteniendo linezolid fue alrededor de 82%, y a expensas de altas proporciones de ocurrencia de eventos adversos. La neuropatía (periférica y central) y la anemia ocurrieron frecuentemente en esta serie de casos. Sin embargo, estos resultados deben ser considerados con cautela por las limitaciones del diseño y falta de información una alta proporción de pacientes que recibieron o estaban recibiendo linezolid.

Los reportes de series de casos no tienen un grupo de comparación y sus resultados están afectados por alto riesgo de sesgos. Otra importante limitación que también se observa en esta revisión es la falta de información de una alta proporción de pacientes que recibieron linezolid (42%). Asimismo, en el reporte de la revisión de Sotgiu et al., no se describe la calidad del reporte de los eventos adversos, ni cuales fueron los criterios



utilizados para determinar la gravedad de los eventos adversos—la anemia que requiere transfusión es de mayor gravedad que aquella que se produce sin cambios hemodinámicos—. A pesar que en esta revisión el estimado de proporción de pacientes con tratamiento exitoso fue más alto que la revisión de Cox et al., la confianza en este estimado es escasa debido a la naturaleza de los estudios y reporte incompleto de los desenlaces de eficacia y seguridad en el 42% de pacientes.

**Zhang 2015 (8)**, esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar la eficacia y toxicidad de linezolid en el tratamiento de TB-MDR o TB-XDR confirmado mediante pruebas de sensibilidad a drogas. Los pacientes debían recibir cualquier tratamiento individualizado pero que incluyera linezolid. Los desenlaces de eficacia se ajustaron a las definiciones de la OMS. Para evaluar la toxicidad de linezolid, se evaluaron los eventos adversos mayores y menores. Los eventos adversos mayores principales se definieron como cualquier evento que causaba la discontinuación temporal o permanente del linezolid, mientras que los eventos adversos menores requerían solo el ajuste de la dosis o un tratamiento concomitante.

Esta revisión incluyó a 15 estudios en 367 pacientes adultos. Solo un estudio era un ensayo clínico (Lee et al 2012) (9) y 14 fueron reportes de casos. La mayoría de los estudios se realizaron en países asiáticos como Corea del Sur, China y la India (47%). La mediana de edad de los pacientes fue de 35.3 años (rango: 24-41), los casos de TB-XDR representaron el 46.3% de los casos incluidos, y solo el 9% tenían infección con VIH. El número de drogas incluidos en los regímenes vario entre 5 y 11, pero los estudios no proveyeron información de los medicamentos específicos usados. La dosis de linezolid > 600 mg/día se usaron en 151 pacientes (41%) y dosis menores a 600 mg/día en 216 pacientes (59%).

Los estimados conjuntos de los desenlaces de eficacia se observaron en más de los tres cuartos de los pacientes, aunque con heterogeneidad intermedia. La proporción de pacientes que obtuvieron tratamiento favorable (curados y con tratamiento completo) fue 83% (15 estudios, 239 pacientes, IC 95%: 75-90%;  $I^2=63%$ ) y la de conversión del cultivo fue 89% (13 estudios, 238 pacientes, IC 95%: 83-95%,  $I^2=50%$ ). El análisis se realizó con información disponible para 239 pacientes, significando que no se incluyó información del 35% de pacientes que recibieron linezolid. La falta de información de este grupo importante de pacientes afecta el estimado de tratamiento exitoso observado en estos reportes de series de casos.

Respecto a la seguridad, cerca de la mitad de los pacientes tratados con esquemas conteniendo linezolid experimentaron reacciones adversas atribuibles a linezolid. Los eventos adversos principales que requirieron la discontinuación del tratamiento, se observó en el 35% de los pacientes (IC 95%: 22-47;  $I^2=90%$ ). La neuropatía periférica (31%, IC 95%: 19-42;  $I^2=82%$ ) y la anemia (25%, IC 95%: 15-34;  $I^2=77%$ ) constituyeron los eventos adversos principales. Otros eventos adversos relacionados con linezolid ocurrieron en menor frecuencia incluyendo problemas gastro-intestinales (28/208, 13.5%) neuritis óptica (23/246, 8%) trombocitopenia (20/262, 7.6%) y leucopenia



(19/262, 7.3%). El estimado conjunto de la proporción de pacientes que interrumpieron su tratamiento debido a efectos adversos fue 35% (12 estudios, 256 pacientes, IC 95%: 22%-47%,  $I^2=90\%$ ). La proporción de pacientes afectados con neuropatía periférica fue 31% (13 estudios, 367 pacientes, IC 95%: 19%-42%,  $I^2=82\%$ ). Aunque con alto nivel de heterogeneidad estadística, linezolid produce efectos adversos en más de la mitad de pacientes precipitando su interrupción en la tercera parte de ellos.

