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

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

VERSIÓN CORTA N° 03-2022

LINEZOLID 600mg tabletas

PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS RESISTENTE A RIFAMPICINA (RR) Y MULTIDROGORESISTENTE (MDR), EN COMBINACIÓN CON POR LO MENOS 3 MEDICAMENTOS ANTI-TUBERCULOSIS

Proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR), resistente a Rifampicina (RR) y manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales - PNUME

Lima, octubre del 2022

Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso - ***DFAU***
Uso Racional de Medicamentos - ***URM***

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

Lida Ether Hildebrandt Pinedo
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 del Equipo de Uso Racional de Medicamentos – EURM.

Equipo Técnico Decisor - PNUME:
Representantes de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública – Dirección de Prevención y Control de Tuberculosis (DGIESP - DPCTB), el Seguro Social de Salud (ESSALUD), de la Superintendencia Nacional de Salud (SUSALUD), el Hospital Nacional Hipólito Unanue (HNHU) 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.

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

© DIGEMID, octubre 2022
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Digemid
Dirección de Farmacovigilancia, Acceso y Uso-DFAU
Av. Parque de las Leyendas 240, Torre B Of. 803 - Urbanización Pando, San Miguel 32-Perú
Telf.: (51-1) 631-4300
https://www.digemid.minsa.gob.pe/

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Atribución-NoComercialNoDerivadas 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud.

Citación:
Este documento deberá citarse de la siguiente manera:

DIGEMID-MINSA. Linezolid 600mg tableta para el tratamiento de la tuberculosis resistente a rifampicina (RR) y multidrogoresistente (MDR), en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis. Evaluación de Tecnología Sanitaria. Versión Corta N° 03-2022. Lima –Perú

TABLA DE CONTENIDO

I. ANTECEDENTES **3**

II. DATOS DE LA SOLICITUD **4**

III. DATOS DEL MEDICAMENTO **4**

IV. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN **4**

a. PREGUNTA CLÍNICA *4*

b. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN *4*

V. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA **5**

a. EPIDEMIOLOGÍA *5*

b. CARACTERÍSTICAS GENERALES ***¡Error! Marcador no definido.***

VI. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO A EVALUAR **19**

VII. TRATAMIENTO **19**

a. SUMARIOS *19*

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES) *21*

c. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍA SANITARIA

VIII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD **25**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS/META-ANÁLISIS

b. ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADO

IX. EVIDENCIA EN SEGURIDAD **33**

a. REVISIONES SISTEMÁTICAS

b. SUMARIOS

c. FICHAS TÉCNICAS *33*

d. CENAFyT

X. ESTATUS REGULATORIO **35**

a. AGENCIAS REGULADORAS *35*

XI. REGISTROS SANITARIOS EN EL PERÚ

XII. COSTOS **35**

XIII. RESUMEN

XIV. CONCLUSIÓN

La presente Evaluación de Tecnología Sanitaria - Revisión Rápida fue elaborada por el área de Selección y Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor del proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de la Tuberculosis Multidrogoresistente (MDR), resistente a Rifampicina (RR) y el manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME).

I. ANTECEDENTES

El Instituto Nacional de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y la Dirección de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de Linezolid 600 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis (TBC) al Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales (PNUME**),** para ser usado en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis en el tratamiento de pacientes con tuberculosis resistente a la rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR). En la solicitud, el IETSI reporta tener 98 (2021) pacientes y la DIGIESP 1700 pacientes.

II. DATOS DEL MEDICAMENTO

Denominación Común Internacional:	Linezolid
Formulación propuesta para revisión	Linezolid 600 mg tableta
Verificación de Registro Sanitario (RS):	5 RS
Alternativas de PNUME	-

III. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

a. PREGUNTA CLÍNICA

¿En pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR), el tratamiento con linezolid en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis es más efectivo, seguro y de menor costo en comparación a los regímenes que no contienen linezolid?

P	Pacientes con tuberculosis resistente a rifampicina (RR) o multidrogoresistente (MDR)
I	Régimen linezolid 600 mg, cada 24 horas
C	Régimen sin linezolid
O	Reducción de la mortalidad, incremento del éxito de tratamiento, mejora de la conversión bacteriológica

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[1] y se consideró los siguientes estudios:
- Sumarios y guías de práctica clínica.
- Revisiones sistemáticas y/o meta-análisis.
- Ensayos Controlados Aleatorizados (ECA)
- Estudios Observacionales (cohortes, caso y control, descriptivos)

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

Fuentes de información:
- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology

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

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 enero 2022.

