PERÚ | Ministerio de Salud | Viceministerio de Salud Pública | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 17-2021

LINEZOLID 600 mg/300 mL

EN PACIENTES CON INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS Y ENTEROCOCOS RESISTENTES A VANCOMICINA, O CON CONTRAINDICACIÓN DE USO DE VANCOMICINA

(Proceso de actualización del Petitorio Único de Medicamentos Esenciales - PNUME)

Lima, abril de 2021

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos - ***UFURM***

Ministerio de Salud (MINSA). Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

Carmen Teresa Ponce Fernandez
Directora General de la Direccion General de Medicamentos Insumos y Drogas DIGEMID

Maruja Crisante Núñez
Director Ejecutivo de la Direccion de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - DFAU

Jenner Iván Solis Ricra
Jefe de la Unidad Funcional de Uso Racional de Medicamentos –UFURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:

Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública (DGIESP), el Seguro Integral de Salud (SIS), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), del Ministerio de Defensa (MINDEF), del Ministerio del Interior (MININTER) y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID).

Equipo Técnico Facilitador:

Área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Fuente de financiación:

Direccion 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. Linezolid 600 mg/300 mL inyectable en pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o con contraindicación de uso de vancomicina. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Revisión rápida N° 17-2021. Lima, Perú. Abril de 2021.

Correspondencia:

Para enviar sus comentarios sobre esta evaluación, escriba a: eurm.digemid@minsa.gob.pe

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
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

I. ANTECEDENTES

El Seguro social (EsSalud) solicita la inclusión de Linezolid 600mg/300mL inyectable al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) en pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o con contraindicación de uso de vancomicina.

II. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	LINEZOLID 600 mg/300 mL Inyectable
Indicación específica:	Pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o con contraindicación de uso de vancomicina.
Institución que lo solicita:	EsSalud
Motivo de la solicitud	Alternativas al PNUME

III. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	LINEZOLID
Formulación propuesta para revisión	LINEZOLID 600 mg/300 mL Inyectable
Verificación de Registro Sanitario (RS):	Linezolid 600 mg/300 mL: 14 RS vigentes[1]
Alternativas de PNUME	Vancomicina 500 mg

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿Será linezolid 600 mg/300 mL inyectable más eficaz, efectivo y seguro que vancomicina, para el manejo de pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o en quienes su uso está contraindicado?

P	Pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o con contraindicación de uso de vancomicina
I	Linezolid 600 mg/300 mL
C	Vancomicina 500 mg
O	Eficacia/efectividad: respuesta clínica y microbiológica Seguridad: eventos adversos

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 Haynes[2] y se consideró los siguientes estudios:

- Sumarios y guías de práctica clínica.

[1] Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmaceúticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 13 Nov 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[2] Alper BS, Haynes RB. EBHC pyramid 5.0 for accessing preappraised evidence and guidance. Evid Based Med. 2016;21(4):123-5.

- 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, Uppsala Monitoring.

Fecha de búsqueda: la búsqueda sistemática se limitó a estudios publicados hasta abril de 2021.

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

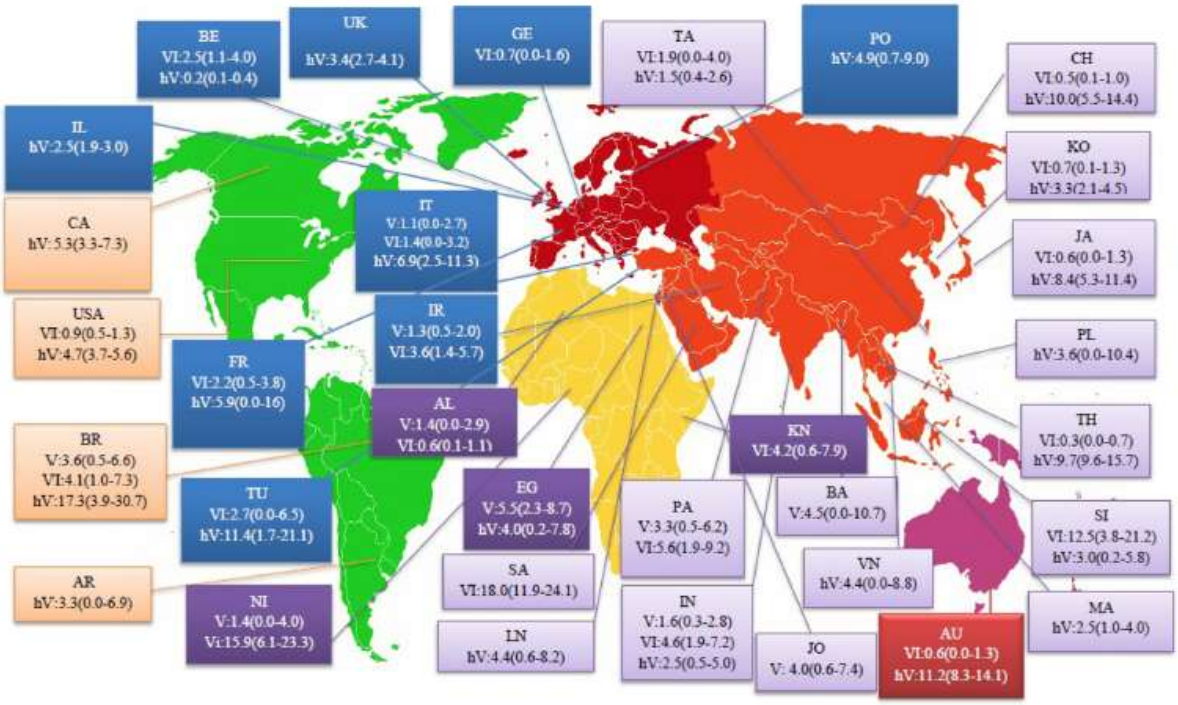
a. Epidemiología

De acuerdo con el Reporte de magnitud y tendencias de la resistencia a los antimicrobianos en América Latina, cuyos datos fueron recolectados en 15 países incluyendo Perú, entre 2014 y 2016, por la Red Latinoamericana de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos (ReLAVRA), que es coordinada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS); en el 2016, 15 países reportaron resultados de susceptibilidad antimicrobiana de 36828 aislamientos de *Staphylococcus aureus* nosocomiales, de los cuales el 44% se identificaron como aislados de MRSA. Más de la mitad (n=8) de países reportaron porcentajes de MRSA superiores al 50% (entre ellos Perú), tres países (Bolivia, Ecuador y Paraguay) mostraron aumentos significativos en los porcentajes de MRSA entre 2014 y 2016, mientras que cinco países (Argentina, Brasil, Colombia, Guatemala y Panamá) exhibieron tendencias decrecientes durante ese período (Figura 1). [3]

Figura 1. *Staphylococcus aureus:* porcentaje de cepas no susceptibles a oxacilina o cefoxitina entre 2014 y 2016

[3] ReLAVRA, Pan American Health Organization. Magnitude and Trends of Antimicrobial Resistance in Latin America. ReLAVRA 2014, 2015, 2016. Summary Report. PAHO/CDE/AR/20-0031. 2020. Disponible en: https://www.paho.org/en/documents/magnitude-and-trends-antimicrobial-resistance-latin-america-relavra-2014-2015-2016.

En un estudio se reportó que la prevalencia general de *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (VRSA), *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina (VISA) y VISA heterogénea (hVISA) antes de 2010 fue de 1,2%, 1,2% y 4%, respectivamente, mientras que su prevalencia después de este año alcanzó el 2,4%, 4,3% y 5,3%. Los resultados de este estudio mostraron que la frecuencia de VRSA, VISA y hVISA después de 2010 representa un aumento de 2.0, 3.6 y 1.3 veces con respecto a años anteriores. En un análisis de subgrupos de diferentes orígenes de cepas, la frecuencia más alta de VRSA (3,6%) y hVISA (5,2%) se encontró en los EE. UU., Mientras que VISA (2,1%) fue más prevalente en Asia. En la Figura 2 se puede observar la distribución de aislados de VRSA, VISA y hVISA entre diferentes países. [4]



CA: Canada, USA: United States of America, BR: Brazil, AR: Argentina, UK: United Kingdom, BE: Belgium, GE: Germany, PO: Poland, IT: Italy, FR: France, TU: Turkey, IL: Ireland, IR: Iran, IN: India, TA: Taiwan, TH: Thailand, PL: Philippines, MA: Malaysia, VN: Vietnam, CH: China, KO: Korea, JA: Japan, BA: Bangladesh, SI: Singapore, PA: Pakistan, LN: Lebanon, SA: Saudi-Arabia, JO: Jordan, EG: Egypt, NI: Nigeria, AL: Algeria, KN: Kenya, AU: Australia.

Figura 2. Distribución de aislados de VRSA, VISA y hVISA entre diferentes países según el metanálisis de artículos originales publicados.

En un estudio en el que se evaluó el impacto clínico de la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* (BSA) en América Latina, mostró que la distribución de aislamientos de MRSA era mayor con respecto a MSSA en Brazil, Guatemala, Perú y Venezuela (Figura 3), y el lugar de adquisición de la BSA fue intrahospitalaria (Figura 4). Sin embargo, no se encontró resistencia o heterorresistencia a la vancomicina entre las cepas de MRSA.[5]

[4] Shariati A, Dadashi M, Moghadam MT, van Belkum A, Yaslianifard S, Darban-Sarokhalil D. Global prevalence and distribution of vancomycin resistant, vancomycin intermediate and heterogeneously vancomycin intermediate Staphylococcus aureus clinical isolates: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020 Jul 29;10(1):12689.
[5] Seas C, Garcia C, Salles MJ, Labarca J, Luna C, Alvarez-Moreno C, Mejía-Villatoro C, Zurita J, Guzmán-Blanco M, Rodríguez-Noriega E, Reyes J, Arias CA, Carcamo C, Gotuzzo E; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Staphylococcus aureus bloodstream infections in Latin America: results of a multinational prospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2018 Jan 1;73(1):212-222.

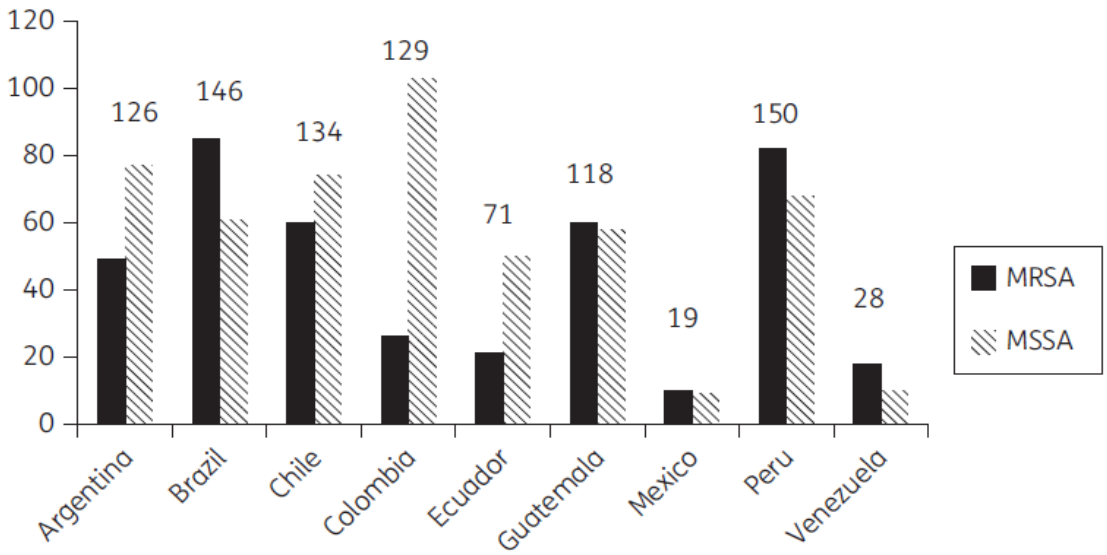


Figura 3. Distribución de aislados de *S. aureus* asociado a infección de torrente sanguíneo por país. *El número total de aislamientos se muestra encima de cada par de barras*.