Toda la información resumida en esta revisión presenta varias limitaciones por los que sus resultados deben ser considerados referenciales únicamente. El único ensayo clínico aleatorizado no tenía como objetivo evaluar el efecto de linezolid en el tratamiento de la TB, sino más bien comparar los efectos del uso inmediato de linezolid versus el aplazado por dos meses. Ambos grupos usaron linezolid, con la diferencia que en un grupo la administración se realizó inmediatamente después de la aleatorización, mientras que en el segundo grupo se administró linezolid después de 2 meses. Por lo que, a pesar de ser un ensayo aleatorizado, no se trató de un estudio controlado para evaluar la eficacia de linezolid contrastado con un grupo control sin linezolid.

Dentro de los aspectos metodológicos deficientes de esta revisión se incluye el riesgo de sesgo de información por falta de reporte de los desenlaces tanto de eficacia como de seguridad en casi la tercera parte de los pacientes. En la revisión de Zhang 2015 dos estudios no mostraron sus resultados de la conversión de los cultivos de esputo y tres estudios no registraron la tasa total de eventos adversos.

La mayoría de los estudios incluidos excepto uno fueron series de casos, los cuales por su diseño tienen serias limitaciones. Los reportes de series de casos recogen información de pacientes que recibieron linezolid como parte de sus esquemas de tratamiento individualizados fuera del contexto de un ensayo clínico aleatorizado comparado. La selección de los pacientes no tienen criterios claros y no existe un grupo de control con el cual comparar los resultados y en los que se hayan balanceado los factores pronósticos mediante la aleatorización. Al desconocer los criterios explícitos por los que los pacientes fueron seleccionados para recibir la intervención, sus resultados no pueden ser comparados con otros reportes ya que podrían tratarse de poblaciones diferentes en relación a los factores que favorecen o disminuyen la respuesta al tratamiento. En relación a esto último, se debe hacer notar que la intervención es la administración de una combinación individualizada de drogas más linezolid, con lo que se debe tener en cuenta que los efectos observados podría deberse a la combinación de estos medicamentos también y no solo a linezolid. Sin tener información de los medicamentos administrados concomitantemente con linezolid no se puede estimar cuan comparables son las intervenciones utilizadas en estos reportes de casos. Por último, la falta de información del 35% de pacientes incluidos en las series de casos aumenta el riesgo de información y puede modificar substancialmente los estimados presentados.

## C. ENSAYOS CLÍNICOS

Se encontró un ensayo clínico que responde al a pregunta PICO de esta evaluación (Tang 2015). Este es el primer ensayo clínico controlado que comparo los efectos de los regímenes con linezolid versus los regímenes sin linezolid en pacientes con TB-XDR.

**Tang et al, 2015 (10).** Se trató de un estudio multicéntrico aleatorizado y controlado que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de linezolid en pacientes con TB-XDR en China.

Se incluyeron a 65 pacientes adultos con una edad promedio de 44 (rango: 18-64 años) con cultivos de esputo positivos con cepas XDR y que permanecían siendo positivos en el examen de frotis de esputo después de usar las opciones terapéuticas disponibles durante los 12 o más meses previos. Todos los pacientes tenían cavernas pulmonares, todos habían recibido tratamiento antituberculoso por más de un año antes del ingreso al estudio. Los criterios de exclusión fueron tener alergia al linezolid, enfermedades cardiovasculares, renales o hepáticas graves, embarazo, infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y limitación económica para comprar linezolid.