IV. INFORMACIÓN QUE SOPORTE LA RELEVANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA

TUBERCULOSIS RESISTENTE A RIFAMPICINA (RR) O MULTIDROGORESISTENTE (MDR)

a. BREVE DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por *Mycobacterium tuberculosis* (M. tuberculosis). Se transmite de persona a persona a través de la inhalación de gotículas aerolizadas.[2] El M.tuberculosis se establece preferentemente en los pulmones en el espacio alveolar y si el sistema de defensa innato del huésped no logra eliminar la infección, la bacteria prolifera dentro de los macrófagos alveolares y puede migrar de los pulmones para ingresar a otros tejidos,[3] afectando cualquier sistema de órganos, incluidos los ganglios linfáticos, el sistema nervioso central, el hígado, los huesos, el tracto genitourinario y el tracto gastrointestinal.[4]

La probabilidad de transmisión depende de la infectividad del caso fuente (estado del frotis y el alcance de la cavitación en la radiografía de tórax), el grado de exposición al caso (proximidad, ventilación y duración de la exposición) y la susceptibilidad de la persona que está en contacto con un caso infectado[4].

En la historia natural de la enfermedad se puede distinguir los siguientes escenarios:(1) Aclaramiento inmediato del organismo, (2) Enfermedad primaria: aparición inmediata de enfermedad activa, (3) Infección latente, (4) Enfermedad de reactivación: inicio de la enfermedad activa muchos años después de un período de infección latente[3].

La TB latente es la que se presenta en los pacientes infectados por M tuberculosis sin evidencia clínica, bacteriológica ni radiológica de TB activa. La TB activa puede aparecer por la reactivación de la infección latente previa o por el avance de la infección primaria.[4]

Entre las personas con infección latente y sin problemas médicos subyacentes, la reactivación de la enfermedad ocurre aproximadamente entre el 5 al 10 % de los casos. El riesgo de reactivación está claramente asociado con la inmunosupresión, aunque no se conoce claramente qué factores específicos del huésped mantienen la infección en un estado latente y qué factores desencadenan que la infección latente rompa la contención y se vuelva activa. Las condiciones inmunosupresoras asociadas con la reactivación de la TB incluyen: infección por VIH y SIDA, enfermedad renal crónica y terminal, diabetes mellitus, linfoma maligno, uso de corticosteroides, inhibidores de TNF-

[2] Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022
[3] Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022
[4] BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Junio 2021

alfa y su receptor, disminución de la inmunidad mediada por células asociada con la edad y tabaquismo.[5]

Los síntomas de la tuberculosis activa (tos, fiebre, sudores nocturnos, pérdida de peso, etc.) pueden ser leves durante muchos meses dando lugar a una atención tardía, con el consiguiente riesgo de que transmita a otras personas. A lo largo de un año una persona con tuberculosis activa puede infectar entre 5 y 15 personas por contacto cercano. Sin un tratamiento adecuado, las personas VIH-negativas con tuberculosis fallecerán en un promedio del 45% y prácticamente la totalidad de las personas VIH-positivas. Las personas con VIH tienen 18 (intervalo de incertidumbre:15-21) veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa que las VIH-negativas. La combinación de la infección por el VIH con la tuberculosis es letal, ya que una acelera la evolución de la otra[6]

Entre los factores que pueden prevenir la transmisión o la progresión TB se incluyen (1) El control de infecciones e intervenciones ambientales, (2) Buena inmunidad del huésped (3) Tratamiento de la TB latente 4) Diagnóstico de alta calidad, apoyo al paciente, tratamiento y manejo de la TB resistente a los medicamentos (farmcoresistencia)[7].

La tuberculosis es una enfermedad que se puede tratar y curar. La tuberculosis activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil.[6]

Los medicamentos antituberculosos se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacorresistencia por la cual el M. tuberculosis se vuelve resistente a los medicamentos antituberculosos. [6]

La tuberculosis multidrogoresistente es una forma de tuberculosis en la cual el M.tuberculosis no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosis de primeras líneas más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento. [6]

Tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR) y multidrogoresistente (TB-MDR)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a TB-RR, a la infección causada por cepas de M. tuberculosis que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la TB-MDR como la TB resistente a la rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea.[8]

[5] Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022
[6] Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022
[7] WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020
[8] WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020

En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.[8]

La tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR), sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. Solo una de cada tres personas con tuberculosis farmacorresistente tuvo acceso al tratamiento en 2020. En todo el mundo, en 2018, la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes con tuberculosis multirresistente o resistente a la rifampicina fue del 59%.