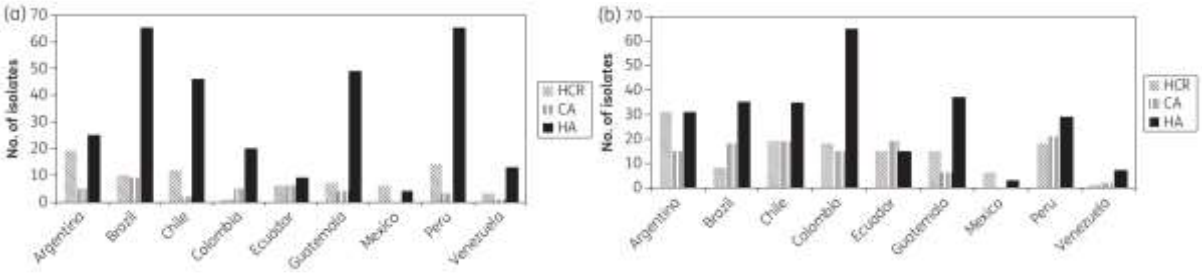


Figura 4. Lugar de adquisición de infección de torrente sanguíneo asociado a *S. aureus* por país. (a) MRSA y (b) MSSA. *HCR: asociado a la asistencia sanitaria; CA: asociada a la comunidad; HA, asociada al hospital.*

En Perú, no se identificó un estudio epidemiológico a nivel nacional en el que se cuantifique la resistencia de bacterias grampositivas a vancomicina u otros antibióticos. Sin embargo, se identificó un estudio en el que se evaluó los registros de los pacientes con cultivo positivo a MRSA y VRE en la unidad de cuidados intensivos e intermedios, provenientes del laboratorio de microbiología del Hospital Nacional Hipólito Unanue, desde el 2006 al 2014; de los cuales se identificaron 1037 aislamientos de MRSA y 76 de VRE (Tabla 1). El promedio de edad de los pacientes fue 46.5 ± 17.3 años.

Tabla 1. Colonización simultanea de MRSA y del VRE en una unidad de cuidados intensivos e intermedios.

Aislamientos	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
MRSA	59	41	98	94	93	136	177	174	165
VRE	1	2	2	5	13	8	16	15	14
Colonización de MRSA y VRE	0	1	0	0	2	0	1	2	2

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
VRE: *Enterococcus* resistente a vancomicina

b. Características generales

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de patógenos de prioridad mundial y los clasificó como bacterias resistentes a antibióticos críticas, altas y medias que necesitan con urgencia investigación y desarrollo de nuevos tratamientos. Entre estos patógenos, las bacterias grampositivas pueden causar infecciones graves y se consideran una preocupación importante y un problema de atención médica, especialmente las bacterias multirresistentes (MDR) como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VRE) y neumonía por *Streptococcus* resistente a β-lactamasas. [6]

La resistencia a meticilina en *S. aureus* (cepas de SARM [*S. aureus* resistente a meticilina]) se debe a la síntesis de una proteína de unión a la penicilina modificada (PBP-2a), que presenta baja afinidad por los antibióticos betalactámicos y está codificada por el gen mecA, integrado en el cassete cromosómico SCCmec. Estas cepas son resistentes a prácticamente todos los betalactámicos, con excepción de las cefalosporinas de quinta generación (ceftarolina y ceftobiprole). Se han descrito cepas de *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina denominadas en VISA (*vancomycin intermediate S. aureus*) y con alto nivel de resistencia a la vancomicina (VRSA, *vancomycin resistant S. aureus*). Estas últimas se deben a la adquisición del transposón Tn1546 de enterococos, en el cual se localiza el gen vanA. [7]

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR

FARMACOCINÉTICA:

Linezolid se administra por vía oral o intravenosa a una dosis de 600 mg dos veces al día. Con esta pauta de administración, se alcanza un área bajo la curva concentración plasmática-tiempo sobre la concentración mínima inhibitoria (AUC/MIC) de 50:100, que generalmente se asocia con efectividad clínica en el tratamiento de pacientes con infecciones por bacterias susceptibles. Específicamente, habiendo logrado este objetivo farmacodinámico, linezolid 600 mg dos veces al día en humanos sería eficaz contra organismos con CIM de hasta 2 a 4 µg/ml. Linezolid exhibe una buena penetración en pulmones, piel, músculos, líquido cefalorraquídeo y huesos. El fármaco tiene un volumen de distribución en estado estacionario (Vss) de aproximadamente 40 a 50 L y su unión a proteínas plasmáticas es ~31% (que es independiente de la concentración). El linezolid se metaboliza principalmente por oxidación del anillo de morfolina, lo que da lugar a la formación de 2 metabolitos inactivos (ácido aminoetoxiacético, hidroxietilglicina); el sistema enzimático del citocromo P450 no parece estar involucrado en el metabolismo del fármaco. El aclaramiento total (CL) y el aclaramiento renal (CLR) de linezolid fueron de 7,2 y 3 L/h (120 y 50 mL/min), respectivamente, después de la administración oral o intravenosa. La vida media de eliminación (t1⁄2) fue de 4.5 a 5.5 horas. Se elimina a través de los riñones (~30% de la dosis total como fármaco original, ~50% de la dosis total como metabolitos); se pueden acumular dos metabolitos de linezolid en pacientes con insuficiencia renal grave; y en heces (~ 9% de la dosis total como metabolitos). [8, 9, 10]

[6] Karaman R, Jubeh B, Breijyeh Z. Resistance of Gram-Positive Bacteria to Current Antibacterial Agents and Overcoming Approaches. Molecules. 2020;25(12):2888.
[7] Lozano C, Torres C. Actualización en la resistencia antibiótica en Gram positivos [Update on antibiotic resistance in Gram-positive bacteria]. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2017 Jan;35 Suppl 1:2-8.
[8] Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs. 2001;61(4):525-51.
[9] Lexicomp. Linezolid: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 29 Abr 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

MECANISMOS DE ACCIÓN

Las oxazolidinonas actúan mediante la inhibición de la fase de inicio de la síntesis de proteínas bacterianas. El linezolid inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ARN ribosómico 23S bacteriano de la subunidad 50S. Esto evita la formación de un complejo de iniciación funcional 70S que es esencial para el proceso de traducción bacteriana. Linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos. [11, 12]

VII. TRATAMIENTO

a. SUMARIOS

DYNAMED

Infección por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE)[13]

En lo que respecta al tratamiento:

- La ampicilina es la terapia de primera línea para los aislamientos que son susceptibles.
- El patrón de resistencia tiende a variar con las especies de enterococos.
  - *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina a menudo es resistente a betalactámicos y aminoglucósidos
  - *Enterococcus faecalis* puede conservar susceptibilidad a los betalactámicos y aminoglucósidos
- Para las cepas no sensibles a la ampicilina, la selección de antibióticos varía con la susceptibilidad del aislado, el sitio y la gravedad de la infección
  - Infecciones del tracto urinario
  - Bacteriemia
  - Endocarditis
  - Meningitis
  - Infecciones intraabdominales
- Las opciones generales incluyen:
  - Linezolid
    - Puede estar asociado con una reducción de la mortalidad en pacientes con bacteriemia por VRE en comparación con la daptomicina *(Nivel DynaMed 2)*
    - Es preferido para endocarditis por *E. faecium* y meningitis (excelente penetración del sistema nervioso central [SNC])
  - Daptomicina
    - Aparición de resistencia durante el curso de tratamiento en infecciones graves
    - La penetración en el SNC es deficiente y el agente tensioactivo en el pulmón inactiva el fármaco
  - Para infecciones del tracto urinario inferior, se prefieren las opciones orales como: nitrofurantoína o doxiciclina, a linezolid o daptomicina para cepas susceptibles
- Las opciones de antibióticos adicionales para las infecciones por VRE incluyen
  - Tigeciclina

[10] Falagas ME, Vardakas KZ. Benefit-risk assessment of linezolid for serious gram-positive bacterial infections. Drug Saf. 2008;31(9):753-68.
[11] Perry CM, Jarvis B. Linezolid: a review of its use in the management of serious gram-positive infections. Drugs. 2001;61(4):525-51.
[12] Lexicomp. Linezolid: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 29 Abr 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search
[13] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T193562, Vancomycin-resistant Enterococci (VRE) Infection; [actualizado 30 Nov 2018, citado 29 Abr 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T193562

- Quinupristina/dalfopristina (solo *E. faecium*)

Fármacos

En cuanto al manejo basado en el uso de linezolid, se incluye la siguiente evidencia:

- Linezolid
  - Antibiótico perteneciente al grupo oxazolidinona
  - Aprobado por la FDA para infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina
  - Actividad
    - Activo contra bacterias grampositivas
    - Bacteriostático
    - Inhibe la traducción de ARN
  - Alta biodisponibilidad oral
  - Linezolid ha demostrado tener una buena penetración en líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral
  - Dosificacion
    - Niños de 7 días a 11 años: 10 mg/kg por vía oral o intravenosa cada 8 horas durante 14 a 28 días
    - Adolescentes ≥ 12 años: 600 mg por vía oral o intravenosa cada 12 horas durante 14 a 28 días
    - Adultos: 600 mg por vía oral o intravenosa cada 12 horas durante 14 a 28 días
  - Seguridad / tolerabilidad
    - Trombocitopenia asociada con cursos prolongados
    - Anemia
    - Neuropatía periférica (raro)
    - Acidosis láctica (rara)
    - Síndrome serotoninérgico notificado con el uso simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
  - La resistencia enterocócica a linezolid es rara, pero reportada

Infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)[14]

En lo que respecta al tratamiento, este varía según la manifestación clínica, pero los principios generales incluyen: la administración inmediata de antibióticos apropiados y el control de la fuente, como el drenaje de abscesos o la extracción de cualquier dispositivo permanente cuando sea posible.

- La vancomicina se prefiere generalmente para infecciones graves, la daptomicina también se puede utilizar en infecciones graves no pulmonares.
- Trimetoprim/sulfametoxazol (cotrimoxazol) y doxiciclina son opciones para infecciones leves adquiridas en la comunidad
- Las alternativas con actividad potencial contra MRSA incluyen clindamicina, linezolid, daptomicina, oritavancina, telavancina, dalbavancina, omadaciclina, ceftarolina, delafloxacina, tedizolid y tigeciclina
  - Recomendaciones de la Infectious Diseases Society of America (IDSA) para el tratamiento de las infecciones por MRSA en adultos y niños
  - La elección de la terapia empírica debe guiarse por el conocimiento de los patrones de resistencia locales.
  - Desbridamiento quirúrgico recomendado para fascitis necrotizante, osteomielitis, artritis séptica, infección osteoarticular relacionada con el dispositivo *(IDSA Grado A-II)*

[14] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T189788, Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA); [actualizado 30 Nov 2018, citado 29 Abr 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~ T189788

Fármacos

En cuanto al manejo basado en el uso de linezolid, se incluye la siguiente evidencia:

- Linezolid
  - Oxazolidinona sintética que inhibe la síntesis de proteínas en el ribosoma 50s
  - Aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos (SSTI) y neumonía nosocomial asociadas con MRSA en adultos y niños
  - Actividad *in vitro* frente a *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA) y *S. aureus* resistente a vancomicina (VRSA)
  - Biodisponibilidad oral del 100% (solo la presentación oral puede usarse para pacientes ambulatorios y terapia escalonada), la terapia parenteral solo debe administrarse si no puede tomar medicación oral o hay problemas con la absorción gastrointestinal
  - La resistencia es rara, pero se ha reportado
  - Efectos adversos
    - Los efectos adversos comunes incluyen: dolor de cabeza, náuseas, diarrea y pruebas de función hepática anormales.
    - Se ha reportado mielosupresión, que incluye trombocitopenia, anemia, leucopenia y pancitopenia, típicamente con regímenes ≥2 semanas.
    - También pueden ocurrir neuropatía periférica, neuropatía óptica, acidosis láctica y síndrome serotoninérgico, típicamente con regímenes ≥4 semanas
  - Uso a largo plazo asociado con toxicidad hematológica (trombocitopenia más común que anemia y neutropenia), neuropatía óptica y periférica y acidosis láctica

Bacteremia por *Staphylococcus aureus*[15]

En lo que respecta a los regímenes de rescate y fracaso del tratamiento con vancomicina/bacteriemia persistente, se señala lo siguiente:

- La bacteriemia persistente se reporta en aproximadamente el 17% de los pacientes con bacteriemia por MRSA
- No hay una definición establecida, pero si la bacteriemia continúa al día 7 de terapia generalmente se considera persistente.
- Para pacientes con bacteriemia persistente, considerar:
  - Búsqueda de la fuente y eliminación del foco de infección
  - Agente alternativo (preferido) o adición de un agente adyuvante
  - Evaluar las concentraciones valle de vancomicina del paciente, si este agente se utilizó.
- La guia IDSA 2011 en el tratamiento de las infecciones por *S. aureus* resistentes a la meticilina, recomienda:
  - Búsqueda exhaustiva y eliminación, drenaje y/o desbridamiento de cualquier foco de infección *(IDSA, Grado A-III)*
  - Si la cepa infectante es susceptible a la daptomicina, administrar *(IDSA, Grado B-III)*
    - Daptomicina 10 mg/kg/día IV, más
    - Una de las siguientes alternativas:
      - Gentamicina 1 mg/kg IV cada 8 horas
      - Rifampicina 600 mg por vía oral o IV una vez al día, o 300-450 mg por vía oral o IV dos veces al día.
      - Linezolid 600 mg por vía oral o IV dos veces al día
      - Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) 5 mg/kg IV dos veces al día
      - Antibiótico beta-lactámico

[15] DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T905775, Staphylococcus aureus Bacteremia [actualizado 30 Nov 2018, citado 12 May 2021]. Disponible en: https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T905775

- Si la cepa infectante tiene una susceptibilidad reducida a la vancomicina y a la daptomicina, considerar una o más de las siguientes alternativas *(IDSA, Grado C-III)*
  - Linezolid 600 mg por vía oral o IV dos veces al día
  - Telavancina 10 mg/kg/dosis IV una vez al día
  - Quinupristina/Dalfopristina 7,5 mg/kg/dosis IV cada 8 horas
  - Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol) 5 mg/kg/dosis IV dos veces al día.