Los pacientes fueron asignados al grupo de linezolid (n=33) o al grupo control (n=32). Todos los pacientes recibían regímenes terapéuticos individualizados de al menos 5 drogas basados en la historia de medicación y resultados pruebas de susceptibilidad, como lo recomienda la OMS. Los pacientes que recibieron linezolid iniciaron el tratamiento con dosis de 1200 mg/día por 4-6 semanas, después se reducía la dosis a 300-600 mg/día en función del peso y la tolerancia. La duración máxima del tratamiento fue de 2 años y fue administrada mediante la observación directa, la cual la realizaron supervisores entrenados pertenecientes a las comunidades.

Los efectos de beneficio fueron significativamente mayores en el grupo que uso linezolid en comparación al tratamiento sin linezolid. Se observaron diferencias en la proporción de tratamiento exitoso entre el grupo de linezolid y el de comparación, a favor del grupo de linezolid (69.7% (23/33 pacientes) versus 34.3% (11/32 pacientes) respectivamente,  $p=0.004$ ). Recíprocamente, la proporción de "fallas" fue superior en el grupo de tratamiento sin linezolid (47% (n=15)) en comparación al observado en el grupo de tratamiento con linezolid (12% (n=4) ( $p=0.002$ )). Además, la proporción de conversión del cultivo de esputo en el grupo de linezolid fue 79% a los 24 meses y de 38% en el grupo de comparación. No hubo diferencias en la proporción de fallecidos entre los dos grupos (2 en el grupo de linezolid y 3 en el grupo de comparación). La proporción de "incompletos" fue semejante en ambos grupos, 12% (n=4) en el grupo de linezolid y 9% (n=3) en el grupo de comparación ( $p=0.723$ ). Los regímenes con linezolid "curan" significativamente a más pacientes con TB-XDR respecto a los regímenes sin linezolid, en casi el doble de los pacientes, sin diferencias en la tasa de mortalidad ni en la proporción de pacientes que incumplen al tratamiento.

Respecto a seguridad, el linezolid se asoció con mayor incidencia de anemia, náuseas/vómitos y neuropatía periférica. Los efectos adversos más frecuentemente reportados en el grupo de linezolid respecto al grupo de comparación fueron la anemia (51% versus 6.3%,  $p=0.0001$ ), las náuseas y vómitos (48.5% versus 9.4%,  $p=0.001$ ), la neuropatía periférica (24.2% versus 3.1,  $p=0.035$ ) y la neuropatía óptica (18.2% versus 0,  $p=0.035$ ). Sin embargo, los efectos adversos se aliviaron con la reducción de la dosis, con una pequeña proporción de pacientes que tuvieron que abandonar el tratamiento y sin diferencias entre el grupo con linezolid versus el grupo sin linezolid (2 pacientes versus 1 paciente, respectivamente).

Este estudio tiene limitaciones metodológicas en el diseño y conducción, por lo que la confianza en sus resultados del efecto de linezolid en pacientes con XD-TB es baja. El número de sujetos incluidos fue pequeño (65 pacientes), los cuales tienen una alta probabilidad de no ser representativo de la población fuente, debido a que de los 155 pacientes elegibles, se excluyeron a 60 pacientes (39%) por tener limitaciones para comprar linezolid. Esta limitación económica reflejaría el nivel socioeconómico del paciente, el cual estaría a la vez relacionado con características de la enfermedad que afectarían la respuesta al tratamiento. No se hizo una comparación de las características de los pacientes que fueron excluidos por esta razón con los pacientes que ingresaron al estudio, por lo que se desconoce si estas poblaciones fueron diferentes. Por otro lado, los riesgos de sesgos de este estudio son inciertos al carecer de información para determinar si el método de asignación a los grupos fue aleatorio o si se utilizaron métodos para ocultar la secuencia de asignación. Aunque con limitaciones que bajan la calidad de la evidencia, el estudio de Tang 2015 es el primer ensayo clínico aleatorizado que evalúa los efectos de linezolid específicamente en la población de interés y comparado con un grupo de control. Los estimados de los efectos presentados en este estudio deben ser contrastados con otros estudios, para aumentar el nivel de confianza.