La preocupación por el logro de mejores resultados en el tratamiento se viene realizando investigaciones en búsquedas de opciones e intervenciones efectivas. En este contexto en el 2020, la OMS estableció una recomendación a favor de un nuevo régimen terapéutico más corto (9-11 meses) y administrado exclusivamente por vía oral para los pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, sobre los regímenes más largos que duran hasta 20 meses. La resistencia a las fluoroquinolonas debe excluirse antes del inicio de este tratamiento.[9]

b. CLASIFICACIÓN[10]

1. De acuerdo al desarrollo de resistencia de un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* a los medicamentos antituberculosis, la tuberculosis se clasifica en:

TB farmacorresistente	Un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a uno o más fármacos antituberculosos.
TB monorresistente	Un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a un solo agente antituberculoso.
TB polirresistente	Un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a más de un agente antituberculoso; El aislado puede ser resistente a la isoniazida o a la rifampicina, pero no a ambos.
TB multidrogoresistente (MDR-TB)	Un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia al menos a isoniazida y rifampicina y posiblemente agentes antituberculosos adicionales.
TB pre-extensivamente resistente a los medicamentos (pre-XDR-TB)	Un aislado de *Mycobacterium Tuberculosis* con resistencia a isoniazida y rifampicina, así como una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) o resistencia a isoniazida, rifampicina y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina).
TB extremadamente resistente a los medicamentos (XDR-TB)	Un aislado de *Mycobacterium tuberculosis* con resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona (levofloxacina o moxifloxacina) y al menos un agente inyectable de segunda línea (amikacina, capreomicina, kanamicina) o resistencia a isoniazida, rifampicina, una fluoroquinolona y bedaquilina o linezolid.
Farmacorresistencia primaria	Farmacorresistencia en un paciente que nunca ha recibido terapia antituberculosa.
Farmacorresistencia secundaria	Desarrollo de resistencia durante o después de la terapia antituberculosa en pacientes que previamente habían tenido TB susceptible a los medicamentos.

Esta clasificación incluye la actualización realizada por el Programa Mundial de TB de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020 sobre la definición de tuberculosis extremadamente resistente (XDR-TB)), así mismo la definición de la pre-XDR-TB realizada por primera vez. Las nuevas definiciones para pre-XDR y XDR-TB ayudarán a

[9] Organización Mundial de la Salud WHO. Tuberculosis. WHO 2022
[10] Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

definir con mayor precisión los grupos de pacientes con TB que requieren regímenes de tratamiento complejos[11].

La definición actualizada de XDR-TB establecida por la OMS es: TB causada por cepas de M. tuberculosis que cumplen con la definición de MDR/RR-TB y que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona y al menos a un medicamento adicional del Grupo A (los medicamentos del grupo A son el grupo más potente de medicamentos en la clasificación de medicamentos de segunda línea para el tratamiento de formas de TB resistentes a los medicamentos que utilizan regímenes de tratamiento más largos y comprenden levofloxacino, moxifloxacino, bedaquilina y linezolid).

En la actualización del 2020 la definición de MDR-TB* permanece sin cambios.[12]

2. Clasificación según la American Thoracic Society y los Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Este sistema de clasificación tiene principalmente un uso epidemiológico y se utiliza para comunicados de salud pública, informes e investigaciones de contacto[13]:
   - Clase 0: sin exposición a tuberculosis (TB)
   - Clase 1: exposición a TB; sin evidencia de infección
   - Clase 2: infección por TB latente; sin enfermedad
   - Clase 3: TB activa clínicamente
   - Clase 4: TB no activa clínicamente
   - Clase 5: sospecha de TB; diagnóstico pendiente.

c. EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial

Se estima que en 2020 se afectaron de tuberculosis 9,9 millones de personas en todo el mundo: 5,5 millones en hombres, 3,3 millones en mujeres y 1,1 millones en niños.[14]

Los casos nuevos representan una carga elevada de tuberculosis del 86% que incluyó a 30 países de los cuales ocho representaron los dos tercios del total; encabezando esta lista se encuentra india, seguida de China, Indonesia, Filipinas, el Pakistán, Nigeria, Bangladesh y Sudáfrica.[14]

La tuberculosis afecta principalmente a los adultos en sus años más productivos. Sin embargo, todos los grupos de edad están en riesgo. Más del 95% de los casos y las muertes se concentran en los países en desarrollo. [14]

Las personas infectadas por el VIH tienen 18 veces más probabilidades de desarrollar tuberculosis activa. Ese riesgo de desarrollar tuberculosis activa también es más elevado en las personas que padecen otros trastornos que dañan el sistema inmunitario. Las personas con desnutrición presentan un riesgo tres veces mayor. A nivel mundial, en 2020 se reportó 1,9 millones de nuevos casos de tuberculosis atribuibles a la desnutrición. El consumo de alcohol y el tabaquismo aumentan el riesgo de contraer tuberculosis en un factor de 3,3 y 1,6, respectivamente. En 2020, 0.74 millones de nuevos