La terapia de rescate basada en linezolid puede ser más eficaz que la terapia basada en vancomicina para la erradicación de la bacteriemia persistente por MRSA. *(DynaMed, nivel 2)*
Detalles:
- Basado en un estudio de cohorte retrospectivo
- 35 pacientes con bacteriemia por MRSA persistente durante ≥7 días consecutivos a pesar de la administración de antibióticos apropiados durante ≥5 días fueron tratados con un régimen de rescate y evaluados
- El rescate definido como exitoso fue si, no se requirieron más cambios en el régimen y no ocurrió mortalidad relacionada con *S. aureus*
- El éxito de los regímenes de rescate:
  - 0% de éxito en 12 intentos con vancomicina más aminoglucósido
  - 0% de éxito en 6 intentos con vancomicina más rifampicina
  - 0% de éxito en 2 intentos con vancomicina, aminoglucósidos y rifampicina
  - 100% de éxito en 7 intentos con linezolid solo
  - 78% de éxito en 9 intentos con linezolid más carbapenem
- La mortalidad relacionada con *S. aureus* en el 53% de los pacientes tratados con vancomicina frente al 13% con regímenes de rescate basados en linezolid (p=0,03)
- Se observó trombocitopenia en el 58% de los 12 pacientes evaluables tratados con linezolid

Referencia: *Clin Infect Dis 2009;49(3):395*

Comentario de DynaMed: *Una parte de los pacientes del grupo de vancomicina no presentaban niveles valle terapéuticos, lo que puede haber contribuido al fracaso del tratamiento.*

BESTPRACTICE

En esta plataforma, como parte del manejo de infecciones agudas asociadas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) se plantea lo siguiente:

Enfoque de tratamiento[16]

Las infecciones de piel y tejidos blandos (SSTI) asociadas con la comunidad por MRSA generalmente se pueden tratar en el entorno ambulatorio con antibióticos orales. Los abscesos deben drenarse. Es necesario un seguimiento estrecho para confirmar la mejora. Las infecciones más graves pueden requerir hospitalización. Las infecciones complicadas, como endocarditis, infecciones articulares, neumonía y bacteriemia, requieren hospitalización y antibióticos intravenosos. La incisión y el drenaje simultáneos del absceso es una parte fundamental del tratamiento, que puede ser curativo. Siempre que sea posible, se deben enviar cultivos apropiados para su identificación y susceptibilidad antes de comenzar con los antibióticos. El algoritmo de tratamiento se incluye en la *Tabla 2*:

[16] BMJ BestPractice [Internet]. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA); [citado 10 May 2021]. Disponible en: https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/910/management-approach

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento de la infección aguda

Tipo	Descripción	Principales observaciones
Infección complicada de piel y tejidos blandos: asociada a la comunidad; e infección de piel y tejidos blandos: asociada a la atención de salud.	**Primera línea:** • Desbridamiento que incluye incisión y drenaje del absceso. **+ Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día* Opciones secundarias • *Daptomicina: 4 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Linezolid: 600 mg IV c/12 horas; O* • *Fosfato de tedizolid: 200 mg IV c/24 horas por 6 días; O* • *Tigeciclina: 100 mg IV como dosis única, seguidos de 50 mg c/12 horas; O* • *Telavancina: 10 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Dalbavancina: 1500 mg IV como dosis única; o 1000 mg como dosis única seguida de 500 mg una semana después; O* • *Oritavancina: 1200 mg IV como dosis única; O* • *Ceftarolina: 600 mg IV c/12 horas por 5 a 14 días; O* • *Omadaciclina: 200 mg IV una vez (o 100 mg c/12 horas) como dosis de carga el día 1, seguida de 100 mg c/24 horas; O* • *Delafloxacina: 300 mg IV c/12 horas por 5-14 días* Opciones terciarias • *Quinupristina/Dalfopristina: 7,5 mg/kg IV c/12 horas*	• Los antibióticos intravenosos deben iniciarse en pacientes inestables que muestren signos de infección sistémica o sepsis: por ejemplo, hipotensión, taquicardia, insuficiencia renal, compromiso pulmonar, evidencia de shock y delirio. • La vancomicina generalmente se recomienda como tratamiento de primera línea. Los niveles séricos de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • Las alternativas incluyen daptomicina, linezolid, tigeciclina, telavancina, dalbavancina, tedizolid, oritavancina, ceftarolina, omadaciclina y delafloxacina. Estas alternativas solo deben usarse en consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. • Si se usa linezolid y el tratamiento dura más de 10 a 14 días, se debe controlar el hemograma completo semanalmente porque el linezolid puede causar mielosupresión. • Curso de tratamiento: generalmente de 7 a 14 días (excepto dalbavancina y oritavancina que son de dosis única, tedizolid que es de 6 días y, ceftarolina y delafloxacina que son de 5 a 14 días).
Bacteremia	**Primera línea: Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día* Opciones secundarias • *Daptomicina: 4 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Linezolid: 600 mg IV c/12*	• La bacteriemia suele ir acompañada de signos y síntomas de sepsis. La definición de sepsis se cumple por la presencia concurrente de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y bacteriemia demostrada por cultivo. • La vancomicina generalmente se recomienda como tratamiento de primera línea. Los niveles séricos

	horas; Opciones terciarias *Quinupristina/Dalfopristina: 7,5 mg/kg IV c/12 horas* **+ Remover la fuente potencial de infección.**	de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • El curso de tratamiento es de al menos 2 semanas en casos de bacteriemia no complicada. Si hay bacteriemia complicada, se recomiendan 4-6 semanas de tratamiento.
Neumonía	**Primera línea: Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; O* • *Linezolid: 600 mg IV c/12 horas*	• La vancomicina generalmente se recomienda como tratamiento de primera línea. Un estudio controlado aleatorio sugirió que la linezolid podría ser más eficaz que la vancomicina para el tratamiento de la neumonía por MRSA, aunque la mortalidad a 60 días fue similar para ambos grupos. • Los niveles séricos de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • Si se usa linezolid y el tratamiento dura más de 10 a 14 días, se debe controlar el hemograma completo semanalmente porque el linezolid puede causar mielosupresión. • Curso de tratamiento: hasta 3 semanas.
Absceso visceral	**Primera línea:** • Incisión y drenaje. **+ Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día* Opciones secundarias • *Daptomicina: 4 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Linezolid: 600 mg IV c/12 horas; O* • *Tigeciclina: 100 mg IV como dosis única, seguidos de 50 mg c/12 horas* Opciones terciarias • *Quinupristina/Dalfopristina: 7,5 mg/kg IV c/12 horas*	• Los antibióticos se administran cuando el paciente presenta signos de infección sistémica o comorbilidades subyacentes, o a criterio del médico tratante. • La vancomicina generalmente se recomienda como tratamiento de primera línea. Los niveles séricos de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • Si se usa linezolid y el tratamiento dura más de 10 a 14 días, se debe controlar el hemograma completo semanalmente porque el linezolid puede causar mielosupresión. • Duración del tratamiento: de 7 a 14 días.
Endocarditis (sobre válvula nativa)	**Primera línea: Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día* Opciones secundarias	• La vancomicina generalmente se recomienda como tratamiento de primera línea. • Los niveles séricos de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • Linezolid no se recomienda de

	• *Daptomicina: 4 mg/kg IV c/24 horas;* **Adyuvante:** • Reparación o reemplazo de la válvula.	forma rutinaria para la endocarditis. Si se usa, debe consultarse con un subespecialista en enfermedades infecciosas. • Curso de tratamiento: 4 a 6 semanas.
Endocarditis (sobre válvula protésica)	**Primera línea: Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; Y* • *Gentamicina: 1 mg/kg IV c/8 horas por 14 días; Y* • *Rifampicina: 300 mg VO c/8 horas por 6 semanas* **Adyuvante:** Reparación o reemplazo de la válvula.	• La vancomicina y la gentamicina intravenosa más rifampicina oral se utilizan en combinación para la endocarditis de válvula protésica. • Los niveles séricos de vancomicina y gentamicina deben controlarse durante todo el tratamiento. Tanto la vancomicina como la gentamicina pueden causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. • Linezolid no se recomienda de forma rutinaria para la endocarditis. Si se usa, debe consultarse con un subespecialista en enfermedades infecciosas.
Artritis séptica (de articulación nativa)	**Primera línea: Antibióticos intravenosos ± rifampicina oral:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; O* • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* Opciones secundarias • *Ciprofloxacino: 400 mg IV c/12 horas, 750 mg VO c/12 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* • *Levofloxacino: 750 mg IV/VO c/12 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* Opciones terciarias • *Daptomicina: 6 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Daptomicina: 6 mg/kg IV c/24 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* **+ Drenaje quirúrgico**	• La rifampicina siempre debe usarse en combinación y nunca sola. • Deben controlarse los niveles séricos de vancomicina. • Curso de tratamiento: 6 semanas.
Artritis séptica (de articulación protésica)	**Primera línea: Antibióticos intravenosos ± rifampicina oral:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; O*	• La eficacia de la terapia médica no está clara, ya que no hay ensayos aleatorizados. • El uso de antibióticos puede ser supresor o curativo.

	• *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* Opciones secundarias • *Ciprofloxacino: 400 mg IV c/12 horas, 750 mg VO c/12 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* • *Levofloxacino: 750 mg IV/VO c/12 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* Opciones terciarias • *Daptomicina: 6 mg/kg IV c/24 horas; O* • *Daptomicina: 6 mg/kg IV c/24 horas; Y Rifampicina: 300 mg VO c/12 horas* **+ Drenaje quirúrgico** **Adyuvante:** Reemplazo de la articulación.	• Se debe considerar la extracción de la prótesis para la erradicación de MRSA. • La rifampicina siempre debe usarse en combinación y nunca sola. • Deben controlarse los niveles séricos de vancomicina. • Curso de tratamiento: 6 semanas.
Infección de tracto urinario (ITU)	**Primera línea: Antibióticos intravenosos:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día;* Opciones secundarias • *Linezolid: 600 mg IV c/12 horas*	• En situaciones en las que los pacientes tienen evidencia de sepsis o son hospitalizados, el tratamiento generalmente comienza con vancomicina. Se pueden usar antibióticos alternativos dependiendo de las sensibilidades obtenidas de los cultivos. • La vancomicina se usa en primera línea. Los niveles séricos de vancomicina deben controlarse durante todo el tratamiento. • Curso de tratamiento: 7 o 14 días.
Osteomielitis	**Primera línea: Antibióticos intravenosos ± desbridamiento superficial/quirúrgico:** Opciones primarias: • *Vancomicina: 15 mg/kg IV c/12 horas, máximo 2 g/día por 6 semanas* Opciones secundarias • *Daptomicina: 4 mg/kg IV c/24 horas por 6 semanas;*	• El tratamiento incluye antibioticoterapia dirigida por cultivo y desbridamiento superficial o quirúrgico. Si se requiere tratamiento inmediato antes del desbridamiento y los cultivos, se pueden iniciar antibióticos empíricos de amplio espectro y modificar el régimen cuando se conozcan los resultados de los cultivos y las pruebas de sensibilidad. Si se ha iniciado un régimen empírico, debe suspenderse durante 3 días antes de la recolección de muestras para cultivos.