#### D. ESTUDIOS EN POBLACION PEDIATRICA

La evidencia respecto al manejo de casos de TB-MDR o TB-XDR en niños es escasa y proviene solo de reportes de casos. En la revisión narrativa realizada por García-Prats 2014 (11), se describen ocho reportes de casos en 18 pacientes pediátricos con TB-MDR o TB-XDR tratados con combinaciones de drogas antituberculosas incluyendo a linezolid. Once pacientes eran menores de 11 años (61%), y cuatro pacientes (22%) eran seropositivos al VIH. Del total de casos, diez (55%) eran TB-XDR y ocho (45%) eran TB-MDR. Los esquemas combinados de tratamiento eran individualizados en función a las pruebas de sensibilidad a las drogas. Las dosis utilizadas de linezolid y la duración del tratamiento fueron variadas. Las dosis de Linezolid utilizadas fueron 300 y 600 mg una o dos veces al día; y para los más pequeños (<2.5 años) se usaron dosis de acuerdo al peso, siendo la más usada la de 10 mg/kg dos veces al día. Las definiciones de desenlaces de éxito no fueron consistentes, incluyéndose a niños sin recurrencia de la enfermedad tras uno o dos años de haber concluido con el tratamiento,

como a niños con cultivos negativos pero aun recibiendo el tratamiento o mejora clínica o radiológica sin resultados bacteriológicos.

Con esta variabilidad de desenlace de eficacia, fueron 15 (83%) pacientes que tuvieron desenlaces positivos en términos de conversión negativa de cultivos, mejora clínica o radiológica. Dos pacientes fallecieron y uno se perdió en el seguimiento. Los pacientes que mejoraron hicieron conversión de los cultivos entre el primer y tercer mes. Sin una definición estándar de tratamiento exitoso, la proporción de éxito fue alta en este pequeño grupo de pacientes, significando que la aplicación de la definición de cura para los niños de la OMS (tres cultivos consecutivos negativos), esta proporción sería más baja.

Respecto a la seguridad, se reportaron eventos adversos en la mitad de los niños que usaron linezolid en sus regímenes antituberculosos. La naturaleza de los eventos adversos fue diversa incluyendo casos graves: neuritis periférica (4 casos, uno grave, uno moderado y dos sin clasificación de la intensidad), supresión de la médula ósea (un caso de anemia con necesidad de transfusión y un caso de neutropenia moderada) y pancreatitis (2 casos, uno grave con ingreso a cuidados intensivos y otra sin clasificación de la intensidad). A pesar de que la muestra de pacientes es pequeña, se observa una alta proporción de eventos adversos importantes incluyendo casos de intensidad grave.



## V. DISCUSIÓN

La evidencia respecto a los efectos de beneficio o daño de los regímenes con linezolid versus los regímenes sin linezolid en el tratamiento de pacientes con TB-XDR es de baja calidad y proviene de un solo ensayo clínico controlado y aleatorizado. La evidencia disminuyó de calidad por ser un estudio con un tamaño muestral pequeño y tener limitaciones en el diseño y conducción del estudio. El alto riesgo de sesgos de selección deriva de la incertidumbre de la aplicación de un método aleatorio para asignar a los pacientes, el método utilizado para ocultar la secuencia y la exclusión de aproximadamente 40% de pacientes elegibles debido a restricciones de compra del medicamento. La baja calidad de la evidencia se traduce en una baja confianza de los estimados encontrados en este estudio.

Aunque se hayan identificado tres revisiones sistemáticas recientes que muestran estimaciones conjuntas de proporciones altas de tratamientos exitosos en pacientes con TB-MDR y TB-XDR (70- 80%) con linezolid y también con alta frecuencia de eventos adversos (50-60%), la calidad de esta evidencia es muy baja por corresponder a estudios de series de casos. Los estudios observacionales tienen mayor riesgo de estar afectados por sesgos que los estudios controlados y aleatorizados. Los estudios controlados y aleatorizados reducen substancialmente los sesgos de selección y de confusión al asignar de manera aleatoria a los pacientes a los grupos de intervención y de control. Un estudio observacional no provee garantía que los pacientes sean representativos de la población de interés, por no estar seleccionados de manera aleatoria, tampoco del control del sesgo de confusión. Consecuentemente, es importante que la estimación conjunta de los resultados en un metanálisis no provea una percepción de la certeza estadística cuando los estudios que contribuyen con la información sufren de serios riesgos de sesgos.

La OMS ha desarrollado guías de manejo de la TB incluyendo los casos de TB-MDR y XDR para adultos y niños. Las recomendaciones del OMS están dirigidas al diseño de regímenes de tratamiento basados en principios generales incluyendo el uso de drogas del grupo 5 como el linezolid, en regímenes de cinco y siete drogas seleccionadas en función a las pruebas de sensibilidad y grado de incertidumbre. Sin embargo, la evidencia que sustenta estas recomendaciones es de muy baja calidad por provenir de reportes de casos sin grupo de comparación.

Por otro lado, la TB con cepas de micobacterias resistentes es un problema importante en el Perú. La incidencia de tuberculosis no se ha modificado considerablemente en los últimos cinco años, con una incidencia de 96,3 por 100.000 habitantes en el 2011, y de 90,3 por 100 000 habitantes en el 2013. Además, los casos de TB-MDR están en aumento constante. Así, para el año 2011 el reporte del Ministerio de Salud registró 1150 casos, para el año 2013 los casos registrados fueron 1231, de los cuales 77

correspondían a casos de TB-XDR. En el caso de los pacientes atendidos por ESSALUD se observa también que la incidencia de casos de TB se mantiene invariable sin cambios importantes desde hace cinco años. Igualmente, los casos de DR-TB también han aumentado. Los casos de TB-MDR se ha cuadruplicado en siete años y actualmente representa la cuarta parte de casos DR-TB a nivel nacional. La ocurrencia de casos de TB no se ha modificado en los últimos años permaneciendo en niveles altos. Además, los casos de DR-TB está en ascenso dificultando aún más el control de la enfermedad.

La tasa de curación de los pacientes disminuye conforme el espectro de resistencia del bacilo infectante, siendo los casos de TB-XDR con los resultados menos favorables. Bonilla et al., 2008 analizo los datos del registro de pacientes del Programa Nacional del control de la tuberculosis con el objetivo de contribuir con el conocimiento de la epidemiología de la TB-DR en el Perú (12). Respecto a la TB-XDR, durante el periodo de 1997 al 2007, se registraron 119 casos de TB-XDR, de los cuales solo se aprobó que la mitad de los pacientes (n=61) recibieran medicamentos de segunda línea. Considerando todos los pacientes que estaban recibiendo tratamiento, excepto uno que falleció antes de recibir el tratamiento, la tasa de éxito en los casos de TB-XDR fue del 35% (21 de 60 pacientes, curados=18 y tratamiento complete=3), mientras que la tasa de éxito de los pacientes con TB-MDR procedentes del mismo registro presentaron tasas de éxito del 55%. Estos valores deben ser considerados referenciales debido a las limitaciones de estudio. No se explican los criterios por los que solo la mitad de los pacientes con TB-XDR confirmada no fueron aprobados para recibir medicamentos de segunda línea. Consecuentemente la muestra es muy pequeña y menor aun de los que se analizan, pequeños variaciones en los números absolutos producen cambios mayores en los porcentajes. Debido a este pequeño tamaño de sujetos no se pudo realizar análisis en función a la distribución de covariables que afectan los desenlaces. A pesar de estas limitantes, en este estudio se muestra la diferencia en las tasa de éxito entre casos de TB-MDR y TB-XDR, con resultados menos favorables en estos últimos.

Estamos frente a un nuevo desafío en la lucha contra la tuberculosis con aumento de los casos de TB-MDR y TB-XDR, para los cuales solo se pueden usar drogas con menor eficacia comprobada y mayor toxicidad. Conforme el paciente desarrolla formas más resistentes de TB-DR, la disponibilidad de drogas antituberculosas para el diseño de los regímenes es insuficiente, haciéndose necesario aprovechar toda la información de la experiencia con drogas antituberculosas de segunda línea. En el Perú, es creciente la información del uso de estos medicamentos en pacientes con TB-XDR. En el 2010 se reportó un caso de TB-XDR con tres tratamientos previos y que logró curación con un esquema de 7 drogas incluyendo linezolid y tioridazina. Las principales reacciones adversas fueron neuropatía periférica e hipoacusia neurosensorial con mareos y tinnitus, los que se resolvieron con la disminución de la dosis de linezolid y la suspensión de amikacina, respectivamente (13). Entre el 2012 y 2014, la Estrategia Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT) público en su página de internet, el uso de medicamentos del grupo 5 en 121 pacientes (14). Se hace necesaria la