UPTODATE

Bacteremia por Staphylococcus aureus con susceptibilidad reducida a la vancomicina[17]

El régimen óptimo para el tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* con resistencia intermedia (VISA) o *S. aureus* resistente a la vancomicina (VRSA) es incierto.

La monoterapia es razonable para los pacientes con bacteriemia en los que existe un control de la fuente y una ausencia comprobada de una infección profundamente arraigada. La terapia combinada está justificada para pacientes con bacteriemia e infección profunda concomitante, para minimizar la probabilidad de aparición de resistencias durante la terapia. Se ha observado que el tratamiento de infecciones graves por VISA con daptomicina en monoterapia puede aumentar el riesgo de aparición de resistencias durante la terapia.

- Los posibles regímenes de combinación incluyen (según las pruebas de susceptibilidad):
  - Daptomicina más ceftarolina u otros betalactámicos
  - Vancomicina más ceftarolina u otros betalactámicos
  - Daptomicina más trimetoprim/sulfametoxazol
  - Ceftarolina más trimetoprim/sulfametoxazol

  Según los datos disponibles, se recomienda la terapia combinada con daptomicina (dosificada de 8 a 10 mg/kg en lugar de 6 mg/kg por vía intravenosa al día) y ceftarolina. Este enfoque se basa en una pequeña serie de casos que incluyó a 26 pacientes cuyos aislados de MRSA tenían una susceptibilidad disminuida a la daptomicina; después de una bacteriemia persistente durante una mediana de 10 días con la terapia antimicrobiana anterior, la mediana del tiempo hasta la eliminación de la bacteriemia fue de dos días.
  Otro reporte observó una mayor actividad bactericida in vitro con la terapia de combinación que emplea daptomicina y ceftarolina. El uso de este régimen puede estar limitado por el costo.

- Los posibles regímenes de monoterapia incluyen telavancina, ceftarolina y linezolid.
  - La monoterapia con telavancina puede resultar eficaz para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA (hasta ahora, los datos disponibles reflejan en gran medida el estudio de la neumonía); en un ensayo de fase II de telavancina para el tratamiento de la bacteriemia que incluyó a 17 pacientes, las tasas de curación fueron comparables para la telavancina y la terapia estándar (88 frente al 89%). La dalbavancina y la oritavancina son lipoglucopéptidos de acción prolongada; los datos sobre estos agentes para el tratamiento de la bacteriemia por MRSA son limitados.
  - Hay datos sobre la monoterapia con ceftarolina para las infecciones invasivas por MRSA, pero no en infecciones por VISA o VRSA.
  - Linezolid y tedizolid son bacteriostáticos (la vancomicina, daptomicina, ceftarolina y telavancina son bactericidas) y la toxicidad limita su uso prolongado.

- El uso de quinupristina-dalfopristina, tigeciclina o fluoroquinolonas no tiene ninguna función para el tratamiento de la bacteriemia por *S. aureus*.

[17] Lowy FD. Staphylococcus aureus bacteremia with reduced susceptibility to vancomycin [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 28 abr 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/staphylococcus-aureus-bacteremia-with-reduced-susceptibility-to-vancomycin

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

MATLAY (ESTADOS UNIDOS, 2019)[18]

En la guía *"Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia: An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America"*, en base a la pregunta clínica en el ámbito hospitalario, **¿los adultos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y factores de riesgo de MRSA o *P. aeruginosa* deben ser tratados con antibióticos de espectro extendido en lugar de los regímenes estándar de NAC?,** se plantea la siguiente recomendación:

- Recomendamos abandonar el uso de la categorización previa de neumonía asociada a la atención médica (HCAP) para guiar la selección de una cobertura antibiótica extendida en adultos con NAC ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).***
- Recomendamos que los médicos solo cubran empíricamente para *MRSA* o *P. aeruginosa* en adultos con NAC si existen factores de riesgo validados localmente para cualquiera de estos patógenos ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).*** Las opciones de tratamiento empírico para MRSA incluyen: vancomicina (15 mg/kg c/12 h, ajuste según los niveles) o linezolid (600 mg c/12 h). Las opciones de tratamiento empírico para *P. aeruginosa* incluyen: piperacilina/tazobactam (4,5 g cada 6 h), cefepima (2 g c/8 h), ceftazidima (2 g c/8 h), aztreonam (2 g c/8 h), meropenem (1 g c/8 h) o imipenem (500 mg c/6 h).
- Si los médicos están cubriendo empíricamente *MRSA* o *P. aeruginosa* en adultos con NAC sobre la base de factores de riesgo publicados, pero no tienen datos etiológicos locales, recomendamos continuar la cobertura empírica mientras se obtienen datos de cultivo para establecer si estos patógenos están presentes para justificar el tratamiento continuo para estos patógenos después de los primeros días de tratamiento empírico ***(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad)***.

NICE (INGLATERRA, 2019)[19]

En la guía *"Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing"*, publicada por la *National institute for health and care excellence (NICE),* en lo que respecta a la elección de antibióticos en base a su eficacia, en neumonía adquirida en la comunidad de gravedad moderada a alta en adultos, establece que:

- No hubo diferencias en la efectividad clínica de la siguiente comparación de antibióticos (la duración del curso varió, pero generalmente fue de 7 a 14 días) en adultos con neumonía adquirida en la comunidad de baja gravedad: ceftobiprole comparado con ceftriaxone más linezolid (en infección sospechosa por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

[18] Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, Cooley LA, Dean NC, Fine MJ, Flanders SA, Griffin MR, Metersky ML, Musher DM, Restrepo MI, Whitney CG. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Am J Respir Crit Care Med. 2019 Oct 1;200(7):e45-e67.
[19] National institute for health and care excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG138]. Publicado: 16 SeT 2019.

WIERSINGA (HOLANDA, 2019)[20]

En la guía *"Management of community-acquired pneumonia in adults: 2016 guideline update from the Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) and Dutch Association of Chest Physicians (NVALT)"*, no se menciona a linezolid o alguna oxazolidinone como opción de tratamiento en neumonía adquirida en la comunidad.

KALIL (ESTADOS UNIDOS, 2016)[21]

En la guía *"Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society"*, en lo que respecta al manejo de la neumonía adquirida en un hospital o intrahospitalaria (NIH) y asociada a ventilador (NAV), linezolid se recomienda como opción de tratamiento en:

¿Qué antibióticos se recomiendan para el tratamiento empírico de la NAV con sospecha clínica?

- Si está indicada una cobertura empírica para MRSA, se recomienda vancomicina o linezolid ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada).***

¿Qué antibióticos se recomiendan para el tratamiento empírico de la sospecha clínica de NIH (no NAV)?

- Para los pacientes tratados empíricamente por NIH, se recomienda prescribir un antibiótico con actividad contra *S. aureus* ***(Recomendación fuerte, evidencia de muy baja calidad)***.
  - Para los pacientes con NIH que requieren cobertura empírica para MRSA, se recomienda vancomicina o linezolid en lugar de un antibiótico alternativo ***(Recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).***

¿Qué antibióticos deben usarse para el tratamiento de NIH/NAV por MRSA?

- Se recomienda que la NIH/NAV por MRSA se trate con vancomicina o linezolid en lugar de otros antibióticos o combinaciones de antibióticos ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada)***.
  Observaciones: *La elección entre vancomicina y linezolid puede basarse en factores específicos del paciente, como el recuento de células sanguíneas, las prescripciones simultáneas de inhibidores de la recaptación de serotonina, la función renal y el costo.*

NICE (INGLATERRA, 2019)[22]

En la guía *"Pneumonia (hospital-acquired): antimicrobial prescribing"*, publicada por la *National institute for health and care excellence (NICE),* en lo que respecta a la elección de antibióticos en neumonía intrahospitalaria, se establece que:

[20] National institute for health and care excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG138]. Publicado: 16 SeT 2019.
[21] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, Napolitano LM, O'Grady NP, Bartlett JG, Carratalà J, El Solh AA, Ewig S, Fey PD, File TM Jr, Restrepo MI, Roberts JA, Waterer GW, Cruse P, Knight SL, Brozek JL. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis. 2016 Sep 1;63(5):e61-e111.
[22] National institute for health and care excellence. Pneumonia (hospital acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG139]. Publicado: 16 Set 2019.

- Se deben agregar antibióticos si se sospecha o se confirma una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (terapia dual con un antibiótico intravenoso de primera elección)
  - En adultos:
    - Vancomicina: 15 a 20 mg/kg dos o tres veces al día por vía intravenosa, ajustada según la concentración sérica de vancomicina (se puede usar una dosis de carga de 25 mg/kg a 30 mg/kg en personas gravemente enfermas); máximo 2 g por dosis.
    - Teicoplanina: Inicialmente 6 mg/kg cada 12 horas para 3 dosis, luego 6 mg/kg una vez al día por vía intravenosa
    - Linezolid (si no se puede utilizar vancomicina; solo con asesoramiento de un especialista): 600 mg dos veces al día por vía oral o intravenosa
  - En niños, al igual que adultos, se incluye como opciones de tratamiento: teicoplanina, vancomicina, y linezolid (si no se puede usar vancomicina; uso no autorizado [off label]; solo asesoramiento de un especialista).

En lo que respecta a seguridad, se menciona que, puede ocurrir neuropatía óptica severa con linezolid, particularmente si se usa por más de 28 días. También se han notificado trastornos sanguíneos y se recomiendan hemogramas completos semanales.

STEVENS (ESTADOS UNIDOS, 2014)[23]

En la guía *"Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America"*, en lo que respecta al manejo de la infección de piel y tejidos blandos (IPTB), linezolid se recomienda como opción de tratamiento en:

¿Cuál es el manejo preferido de las infecciones del sitio quirúrgico?

- Se recomienda una cefalosporina de primera generación o una penicilina antiestafilocócica para MSSA, o vancomicina, linezolid, daptomicina, telavancina o ceftarolina cuando los factores de riesgo de MRSA son altos (colonización nasal, infección previa por MRSA, hospitalización reciente, antibióticos recientes) ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).***

¿Cuál es la evaluación y el tratamiento preferidos de la fascitis necrotizante, incluida la gangrena de Fournier?

- El tratamiento antibiótico empírico debe ser amplio (P.e, vancomicina o linezolid más piperacilina/tazobactam o un carbapenem; o más ceftriaxona y metronidazol), ya que la etiología puede ser polimicrobiana (microbios aeróbicos y anaerobios mixtos) o monomicrobiana (estreptococos del grupo A, MRSA adquiridos en la comunidad). ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad baja).***

¿Cuál es la terapia antimicrobiana adecuada para pacientes con IPTB durante episodios persistentes o recurrentes de fiebre y neutropenia?

- Las levaduras y los mohos siguen siendo la principal causa de infección asociada con fiebre y neutropenia persistente y recurrente; por lo tanto, la terapia antimicótica

[23] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC; Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

empírica debe agregarse al régimen antibacteriano ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).***

- Se debe adicionar la administración empírica de vancomicina u otros agentes con actividad grampositiva (linezolid, daptomicina o ceftarolina, si aún no se están administrando ***(Recomendación fuerte, evidencia de calidad alta).***

GUDIOL (ESPAÑA, 2015)[24]

En la guía *"Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC)"*, respondiendo a las siguientes preguntas clínicas se plantea:

En el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) no complicada ¿Cuál es el tratamiento antibiótico definitivo de la bacteriemia relacionada a catéter (BRC)?

- El tratamiento de elección de un episodio de BRC causado por MSSA es la cloxacilina **(B-I)**.
- Alternativamente, los pacientes pueden ser tratados con daptomicina **(AI)** o un glicopéptido **(B-II)**.
- El mejor tratamiento antimicrobiano en episodios causados por una cepa de MSSA con baja susceptibilidad a la vancomicina (CMI ≥1,5 mg/L medida por *E-test*) aún no se ha dilucidado. Este panel sugiere utilizar una combinación de cloxacilina y daptomicina cuando los hemocultivos siguen siendo positivos y/o la mejoría clínica no es evidente después de la extracción del catéter **(C-III).**
- En el caso de la BCR causada por MRSA, la vancomicina es el tratamiento de elección **(B-II)**. Puede continuarse en pacientes estables con hemocultivos negativos después de 72 h de tratamiento, independientemente de la susceptibilidad de la vancomicina **(C-III)**.
- Alternativamente, los pacientes pueden ser tratados con daptomicina **(A-I)**.
- Linezolid solo debe usarse en pacientes que no pueden recibir los agentes anteriores **(B-II)**.