sistematización de la experiencia y la divulgación de dicha información para beneficio de toda la comunidad, puesto que ello permitirá evaluar el impacto de dichos tratamientos. De hecho, es de extrema importancia que las estadísticas nacionales respecto a la incidencia anual de TB-MDR y TB-XDR, y la respuesta a los tratamientos proporcionados se sistematicen y publiquen por lo menos anualmente. Con esta información, la comunidad médica y científica podrán entender mejor este problema de salud pública prioritario en el Perú y con ello hacer propuestas precisas y contextualizadas a la realidad nacional. Además, con las cifras oficiales, los tomadores de decisiones y autoridades de salud podrán informar sus decisiones, así como también evaluarlas en el tiempo. El Ministerio de Salud debe hacer todos los esfuerzos en el ámbito de sus responsabilidades para mantener la información epidemiológica oficial de la TB en el Perú, en especial la referente a la TB-MDR y TB-XDR, actualizada y accesible a actores e instituciones con responsabilidad en la salud de la población peruana.

Al no tener accesible información local, se hace necesario buscar información de países similares al nuestro. Existe información del uso de drogas del grupo 5 para tratar casos de TB-XDR en un país de la región. Un centro referencial de Buenos Aires en Argentina publicó una serie de 17 pacientes con TB-XDR (15). Todos los pacientes recibieron esquemas con linezolid. La tasa de curación fue de 65% (11 de 17 pacientes), cuatro pacientes aún continuaban el tratamiento en el momento del reporte con buena evolución, un paciente interrumpió el tratamiento y uno se perdió para el seguimiento. Se observaron reacciones adversas en 9 pacientes (53%), siendo las más frecuentes la anemia (4 pacientes, incluido un caso de pancitopenia) y la neuropatía (3 pacientes). Dada la escasa información respecto al uso del linezolid en pacientes con TB-XDR, se requiere la difusión de la experiencia tanto en el contexto nacional para la construcción de la evidencia que apoye o no su uso en los casos de tuberculosis resistente.

Respecto a la población pediátrica, en la actualidad la experiencia del uso de linezolid en niños con TB-MDR y TB-XDR es aún más limitada. La única evidencia disponible respecto al tratamiento en niños proviene de algunos reportes de series de casos en un número pequeño de niños. La revisión de García Prats 2014 identificó ocho reportes de series de casos en 18 niños, de los cuales 15 (83%) tuvieron desenlaces positivos en términos de conversión negativa de cultivos o mejora clínica y radiológica, dos pacientes fallecieron y uno se perdió en el seguimiento. Los pacientes que mejoraron hicieron conversión de los cultivos entre el primer y tercer mes. La seguridad y las dosis adecuadas de este medicamento son difíciles de establecer debido a la insuficiencia de información. Se observó una alta frecuencia de reporte de eventos adversos mayores como la neuritis periférica y óptica, supresión de la médula ósea, pancreatitis y acidosis láctica. Se necesitan futuros estudios en pacientes pediátricos a fin de establecer el patrón de eventos adversos en la población pediátrica.

A pesar de la aún más escasa evidencia del uso de linezolid en niños con TB-DR, la administración de drogas de segunda línea sin eficacia demostrada en estudios clínicos



controlados como el linezolid, se considera necesario para tratar estos casos de creciente ocurrencia, elevada transmisión y elevada mortalidad. La afectación de la TB en niños es diferente al de los adultos, con diseminación de la micobacteria a otros sistemas y predominio de las formas extra pulmonares como la afectación del sistema nervioso central, aumentando la frecuencia de secuelas graves o desenlaces fatales (16,17). Por otro lado, típicamente los niños adquieren estas formas resistentes de TB a partir de un caso índice adulto. Se espera que se eleve la dificultad en tratar casos pediátricos de TB como resultado del incremento de pacientes adultos con TB-MDR o TB-XDR.

Con todo lo expuesto, la justificación de la aprobación del uso de linezolid en el diseño de esquemas antituberculosos para pacientes con TB-XDR, aun con poca evidencia, se basa en la necesidad de ofrecer un tratamiento oportuno a estos casos de clara ocurrencia ascendente en el Perú. La no atención de estos casos no solo derivara en afectos adversos para el paciente sino que también a la comunidad por su alto y prolongado grado de transmisibilidad.



## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se identificó evidencia de baja calidad respecto a los efectos de beneficio y de daño de los regímenes que contienen linezolid comparado con los regímenes sin linezolid.
- El único ensayo que responde a la pregunta PICO mostro que el balance de efectos de beneficio supera a los eventos adversos. La proporción de pacientes curados fue dos veces la conseguida en el grupo de comparación. Se observó elevada toxicidad asociada con linezolid, pero con discontinuación mínima y muchos casos se pudieron resolver con la reducción de la dosis. Sin embargo, la confianza en estos resultados es aun baja por la evidencia de baja calidad
- Los pacientes infectados con cepas resistentes como los casos de TB-XDR no solo tienen disminuida su posibilidad de éxito con el tratamiento y mayor mortalidad, sino que serán fuente de transmisión de la enfermedad mientras no reciban tratamiento oportuno y obtengan conversión del esputo, aumentando la carga de la enfermedad.
- A pesar de la evidencia de baja calidad, se debe considerar el uso de linezolid en el tratamiento de los pacientes con TB-XDR, por tratarse de una enfermedad de alta repercusión en la salud pública si no es controlada. Además, estos pacientes ha desarrollado resistencia a la gran mayoría de drogas antituberculosas disponibles.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso del linezolid para el tratamiento de pacientes con TB-XDR según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda este uso de linezolid dentro de los esquemas antituberculosos para casos de TB-XDR es aún limitada, se establece que el efecto de la aprobación del linezolid para su uso en el tratamiento de TB-XDR se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido el esquema por el lapso de dos años para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



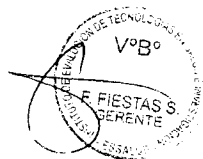
## VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el esquema antituberculoso conteniendo linezolid, el médico tratante debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva 002-IETSI-ESSALUD.

Se debe presentar un informe de la evolución clínica, radiológica y bacteriológica a los 8 meses de cumplido el tratamiento

### **Desenlaces clínicos a reportar por paciente:**

1. Sobrevida desde el inicio del tratamiento
2. Calidad de vida
3. Esquema antituberculoso utilizado en combinación con linezolid
4. Numero de tratamientos antituberculosos previos
5. Comorbilidades del paciente
6. Dosis diarias administradas de linezolid, especificando cambios en las dosis
7. Duración del tratamiento antituberculoso
8. Resultados al final del tratamiento: Curación, tratamiento completo, fracaso, abandono, muerte
9. Tiempo transcurrido hasta lograr conversión de cultivo de esputo
10. Reacciones adversas mayores y menores



## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis, Emergency update 2008. Geneva, WHO, 2008 (WHO/HTM/TB/2008.402)
2. World Health Organization. Global Tuberculosis Report Geneva: WHO, 2013
3. Sala situación de la tuberculosis multidrogo resistente 2011. Disponible en <http://190.223.45.115/newtb/Archivos/RecursoInformacion/20130419102741.pdf>
4. GPC de la OMS para el manejo programático de la tuberculosis resistente 2011. Disponible en [http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic\\_guidelines\\_for\\_mdrtb/en/](http://www.who.int/tb/challenges/mdr/programmatic_guidelines_for_mdrtb/en/)
5. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidance for national tuberculosis programs on the management of tuberculosis in children –2<sup>nd</sup> Ed.
6. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012 Apr; 16(4): 447-54.
7. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, et al. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2012 Dec;40(6):1430-42
8. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *Journal of Thoracic Disease.* 2015; 7(4): 603-615.
9. Lee M, Lee J, Carroll MW, Choi H, Min S, Song T, Via LE, Goldfeder LC, Kang E, Jin B, Park H, Kwak H, Kim H, Jeon HS, Jeong I, Joh JS, Chen RY, Olivier KN, Shaw PA, Follmann D, Song SD, Lee JK, Lee D, Kim CT, Dartois V, Park SK, Cho SN, Barry CE 3rd. Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 Oct 18; 367(16): 1508-18.
10. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, Wu M, Zen L, Sun H, Liu Y, Gu J, Lin F, Wang X, Zhang Z. Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J.* 2015 Jan; 45(1): 161-70
11. Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning 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
12. Bonilla, C. A., Crossa, A., Jave, H. O., Mitnick, C. D., Jamanca, R. B., Herrera. Management of Extensively Drug-Resistant Tuberculosis in Peru: Cure Is Possible. *PLoS ONE.* 2008, 3(8), e2957.