En el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) complicada ¿Cuál es el tratamiento bacteriemia complicada causada por MRSA?

- No se ha aclarado cuál es el mejor tratamiento para la bacteriemia complicada por MRSA. El tratamiento con vancomicina se asocia con una alta tasa de fracaso del tratamiento, especialmente en las siguientes situaciones: (1) si la CMI de vancomicina ≥1,5 mg/L (medida por la *E-test*) **(A-II)**; (2) si el paciente tiene insuficiencia renal o riesgo de toxicidad renal **(A-II)**.
- Las dosis de 6 mg/kg/d de daptomicina se han asociado con fracaso del tratamiento y aparición de resistencia. La daptomicina en dosis de 10 mg/kg/día es el tratamiento de elección para la bacteriemia complicada por MRSA **(A-III)**.
- Los pacientes con bacteriemia persistente, sepsis grave o shock, un tratamiento con dosis altas de daptomicina puede ser adecuado como terapia combinada. Las opciones son: (1) daptomicina (10 mg/kg/d) + fosfomicina (2 g / 6 h) **(A-III);** (2) daptomicina (10 mg/kg/d) + cloxacilina 2 g/4 h **(A-III);** imipenem (1 g/6 h) más fosfomicina (2 g/6 h) **(A-III)**.

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

[24] Gudiol F, Aguado JM, Almirante B, Bouza E, Cercenado E, Domínguez MÁ, Gasch O, Lora-Tamayo J, Miró JM, Palomar M, Pascual A, Pericas JM, Pujol M, Rodríguez-Baño J, Shaw E, Soriano A, Vallés J. Diagnosis and treatment of bacteremia and endocarditis due to Staphylococcus aureus. A clinical guideline from the Spanish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Nov;33(9):625.e1-625.e23.

INTERNATIONAL HTA DATABASE (INAHTA)[25]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, no se rescató evaluaciones de tecnologías sanitarias en los últimos 10 años en las que se evalúe linezolid en el tratamiento de infecciones por grampositivos.

CADTH (CANADÁ)[26]

En el motor de búsqueda de esta agencia de tecnologías sanitarias, se identificó un informe de respuesta rápida publicado en el año 2017, *"Linezolid for the Treatment of Infections: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness"*.

Las preguntas clínicas que se plantearon en este informe fueron:

- ¿Cuál es la efectividad clínica comparativa de linezolid frente a vancomicina o daptomicina en el tratamiento de bacteriemia, infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de piel y tejidos blandos y neumonía causada por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)?
- ¿Cuál es la efectividad clínica comparativa de linezolid frente a daptomicina en el tratamiento de bacteriemia, infección de huesos y articulaciones, endocarditis infecciosa, infecciones intraabdominales e infecciones de piel y tejidos blandos causadas por enterococos resistentes a la vancomicina (ERV)?
- ¿Cuál es la costo-efectividad del uso de linezolid intravenoso u oral en comparación con daptomicina para el tratamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) o enterococos resistentes a vancomicina (VRE)?
- ¿Cuál es la efectividad clínica comparativa de linezolid oral versus intravenoso para el tratamiento de infecciones?
- ¿Cuál es la costo-efectividad del linezolid oral frente al intravenoso para el tratamiento de infecciones?

Este informe identificó evidencia relacionada a la efectividad clínica de linezolid en comparación con la vancomicina o la daptomicina en infecciones por MRSA, a la efectividad clínica del linezolid en comparación con la daptomicina para las infecciones por ERV y a la efectividad clínica de linezolid oral versus intravenoso en infecciones. Los hallazgos específicos fueron los siguientes:

- Los resultados de una revisión sistemática (RS) y un estudio de cohorte retrospectivo, sugieren que no hay diferencia en las tasas de curación clínica entre los pacientes tratados con linezolid en comparación con daptomicina y vancomicina para la bacteriemia por MRSA. No se observó diferencia en la mortalidad en la RS, pero el grupo de linezolid experimentó mayores tasas de mortalidad en el estudio de cohorte retrospectivo.
- Tres RS, un ECA, un estudio de cohorte retrospectivo, y un estudio de casos y controles aleatorizado, proporcionaron evidencia sobre la efectividad clínica de linezolid en infecciones de piel y tejidos blandos. En general, la evidencia favoreció al tratamiento con linezolid. Sin embargo, es probable que los resultados se atribuyan a las concentraciones subóptimas de vancomicina debido a un control inadecuado de los niveles valle.
- La evidencia de dos RS, dos ECA, cuatro estudios de cohortes retrospectivos y un estudio de casos y controles aleatorizado, proporcionaron evidencia contradictoria con respecto a la efectividad clínica comparativa de linezolid frente a vancomicina para el tratamiento de la neumonía por MRSA.

[25] International HTA database. Search [Internet]. Canadá; [citado 10 feb 2021]. Disponible en: https://database.inahta.org/about
[26] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Linezolid for the Treatment of Infections: A Review of the Clinical and Cost-Effectiveness [Internet]. Canadá; [Elaborado 25 Oct 2017, citado 29 Abr 2021]. Disponible en: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2017/RD0041_Linezolid_Final.pdf

- Tres RS con metanálisis (MA) y tres estudios de cohorte retrospectivos, proporcionaron evidencia de la efectividad clínica comparativa de linezolid frente a daptomicina para el tratamiento de bacteriemia causada por ERV. La evidencia sugiere que no hay diferencias en los resultados entre los pacientes que recibieron linezolid y daptomicina a dosis altas.
- La evidencia de un pequeño estudio retrospectivo (n=73) de Japón sugiere que los resultados clínicos entre los pacientes que recibieron linezolid intravenoso y los que cambiaron de linezolid intravenoso a oral son comparables. El pequeño tamaño de la muestra, la información inadecuada sobre las características de los pacientes y la metodología del estudio, limitan la generalización de estos hallazgos fuera del contexto japonés.
- No se identificó evidencia relevante con respecto a la efectividad clínica de linezolid oral o intravenoso para el tratamiento de infecciones óseas y articulares debidas a MRSA. No se identificaron pruebas que evaluaran la efectividad clínica de linezolid oral o intravenoso para el tratamiento de infecciones de huesos y articulaciones, infecciones de piel y tejidos blandos, endocarditis infecciosa e infecciones intraabdominales debidas a infecciones por ERV. Además, no se identificó evidencia con respecto a la costo-efectividad del uso de linezolid intravenoso u oral en comparación con daptomicina para el tratamiento de infecciones por MARS o ERV, o la costo-efectividad de linezolid oral versus intravenoso para el tratamiento de infecciones.

El informe concluye que, debido a la variación en los hallazgos del estudio y la falta de ensayos comparativos de alta calidad, la efectividad clínica comparativa de linezolid sobre vancomicina o daptomicina para el tratamiento de infecciones por MRSA, y sobre daptomicina para infecciones por ERV sigue siendo incierta. Requiriéndose más ECA de alta calidad y estudios de costo-efectividad, preferiblemente en un entorno local (Canadá) y libre de influencia farmacéutica, para determinar la efectividad clínica comparativa y la costo-efectividad del linezolid en comparación con la vancomicina o daptomicina en el tratamiento de infecciones por MRSA y VRE.

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

BALLI (2014) [27]

En esta revisión sistemática y metanálisis de eficacia comparativa, se comparó el tratamiento con daptomicina y linezolid en bacteriemia por VRE, en base a estudios publicados hasta agosto de 2012. Se seleccionaron estudios comparativos en pacientes mayores de 18 años que proporcionaron datos de mortalidad. El resultado primario del metanálisis fue la mortalidad por todas las causas a los 30 días. Se identificaron diez estudios retrospectivos con 967 pacientes.

Los resultados del metanálisis fueron:

- La mortalidad por todas las causas a los 30 días aumentó significativamente en los pacientes tratados con daptomicina en comparación con los tratados con linezolid (OR 1,61; IC 95%, 1,08 - 2,40; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,42) (Figura 5)

[27] Balli EP, Venetis CA, Miyakis S. Systematic review and meta-analysis of linezolid versus daptomycin for treatment of vancomycin-resistant enterococcal bacteremia. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(2):734-9.

- La mortalidad relacionada con la infección fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron daptomicina que en los que recibieron linezolid (OR, 3,61; IC 95%, 1,42 - 9,20; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,49)
- La tasa de mortalidad hospitalaria fue significativamente mayor con daptomicina que con linezolid (OR, 1,83; IC 95%, 1,05 - 3,20; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,69)
- La tasa de mortalidad general aumentó en los pacientes tratados con daptomicina en comparación con los tratados con linezolid para la bacteriemia por ERV (OR, 1,41; IC 95%, 1,06 - 1,89; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,50).
- No se detectó una diferencia significativa en la tasa de curación clínica en los pacientes tratados con daptomicina en comparación con los tratados con linezolid (OR, 1,04; IC 95%, 0,63 - 1,72; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,12).
- Las tasas de curación microbiológica no difirieron significativamente entre los dos grupos (OR, 0,75; IC 95%, 0,41 - 1,39; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,76).
- Hubo una tendencia hacia tasas de recaída más altas entre los pacientes tratados con daptomicina que entre los tratados con linezolid, y la diferencia no logró alcanzar significancia estadística marginal (OR, 2,51; IC 95%, 0,94 - 6,72; modelo de efectos fijos; heterogeneidad P=0,42)
- Las tasas de eventos adversos no fueron significativamente diferentes entre los dos grupos

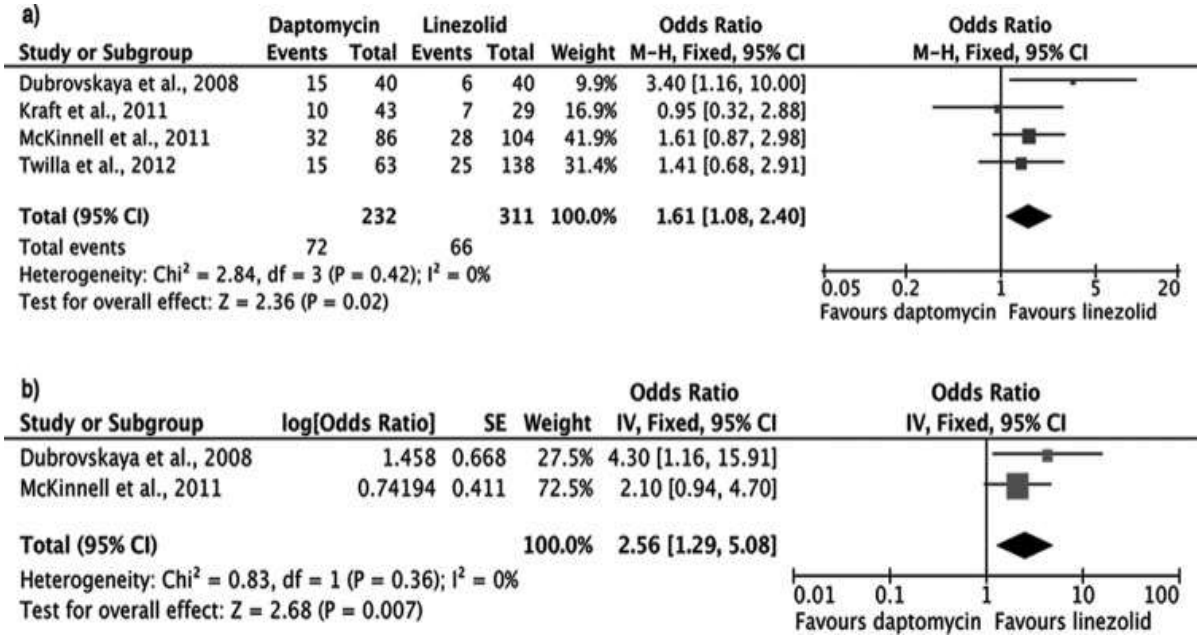


Figura 5. *Forest plot* (usando el análisis de *Mantel-Haenszel [M-H]*) de los OR no ajustados (a) y ajustados (b) para la mortalidad por todas las causas a 30 días entre los pacientes tratados con linezolid o daptomicina por bacteriemia por VRE. *CI: intervalo de confianza; SE, error estándar; IV, Varianza inversa.*

A pesar de la ausencia de datos prospectivos aleatorizados, la evidencia disponible sugiere que las tasas de mortalidad pueden ser más altas con daptomicina que con linezolid entre los pacientes tratados por bacteriemia por ERV. Sin embargo, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios existentes, se requiere de ensayos multicéntricos controlados aleatorios correctamente diseñados para evaluar las opciones terapéuticas para la bacteriemia por ERV.

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se rescató ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años en las que se evalúe la eficacia de linezolid en el manejo de bacterias grampositivas resistentes a vancomicina.

c. ENSAYOS CLÍNICOS EN DESARROLLO

CLINICAL TRIALS

En la base de datos de *ClinicalTrial.gov*,[28] se identificaron 3 estudios en los cuales se evalúa el uso de linezolid en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas; las cuales están "en reclutamiento".

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

En las bases de datos consultadas (PubMed, Tripdatabase, SumSearch 2), no se capturaron revisiones sistemáticas en las que se evalúe la seguridad de linezolid en el manejo de bacterias grampositivas resistentes a vancomicina.

b. SUMARIOS

LEXICOMP (UPTODATE) [29]

Según esta base de datos se han reportado las siguientes reacciones adversas asociadas a linezolid (*Tabla 3*).

Tabla 3. Reacciones adversas asociadas a linezolid según frecuencia

Frecuencia	Descripción
>10%	• **Gastrointestinal:** diarrea (8 - 11%) • **Hematológicos y oncológicos:** disminución del recuento de glóbulos blancos (recién nacidos, lactantes y niños: 12%; niños, adolescentes y adultos: ≤2%)
1% a 10%:	• **Dermatológico:** prurito (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≤1%; lugar sin aplicación), erupción cutánea (adultos: 1 - 2%) • **Endocrino y metabólico:** aumento de amilasa (recién nacidos, lactantes, niños y adultos: ≤2%), aumento de lactato deshidrogenasa (adultos: ≤2%) • **Gastrointestinal:** dolor abdominal (≤2%), disgeusia (adultos: 1 - 2%), aumento de la lipasa sérica (adultos: 3 - 4%; niños y adolescentes: <1%), heces blandas (recién nacidos, lactantes, niños). y adolescentes: 2%), náuseas (2 - 7%), candidiasis oral (adultos: ≤2%), decoloración de la lengua (adultos: ≤1%), vómitos (2 - 9%) • **Genitourinario:** candidiasis vulvovaginal (adultos: 1 - 2%) • **Hematológicos y oncológicos:** Anemia (recién nacidos, lactantes y niños: 6%; adultos ≤2%) (tabla 1), disminución de neutrófilos (recién nacidos, lactantes y niños: 6%; niños, adolescentes y adultos: ≤1%) , disminución del

[28] ClinicalTrials.gov. Search of: linezolid [Internet]. U.S. Department of Health and Human Services. [citado 20 abr 2021]. Disponible en: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home
[29] Lexicomp. Linezolid: Drug information [Internet]. UpToDate. [citado 28 Abr 2021]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search

	recuento de plaquetas (adultos: ≤10%) (tabla 2), eosinofilia (recién nacidos, lactantes, niños y adolescentes: ≤2%), trombocitopenia (recién nacidos, lactantes y niños: 5%) • **Hepático:** pruebas de función hepática anormales (adultos: ≤2%), aumento de la alanina aminotransferasa sérica (recién nacidos, lactantes, niños y adultos: 2 - 10%), aumento de la fosfatasa alcalina sérica (adultos: ≤4%), aumento del aspartato sérico aminotransferasa (adultos: 2 - 5%), aumento de la bilirrubina sérica (recién nacidos, lactantes y niños: 6%; adultos: <1%) • **Infección:** Infección por hongos (adultos: ≤2%) • **Sistema nervioso:** mareos (adultos: 2 - 3%), dolor de cabeza (niños, adolescentes y adultos: 6 - 9%; recién nacidos, lactantes y niños: <1%), vértigo (niños y adolescentes: 1%) • **Renal:** aumento del nitrógeno ureico en sangre (adultos: ≤2%), aumento de la creatinina sérica (≤2%)
<1%*	• **Cardiovascular:** angiitis por hipersensibilidad • **Dermatológico:** enfermedad de la piel ampollosa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica • **Endocrino y metabólico:** hipoglucemia, acidosis láctica • **Gastrointestinal:** diarrea asociada a *Clostridium difficile*, tinción dentaria • **Hematológicos y oncológicos:** leucopenia, pancitopenia, anemia sideroblástica • **Hipersensibilidad:** anafilaxia, angioedema • **Sistema nervioso:** neuropatía periférica, convulsiones • **Oftálmico:** visión borrosa, neuropatía óptica, pérdida de la visión

** Basado en reportes de casos y/o poscomercialización*

MICROMEDEX [30]

Según esta base de datos, se han reportado las siguientes reacciones adversas con linezolid, como principio activo (*Tabla 4*)

Tabla 4. Reacciones adversas asociadas a linezolid

Efectos	Evento adverso	Frecuencia
Cardiovascular*	Hipertensión	*No especifica*
Dermatológico	Prurito	Pediátrico, 0.8%
	Erupción cutánea	Pediátrico *(en ensayo clínico):* 3.8% (3/78)
	Síndrome de Stevens-Johnson	*En reportes poscomercialización*
Endocrinos/ Metabólicos	Hiperglucemia	*En reportes poscomercialización*
	Acidosis láctica	*En reportes reportes de casos*
Gastrointestinal	Dolor abdominal	Adultos: 1.2 – 1.3%
	Infección por *Clostridium difficile*	*En reportes reportes de casos*
	Diarrea	Adultos, 8.2 – 8.3%; pediátrico, 1.6 – 10.8%
	Náusea	Adultos, 5.1 – 6.6%; pediátrico, 1.9 – 3.7%
	Candidiasis oral	Adultos, 0.5 – 1.7%
	Tinción de diente	*En reportes poscomercialización y en reportes de casos*
	Sentido del gusto alterado	Adultos, 1%
	Decoloración de la lengua	Adultos, 0.3 – 1.3%
	Vómitos	Adultos, 2 – 4.3%; pediátrico, 9.4%
Hematológico	Anemia	Adultos, 0.4 – 7.1%; pediátrico, ≤15.7%

[30] IBM Micromedex. Drug Result Page: linezolid [Internet]. IBM Watson Health. [citado 14 may 2021]. Disponible en: https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/

	Aumento del recuento de eosinófilos	Pediátrico, 1.9%
	Mielosupresión	Adultos *(en ensayo clínico):* 0.3 – 10%
	Neutropenia	Adultos, ≤1.1%; pediátrico, 1.2 – 6.4%
	Aplasia pura de glóbulos rojos	*En reportes reportes de casos (pediátricos)*
	Trombocitopenia	Adultos, 0.7 - 3%; pediátrico, 4.7 – 12.9%
Hepático	Aumento del nivel de bilirrubina.	Adulto *(en ensayo clínico):* 37%
	Lesión del hígado	*En reportes reportes de casos*
	Pruebas de función hepática anormales	Adultos, 0.4 – 1.6%
Inmunológico	Anafilaxia	*En reportes poscomercialización*
	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos *(DRESS)*	*En reportes reportes de casos (adultos)*
Musculoesquelético	Rabdomiolisis	*En reportes reportes de casos (adultos)*
Neurológico	Mareo	Adultos, 1.8%
	Dolor de cabeza	Adultos, 5.7 – 8.8%; pediátrico, 0.9 – 6.5%
	Neuropatía periférica	*En reportes poscomercialización y en reportes de casos*
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible	*En reportes reportes de casos (adultos)*
	Convulsiones	*En reportes poscomercialización*
	Vértigo	Pediátrico, 1.2%
Oftálmico	Ceguera y/o alteración del nivel visual	*En estudio de cohortes*
	Trastorno del nervio óptico	*En reportes reportes de casos (adultos)*
Renal	Nefritis tubulointersticial aguda	Profilaxis, 10%
Reproductivo	Vaginitis por cándida	1.1 – 1.8%
Otros	Angioedema	*En reportes poscomercialización*
	Muerte	Pediatría, 6%
	Micosis	0.3 – 1.5%
	Síndrome serotoninérgico	*En reportes reportes de casos (adultos)*

En la sección precauciones, se señala lo siguiente:

- Síndrome carcinoide: no se recomienda su uso a menos que sea clínicamente necesario.
- Cardiovascular: en hipertensión no controlada; no se recomienda su uso a menos que los pacientes estén controlados por posibles aumentos de la presión arterial.
- Uso concomitante: No se recomienda el uso concomitante de agentes simpaticomiméticos de acción directa o indirecta como pseudoefedrina, agentes vasopresores como epinefrina y norepinefrina, o agentes dopaminérgicos como dopamina y dobutamina, a menos que se controle a los pacientes para detectar posibles aumentos de la presión arterial.
- Uso concomitante: No se recomienda el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, triptanos, meperidina, bupropión o buspirona a menos que sea clínicamente necesario; se requiere monitoreo si es necesaria la coadministración.

- Endocrino y metabólico: se ha informado acidosis láctica; evaluar inmediatamente a los pacientes que desarrollen náuseas o vómitos recurrentes, acidosis inexplicable o un nivel bajo de bicarbonato.
- Endocrino y metabólico: Se ha reportado hipoglucemia sintomática en pacientes diabéticos que reciben insulina concomitante o agentes hipoglucemiantes orales; puede ser necesario ajustar o suspender la dosis.
- Endocrino y metabólico: en tirotoxicosis; no se recomienda su uso a menos que los pacientes estén controlados por posibles aumentos de la presión arterial.
- Endocrino y Metabólico: en feocromocitoma; no se recomienda su uso a menos que los pacientes estén controlados por posibles aumentos de la presión arterial.
- Gastrointestinal: se ha informado diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DACD) y puede variar desde diarrea leve hasta colitis fatal; considere DACD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos. Puede ser necesaria una evaluación, un seguimiento y un tratamiento o una intervención quirúrgica cuidadosa; descontinuar el tratamiento de ser necesario.
- Hematológico: se ha informado mielosupresión en forma de anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, especialmente durante el tratamiento de más de 2 semanas; se recomienda monitoreo.
- Hematológico: la mielosupresión puede ocurrir en pacientes con infección crónica durante la terapia antibacteriana concomitante, previa o con el uso concomitante de fármacos mielosupresores; se recomienda el monitoreo.
- Inmunológico: en infecciones del torrente sanguíneo relacionadas a catéter o infecciones en el sitio del catéter; no se recomienda su uso.
- Neurológico: pueden ocurrir convulsiones en pacientes con antecedentes o factores de riesgo de convulsiones.
- Neurológico: la neuropatía periférica y óptica puede ocurrir especialmente en pacientes tratados durante más de 28 días.
- Oftálmico: Se han informado alteraciones visuales como cambios en la agudeza visual o la visión del color, visión borrosa y defectos del campo visual; se recomienda monitoreo.
- Pediátrico: en pacientes con infecciones del SNC; no se recomienda su uso
- Fenilcetonuria: la suspensión oral contiene 20 mg de fenilalanina por 5 ml que puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria; considerar la combinación de fenilalanina de todas las fuentes antes de prescribir la suspensión oral.
- Síndrome serotoninérgico: se han notificado casos mortales con el uso concomitante de agentes serotoninérgicos; se requiere monitorización e interrupción inmediata del agente serotoninérgico.

Contraindicaciones:

- Uso concomitante de un inhibidor de la monoamino oxidasa (IMAO) o su uso dentro de las 2 semanas posteriores a la toma de un IMAO como fenelzina o isocarboxazida.
- Hipersensibilidad al linezolid o cualquier otro componente del producto.

c. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) [31]

<u>REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL NACIONAL</u>

El Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CENAFyT) en el periodo 2010 al 28 de abril 2021, tiene registrado 116 reportes de reacciones adversas asociadas al principio activo linezolid, con 172 sospechas de reacciones adversas notificadas (Tabla 5) y 207 reacciones adversas tipificadas por término MedDRA (Tabla 6). En menores de 18 años se notificaron 9 reportes (7.7%) (Tabla 7).