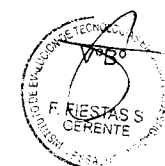
13. Pecho Silva Samuel. Tuberculosis Extensivamente-Resistente (TB XDR): primer caso peruano de tratamiento exitoso con Linezoli-Moxifloxacina –Tioridazina. Revista Médica Rebagliati. 2012; 4 (4): 22-27.
14. Alarcón Valentina. Estrategia Nacional de Prevención y Control de la Tuberculosis (ESNPCT). Situación actual de la gestión en el control de TB en el Perú: Análisis epidemiológico y operacional. Disponible en <http://www.tuberculosis.minsa.gob.pe/>
15. Abbate E, Vescovo M, Natiello M, Cufre M, García A, Gonzalez Montaner P et al. Successful alternative treatment of extensively drug-resistant tuberculosis in Argentina with a combination of linezolid, moxifloxacin and thioridazine. J Antimicrob Chemother. 2012; Feb; 67(2): 473-7.
16. Sharma SK, Mohan A. Multidrug-resistant tuberculosis: a menace that threatens to destabilize tuberculosis control. Chest 2006; 130:261–272
17. Seddon JA et al. Culture-confirmed multidrug-resistant tuberculosis in children: clinical features, treatment, and outcome. Clinical Infectious Disease, 2012, 54:157-166.



## IX. ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir linezolid 600 mg tableta o suspensión 100mg/5ml debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

<b>Diagnostico/ condición de salud</b>	<p>XDR-TB definida por prueba de sensibilidad resistentes a drogas de segunda línea (resistencia combinada a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y un aminoglicósido inyectable (amikacina o kanamicina) o capreomicina</p> <p>Niños &lt;15 años con prueba confirmatoria o ser contacto de un caso TB-XDR</p>
<b>Grupo etario</b>	<p>Todas las edades</p>
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente</b>	<p>10 meses</p> <p>La respuesta clínica a linezolid se evalúa a partir de los 6 meses, siendo el tiempo de espera para los resultados de los cultivos de esputo de dos meses como máximo (teniéndose los resultados a los 8 meses de iniciado el tratamiento por el paciente). Se estima dos meses de trámites administrativos adicionales para la solicitud de extensión de uso del medicamento.</p>
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente debe contar con evaluación de un especialista en salud mental que asegure que el paciente está bajo el manejo de condiciones que podrían afectar la adherencia al tratamiento</li> <li>- El paciente debe contar con una evaluación social con determinación de domicilio fijo que asegure la asistencia a los controles mensuales y visitas domiciliarias por enfermería o servicio social cada vez que se requiera.</li> <li>- Resultado de prueba de sensibilidad actual e historia de uso de medicamentos que permitan elaborar un esquema con tres medicamentos nuevos como mínimo incluyendo linezolid siendo dos de ellos bactericidas</li> <li>- Enfermedad crónica o infecciosa controlada y en tratamiento certificado por su médico especialista</li> <li>- Ausencia de enfermedad terminal que requiera trasplante de órgano y/o inmunosupresión para su sobrevivida</li> </ul>



<p><b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.</b></p>	<p>Pruebas para el cálculo de función hepática con Child-Pugh  Pruebas de sensibilidad a medicamentos  Prueba del VIH  Hemograma  Evaluaciones clínicas incluyendo la neurológica  Radiografías de tórax o tomografía axial computarizada</p>
--	---