[31] Ministerio de Salud del Perú. Centro Nacional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia-DIGEMID. Fecha de consulta: 28 abr 2021

Tabla 5. Reacciones adversas registradas en CENAFyT

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	24	14.0%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	23	13.4%
Trastornos gastrointestinales	21	12.2%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	14	8.1%
Trastornos del sistema nervioso	13	7.6%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	12	7.0%
Infecciones e infestaciones	10	5.8%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	10	5.8%
Trastornos hepatobiliares	9	5.2%
Exploraciones complementarias	8	4.7%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	6	3.5%
Trastornos cardiacos	4	2.3%
Trastornos psiquiátricos	4	2.3%
Trastornos oculares	3	1.7%
Trastornos renales y urinarios	3	1.7%
Trastornos vasculares	3	1.7%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2	1.2%
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	1	0.6%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	1	0.6%
Trastornos del sistema inmunológico	1	0.6%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 6. Reacciones adversas registradas por término preferido (MedDRA)

Reacción (MedDRA)	Cantidad	Porcentaje
Náuseas	16	8%
Muerte	14	7%
Anemia	10	5%
Trombocitopenia	10	5%
Uso de un medicamento fuera de indicación	6	3%
Lesión hepatocelular	5	2%
Fallo respiratorio	5	2%
Enzima hepática aumentada	5	2%
Diarrea	4	2%
Disnea	4	2%
Error de medicación	4	2%
Prurito	4	2%
Erupción	4	2%
Vómitos	4	2%
Exposición durante el embarazo	4	2%
Ansiedad	3	1%
Cefalea	3	1%
Neumonía	3	1%
Pirexia	3	1%
Sepsis	3	1%
Alteración visual	3	1%
Dolor abdominal	2	1%
Escalofríos	2	1%

Tos	2	1%
Mareo	2	1%
Boca seca	2	1%
Hiperbilirrubinemia	2	1%
Hipoproteinemia	2	1%
Ictericia	2	1%
Neuritis óptica	2	1%
Pancitopenia	2	1%
Parestesia	2	1%
Recuento de plaquetas disminuido	2	1%
Crisis	2	1%
Tuberculosis	2	1%
Otros	62	30%

Tabla 7. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *CENAFyT*

Edad	Reportes	Frecuencia
28 días - 23 meses	2	1.7%
2 - 11 años	5	4.3%
12 - 17 años	2	1.7%
18 - 44 años	39	33.6%
45 - 64 años	23	19.8%
65 - 74 years	14	12.1%
≥ 75 years	28	24.1%
Desconocidos	3	2.6%

REPORTES DE SOSPECHA DE RAM A NIVEL INTERNACIONAL

Se realizó la búsqueda en la base de datos *VigiAccess*™,[32] del principio activo linezolid, incluyendo todas las formas farmacéuticas, dado que la plataforma no permite filtrar por esa variable. Desde 1999 hasta el 19 de mayo del 2021 se recuperó un total de 18603 registros de sospechas de reacciones adversas medicamentosas (RAM), reportándose 28988 sospechas de RAM (*Tabla 8*); del total de notificaciones el 4.6% corresponde a población <18 años (*Tabla 9*).

Tabla 8. Reacciones adversas registradas en *VigiAccess*™

Reacción Adversa Medicamentosa (RAM)	Reportes	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	6178	21.31%
Trastornos del sistema nervioso	3415	11.78%
Trastornos generales y relacionadas al sitio de administración	2955	10.19%
Trastornos gastrointestinales	2738	9.45%
En investigaciones	2636	9.09%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	2047	7.06%
Infecciones e infestaciones	1319	4.55%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	1124	3.88%
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimientos	862	2.97%
Trastornos oculares	781	2.69%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	753	2.60%
Trastornos psiquiátricos	706	2.44%
Trastornos renales y urinarios	629	2.17%
Trastornos hepatobiliares	565	1.95%

[32] Uppsala Monitoring Centre. VigiAccess [Internet]. World Health Organization. [citado 19 may 2021]. Disponible en: http://www.vigiaccess.org/

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	489	1.69%
Trastornos vasculares	466	1.61%
Trastornos cardíacos	461	1.59%
Trastornos del sistema inmunológico	319	1.10%
Trastornos del oído y del laberinto	189	0.65%
Procedimientos médicos y quirúrgicos	74	0.26%
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas*	67	0.23%
Trastornos endocrinos	50	0.17%
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	49	0.17%
Problemas relacionados al producto	37	0.13%
Circunstancias sociales	33	0.11%
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	29	0.10%
Afecciones en el embarazo, puerperio y perinatales	17	0.06%

** Incluidos quistes y pólipos*

Tabla 9. Reacciones adversas por grupo etario registradas en *VigiAccess™*

Edad	Reportes	Frecuencia
0 - 27 días	21	0.1%
28 días - 23 meses	176	0.9%
2 - 11 años	313	1.7%
12 - 17 años	349	1.9%
18 - 44 años	3965	21.3%
45 - 64 años	4423	23.8%
65 - 74 años	2661	14.3%
≥ 75 años	3182	17.1%
Desconocido	3513	18.9%

X. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS

ESTADOS UNIDOS [33]

De acuerdo con la base de datos de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), Linezolid inyectable está autorizado para las siguientes indicaciones:

- **Neumonía nosocomial:** Linezolid está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas resistentes y sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae*.
- **Neumonía adquirida en la comunidad:** Linezolid está indicado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae*, incluidos los casos con bacteriemia concurrente o *Staphylococcus aureus* (solo aislados sensibles a la meticilina).
- **Infecciones complicadas de la piel y de estructuras de la piel:** Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y de estructuras de la piel, incluidas las infecciones de pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causada por *Staphylococcus aureus* (cepas aisladas resistentes y sensibles a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*. Linezolid no se ha estudiado para el tratamiento de las úlceras por decúbito.
- **Infecciones no complicadas de la piel y de estructuras de la piel:** Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y de estructuras

[33] Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. Linezolid [Internet]. U.S. Food and Drug Administration (FDA). [citado 21 abr 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/021130s039s040,021131s034s035,021132s038s039lbl.pdf

de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (solo aislados sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

- **Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina:** Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* resistentes a la vancomicina, incluidos los casos con bacteriemia concurrente.
- ***Limitaciones de uso:*** *Linezolid no está indicado para el tratamiento de infecciones por gramnegativos. Es fundamental que se inicie inmediatamente una terapia específica contra gramnegativos si se documenta o se sospecha un patógeno gramnegativo concomitante. La seguridad y eficacia de las formulaciones de linezolid administradas durante más de 28 días no se han evaluado en ensayos clínicos controlados.*

CANADÁ [34]

En *Health Canada*, el linezolid inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones:

- **Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VREF):** Linezolid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones cuando se deben a VREF:
  - Infecciones intraabdominales, de la piel y de estructuras de la piel y del tracto urinario (incluidos los casos asociados con bacteriemia concurrente).

  Nota: esta indicación para VREF se basa en estudios no comparativos.
- **Neumonía nosocomial,** causada por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae* (solo cepas sensibles a la penicilina).
- **Neumonía adquirida en la comunidad**, causada por *Streptococcus pneumoniae* (solo cepas sensibles a la penicilina), incluidos los casos con bacteriemia concurrente o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina).
- **Infecciones complicadas de la piel y de estructuras de la piel,** incluidas las infecciones del pie diabético que no amenazan las extremidades, sin osteomielitis concomitante, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes* o *Streptococcus agalactiae*.

  Notas: Linezolid no se ha estudiado para el tratamiento de la fascitis necrotizante o úlceras por decúbito.
- **Infecciones no complicadas de la piel y de estructuras de la piel,** causadas por *Staphylococcus aureus* (solo cepas sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pyogenes*.

EUROPA [35]

En la base de datos de medicamentos de la EMA, linezolid no cuenta con un Informe de Evaluación Pública Europea (EPAR, *European public assessment report*). Sin embargo, tiene publicado una "Lista de medicamentos autorizados a nivel nacional" en la que se incluye las diferentes especialidades farmacéuticas autorizadas de linezolid por países de la Unión Europea, su última actualización fue: 30 de noviembre, 2017.

ESPAÑA [36]

En la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), linezolid inyectable se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

[34] Health Canada. Drug Product Database: Linezolid [Internet]. Government of Canada. [citado 21 abr 2021]. Disponible en: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00044395.PDF
[35] European Medicines Agency. List of nationally authorised medicinal products Active substance: linezolid. EMA/811742/2017 [Internet]. London; 2017 [citado 15 May 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/linezolid-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00001888/201704_en.pdf
[36] Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. Ficha Técnica: Linezolid 2 mg/ml solución para perfusión [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [citado 12 feb 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64106/FT_64106.html

- Está indicado para el tratamiento de la neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a linezolid. Para determinar si linezolid es un tratamiento adecuado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la prevalencia de resistencia entre las bacterias grampositivas a los antibióticos.
  - *Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos patógenos gramnegativos. Si se sospecha o se tiene la certeza de que existe una infección por microorganismos gramnegativos, se debe iniciar simultáneamente un tratamiento específico frente a microorganismos gramnegativos.*
- Linezolid está indicado para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos en adultos sólo cuando las pruebas microbiológicas muestren que la infección está originada por bacterias grampositivas sensibles a linezolid.
  - *Linezolid no es activo frente a infecciones causadas por microorganismos patógenos gramnegativos. Linezolid sólo debe ser usado en pacientes con infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos en los que se sospeche o se tenga la certeza de co-infección por microorganismos gramnegativos, si no hay otras alternativas terapéuticas disponibles. En estas circunstancias, debe iniciarse concomitantemente tratamiento frente a microorganismos gramnegativos.*
- *El tratamiento con linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.*

ITALIA [37]

En la *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA), linezolid solución para perfusión se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- En adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía nosocomial cuando se sospecha o es tiene la certeza que son causadas por bacterias Gram positivas susceptibles. Se deben tener en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la información sobre la prevalencia de resistencia a bacterias grampositivas para determinar la idoneidad del tratamiento con linezolid.
  - *Linezolid no es activo en infecciones causadas por patógenos gramnegativos. En el caso de que se compruebe o sospeche la presencia de patógenos gramnegativos, se debe iniciar al mismo tiempo una terapia específica para estos microorganismos.*
- En adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos solo cuando la prueba microbiológica haya determinado que la infección es causada por bacterias Gram positivas sensibles.
  - *Linezolid no es activo en infecciones causadas por patógenos gramnegativos. Linezolid debe utilizarse en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se sospeche o se esté seguro de que sean causadas por coinfecciones con patógenos gramnegativos, solo cuando no se disponga de otras alternativas terapéuticas. En estas circunstancias, el tratamiento contra los patógenos gramnegativos debe iniciarse al mismo tiempo.*
- *El tratamiento con linezolid solo debe iniciarse en un entorno hospitalario y después de consultar con un especialista calificado, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.*
- *Se deben considerar las guías oficiales sobre el uso correcto de agentes antibacterianos.*

[37] Banca Dati Farmaci dell'AIFA. Farmaco | Linezolid 2 mg/ml soluzione per infusione [Internet]. Agenzia Italiana del Farmaco. [citado 15 may 2021]. Disponible en: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000040_035410_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b1l3

FRANCIA [38]

En la *Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé*, a través de su *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques,* linezolid solución para perfusión se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- En adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía nosocomial cuando se sospecha o es tiene la certeza que son causadas por bacterias Gram positivas susceptibles. Para determinar si linezolid es un tratamiento adecuado, se debe tener en cuenta los resultados del antibiograma o los datos de prevalencia de resistencia a los antibióticos de las bacterias grampositivas.
  - *Linezolid no es activo en infecciones causadas por patógenos gramnegativos. Se debe iniciar un tratamiento específico para bacterias Gram negativas de forma concomitante si se documenta o se sospecha una bacteria Gram negativa.*
- En adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos solo cuando se ha documentado microbiológicamente que la infección es susceptible a bacterias Gram positivas.
  - *Linezolid no es activo en infecciones causadas por patógenos gramnegativos. En caso de infección bacteriana grampositiva complicada de piel y tejidos blandos asociada con una infección gramnegativa documentada o sospechada, linezolid solo debe utilizarse en ausencia de un tratamiento alternativo. En tales circunstancias, el tratamiento que cubra bacterias gramnegativas debe iniciarse concomitantemente.*
- *El tratamiento con linezolid solo debe iniciarse en un entorno hospitalario y después de consultar con un especialista calificado, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.*
- *Se deben considerar las guías oficiales sobre el uso correcto de agentes antibacterianos.*

REINO UNIDO [39]

En *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA), linezolid 100 mg comprimidos gastrorresistentes se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas en las mismas indicaciones contempladas por la EMA.

- En adultos para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y la neumonía nosocomial cuando se sabe o se sospecha que son causadas por bacterias Gram positivas susceptibles. Para determinar si Linezolid es un tratamiento apropiado, deben tenerse en cuenta los resultados de las pruebas microbiológicas o la información sobre la prevalencia de resistencia a los agentes antibacterianos entre las bacterias Gram positivas.
  - *Linezolid no es activo contra infecciones causadas por patógenos gramnegativos. Debe iniciarse una terapia específica contra organismos gramnegativos de forma concomitante si se documenta o se sospecha un patógeno gramnegativo.*
- Linezolid está indicado en adultos para el tratamiento de infecciones complicadas de piel y tejidos blandos solo cuando las pruebas microbiológicas han establecido que se sabe que la infección es causada por bacterias grampositivas susceptibles.
  - *Linezolid no es activo contra infecciones causadas por patógenos gramnegativos. Linezolid solo debe usarse en pacientes con infecciones complicadas de piel y tejidos blandos con coinfección conocida o posible con microorganismos gramnegativos si no hay opciones de tratamiento alternativas disponibles. En estas*

[38] Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques. Linezolide 2 mg/ml, solution pour perfusion [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé. [citado 15 may 2021]. Disponible en: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69498279&typedoc=R&ref=R0316526.htm

[39] Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Linezolid 2 mg/ml solution for infusion [Internet]. gov.uk. [citado 15 may 2021]. Disponible en: https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/7b048f900f31b45db6db633a83da4ab67208e658

circunstancias, se debe iniciar el tratamiento contra microorganismos gramnegativos concomitantemente.

- *Linezolid solo debe iniciarse en un entorno hospitalario y después de consultar con un especialista pertinente, como un microbiólogo o un especialista en enfermedades infecciosas.*
- *Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.*

PERÚ [40, 41]

En Perú, de acuerdo al Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). linezolid 2 mg/mL x 300 mL solución inyectable, cuenta con 14 registros sanitarios vigentes en esa forma farmacéutica. En la ficha técnica de la especialidad farmacéutica, éste se encuentra autorizado y aprobado para su comercialización en las siguientes indicaciones terapéuticas:

- **Neumonía nosocomial**
  Linezolid se indica para el tratamiento de la neumonía nosocomial causada por *Staphylococcus aureus* (cepas resistentes y sensibles a la meticilina) o *Streptococcus pneumoniae*.
- **Neumonía adquirida en la comunidad**
  Linezolid se indica para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Streptococcus pneumoniae,* incluidos los casos con bacteremia concurrente, o *Staphylococcus aureus* (cepas sensibles a la meticilina únicamente).
- **Infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel**
  Linezolid se indica para el tratamiento de las infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, incluidas las infecciones de pie diabético, sin osteomielitis concomitante, causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles y resistentes a la meticilina), *Streptococcus pyogenes*, o *Streptococcus agalactiae*. Linezolid no ha sido estudiado en el tratamiento de úlceras de decúbito.
- **Infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel**
  Linezolid se indica para el tratamiento de las infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel causadas por *Staphylococcus aureus* (cepas susceptibles a meticilina solamente) o *Streptococcus pyogenes*.
- **Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina**
  Linezolid se indica para el tratamiento de las infecciones producidas por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina, incluidos los casos con bacteremia concurrente.
- **Limitaciones de uso**
  Linezolid no está indicado para el tratamiento de las infecciones gramnegativas. Si se documenta o sospecha de la presencia de un patógeno gramnegativo concomitante, es vital comenzar un tratamiento específico de inmediato.
  No se ha evaluado en ensayos clínicos controlados la seguridad y eficacia de las formulaciones de linezolid administradas por más de 28 días.

OMS [42, 43]

[40] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 27 abr 2020]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx
[41] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 27 abr 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx

Linezolid forma parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS tanto para adultos como niños, está incluida en la sección "6.2.3. Grupo de antibióticos de reserva", como parte de una lista complementaria, tanto la inyección para administración intravenosa (2 mg/mL x 300 mL), como en tabletas y el polvo para solución oral. Adicionalmente, forma parte de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB), en las formas farmacéuticas antes mencionadas y en tabletas dispersables.

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

En Perú, de acuerdo con el Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se identificaron 14 registro sanitario (RS) vigentes (Tabla 10).

Tabla 10. Registros sanitarios de linezolid 2 mg/mL x 300 mL

RS	Nombre	Forma farmacéutica	Titular del registro
EE01360	Linezolid 2mg/mL	Solucion inyectable	Hanai S.R.L.
EE04634	Linezolid 600 mg/300 mL	Solucion inyectable	Alfer Farmaceutica S.A.
EG6215	Linezolid 600 mg/300 mL	Solucion inyectable	J&M Especialidad Farmaceutica S.A.C.
EG6363	Linezolid 600 mg/300 mL	Solucion inyectable	Alfer Farmaceutica S.A.
E21643	Litrecan 600mg/300mL	Solucion inyectable	Corporacion Alm S.A.C.
EE04680	Litasina 2mg/mL	Solucion inyectable para infusion	Mega Labs Latam S.A.
EE02043	Nirzolid 2 mg/mL	Solucion inyectable para infusion	GP Pharm S.A.
EE08287	L-zolid 2 mg/mL	Solucion para perfusion	OQ Pharma S.A.C.
EE06761	Linezolid 2 mg/mL	Solucion para perfusion	J&M Especialidad Farmaceutica S.A.C.
EE05954	Linezolid 2 mg/mL	Solucion para perfusion	Fresenius Kabi Peru S.A.
EE05503	Linsyn 2 mg/mL	Solucion para perfusion	Farmindustria S.A.
EE04823	Tymbro 2 mg/mL	Solucion para perfusion	Eurofarma Peru S.A.C.
EE04685	Zolrest 600 mg/300 mL	Solucion para perfusion	Drogueria Inversiones JPS S.A.C.
EE01786	Zyvox 600 mg/300 mL	Solucion inyectable	Pfizer S.A.

XII. COSTOS

En la Tabla 11 se muestran los costos de linezolid 2 mg/mL x 300 mL, por día en base a los precios consignados en el observatorio de medicamentos del Ministerio de Salud, y en base a datos proporcionados por EsSalud.

Tabla 11. Costos de analgésicos inyectables

[42] World Health Organization Model List of Essential Medicines, 21st List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
[43] World Health Organization Model List of Essential Medicines for children, 7th List, 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Nombre	Linezolid 2 mg/mL x 300 mL
- Dosis máxima/día [44]	1200 mg/día
- Costo (soles)*	41.25 - 48.36
- Costo (soles)**	39.19
- Costo/día	78.39 – 96.72

** Costo reportado en el observatorio de precios para el departamento de Lima, en hospitales públicos (MINSA)*
*** Costo reportado por EsSalud*

XIII. RESUMEN

- Linezolid, es una oxazolidinona que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ARN ribosómico 23S bacteriano de la subunidad 50S, evitando la formación de un complejo de iniciación funcional 70S que es esencial para el proceso de traducción bacteriana. Linezolid es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, y bactericida contra la mayoría de las cepas de estreptococos. Linezolid exhibe una buena penetración en pulmones, piel, músculos, líquido cefalorraquídeo y huesos. El fármaco tiene un volumen de distribución ~40 a 50 L y su unión a proteínas plasmáticas es ~31% (que es independiente de la concentración). Se metaboliza principalmente por oxidación, su vida media de eliminación (t1⁄2) es de 4.5 a 5.5 horas. Se elimina a través de los riñones en ~30% de la dosis total como fármaco original.

- En sumarios como Dynamed, linezolid se incluye como opción de tratamiento en pacientes con bacteriemia por enterococos resistentes a la vancomicina (VRE) y en endocarditis por *E. faecium*, también como alternativa de tratamiento contra MRSA. En BestPractice, como parte del manejo de infecciones agudas asociadas a *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), linezolid se incluye como opción primaria en: neumonía e infección de tracto urinario (ITU); y como opción secundaria en: infección complicada de piel y tejidos blandos: asociada a la comunidad y a la atención de salud, bacteremia, y absceso visceral. En UpToDate, en bacteremia por *Staphylococcus aureus* con susceptibilidad reducida a la vancomicina, linezolid se incluye como posible régimen en monoterapia, haciendo énfasis que es bacteriostático y su toxicidad limita su uso prolongado.

- En las guías de práctica clínica revisadas, no se identificaron guías en las que se aborden el manejo de infecciones causadas por bacterias grampositivas resistentes a vancomicina. Sin embargo, en las guías basadas en las indicaciones contempladas en la ficha técnica de linezolid, IDSA lo recomienda como opción de tratamiento empírico neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y factores de riesgo de MRSA; como opción tratamiento empírico y definitivo en neumonía intrahospitalaria (NIH) y asociada a ventilador (NAV) por MRSA; y como opción tratamiento en infecciones del sitio quirúrgico, en fascitis necrotizante, incluida la gangrena de *Fournier*, y en pacientes con IPTB durante episodios persistentes o recurrentes de fiebre y neutropenia. Las guías de NICE incluye a linezolid como opción de tratamiento en NIH antes sospecha o certeza de infección por MRSA, en caso no se pueda utilizar vancomicina y solo bajo asesoramiento de un especialista; en la guía de NAC, no hay una indicación específica para linezolid. En una guía española para el manejo de la bacteriemia por *S. aureus* (SAB) no complicada, menciona que linezolid solo debe usarse en pacientes que no pueden recibir vancomicina o daptomicina en bacteriemia relacionada a catéter causada por MRSA; en el manejo de SAB complicada causada por MRSA, linezolid no está incluido como opción de tratamiento.

[44] Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Consulta de fichas técnicas de especialidades farmacéuticas [Internet]. Ministerio de Salud. [citado 27 abr 2021]. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/Principal/BuscarFichaTecnica.aspx

- En la búsqueda realizada, se identificó un informe de respuesta rápida de evaluación de tecnologías sanitarias en las que se evaluó linezolid para el tratamiento de infecciones que, debido a la variación en los hallazgos del estudio y la falta de ensayos comparativos de alta calidad, la efectividad clínica comparativa de linezolid frente vancomicina o daptomicina para el tratamiento de infecciones por MRSA, y sobre daptomicina para infecciones por VRE sigue siendo incierta. Requiriéndose de ECA de alta calidad para determinar la efectividad clínica comparativa y la costo-efectividad del linezolid en comparación con la vancomicina o daptomicina en el tratamiento de infecciones por MRSA y VRE.

- En las bases de datos consultadas no se rescató ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos 10 años en las que se evalúe la eficacia de linezolid en el manejo de bacterias grampositivas resistentes a vancomicina

- Las reacciones adversas más frecuentes asociadas a linezolid son los trastornos gastrointestinales y hematológicos. Con respecto a estos últimos, se ha reportado mielosupresión en forma de anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, especialmente durante el tratamiento de más de 2 semanas; la mielosupresión puede ocurrir en pacientes con infección crónica durante la terapia antibacteriana concomitante, previa o con el uso concomitante de fármacos mielosupresores; por lo que se recomienda su monitoreo.

- Linezolid cuenta con la autorización de las agencias reguladoras de Canadá y Estados Unidos, para el tratamiento de infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina (VREF), neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, y en infecciones complicadas y no complicadas de la piel y de estructuras de la piel. En países europeos como España, Italia, Francia y Reino Unido, linezolid está autorizado en el tratamiento de neumonía nosocomial y de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos, y para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y tejidos blandos en adultos. En Perú, lineazolid está autorizado para el tratamiento de neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad, en infecciones complicadas y no complicadas de la piel y de la estructura de la piel, y en infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina. Cabe mencionar que linezolid inyectable forma parte de la lista de medicamentos esenciales de la OMS tanto para adultos como niños, en el grupo de antibióticos de reserva, como parte de una lista complementaria, tanto la inyección para administración intravenosa, como en tabletas y el polvo para solución oral. Adicionalmente, forma parte de la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente (MDR-TB).

XIV. CONCLUSIÓN

En base a la revisión y análisis de la evidencia científica disponible respecto al medicamento linezolid inyectable en pacientes con infecciones por estafilococos y enterococos resistentes a vancomicina, o con contraindicación de uso de vancomicina, el Equipo Técnico acuerda NO incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).