[11] Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
[12] Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020. Geneva: World Health Organization; 2021.
[13] BMJ Best Practice. Tuberculosis Pulmonar. Última actualización: Jun 29, 2021
[14] Organización Mundial de la Salud. OMS. Tuberculosis. WHO 2022

casos de tuberculosis en todo el mundo fueron atribuibles al trastorno por consumo de alcohol y 0,73 millones al tabaquismo**.**

En 2020 fallecieron unas 214 000 personas por tuberculosis asociada al VIH. El porcentaje de casos notificados de tuberculosis para los que se disponía de un resultado documentado de una prueba de VIH en 2020 fue del 73%, en comparación con el 70% en 2019. En la Región de África de la OMS, donde la carga de tuberculosis asociada al VIH es la más elevada, el 85% de los pacientes con tuberculosis tenían un resultado documentado de una prueba del VIH. A nivel mundial en el 2020, el 88% de los pacientes de tuberculosis con infección conocida por el VIH estaban en tratamiento antirretrovírico.

La OMS en su informe mundial sobre tuberculosis de 2021 señaló que, en todo el mundo, en el 2020, más de 157 000 personas fueron diagnosticadas con tuberculosis resistente a la rifampicina, multidrogoresistente (MDR) o extremadamente resistente, representando una caída en los datos en relación al 2019 en el que se reportó más de 201,000 personas diagnosticadas. El motivo de esta caída representa las dificultades para mantener las actividades de vigilancia durante la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) más que cualquier éxito en el control de la propagación de la TB resistente a los medicamentos y ocasión una disminución general del 17% en los casos de TB en general a nivel mundial en 2020.

Así mismo en el informe de la OMS se reportó que en el 2020 se había estimado que, en todo el mundo, aproximadamente el 3,3 % de todos los casos nuevos de TB y el 18 % de los casos tratados previamente son causados por cepas MDR o resistentes a la rifampicina. Las encuestas en todo el mundo indican que la TB resistente a los medicamentos es un gran problema, aunque la carga global de TB-MDR en relación con el número de casos nuevos y tratados es relativamente estable.

A nivel de las Américas

En la región de las Américas, la variación porcentual de casos de tuberculosis notificado entre el 2020 y el 2019 fue de menos 16%.

En el 2019, el 56% de casos de tuberculosis se concentró en 3 países de la región de las Américas, Brasil (33,1%), Perú (13,4%) y México (10,3%). Perú fue el segundo país con mayor tasa (120 por 100000 habitantes), por debajo de Haití.

A nivel nacional

En el Perú anualmente se notifican alrededor de 27 mil casos nuevos de enfermedad activa y 17 mil casos nuevos de tuberculosis pulmonar frotis positivo. Es uno de los países con mayor cantidad de casos de tuberculosis en las Américas. La emergencia de cepas resistentes ha complicado las actividades de prevención y control, en los últimos 2 años, se han reportado más de 1500 pacientes con tuberculosis multidrogoresistente (MDR) por año y alrededor de 100 casos de tuberculosis extensamente resistente (XDR) por año.[15]

La pandemia de COVID-19 ha revertido años de progreso en la prestación de servicios esenciales de TB y la reducción de la carga de la enfermedad de TB. El Perú no fue ajeno a la situación de COVID-19, el descenso de la notificación de casos de tuberculosis guarda relación con la disminución de la prestación de servicios de salud en general, incluyendo los servicios de tuberculosis, debido a las medidas de

[15] CDC-MINSA. Vigilancia epidemiológica de tuberculosis. 2022

confinamiento, al temor de la población a contagiarse en los servicios de salud y al redireccionamiento del personal hacia la atención de la pandemia, lo cual puede haber originado retraso en la identificación de casos de TB y/o en el reporte en los sistemas de información en el MINSA (SIEpi-TB y SIG-TB).

En las recomendaciones del CDC-Perú se establece que el MINSA para el periodo post pandemia de la COVID-19, debe retomar y fortalecer la organización de la estrategia de tuberculosis y los equipos de vigilancia epidemiológica en los diferentes niveles de atención; muchos de los actores directos en el control de la TB se han integrado recientemente a los equipos de trabajo, lo cual requiere capacitación y acompañamiento en el desarrollo de análisis, programación e implementación de estrategias de prevención y control. Asimismo, se requiere del acondicionamiento de los servicios de salud que permita garantizar la captación y diagnóstico oportuno de casos sospechosos, y la identificación, evaluación y seguimiento de toda persona que sea parte del grupo familiar y social del afectado con tuberculosis[16]

d. DIAGNOSTICO[17]

El diagnóstico de TB MDR se confirma tradicionalmente con cultivos y pruebas de susceptibilidad a los medicamentos (DST). La adición de pruebas moleculares puede identificar rápidamente la resistencia a la rifampicina y la isoniazida y se prefiere a las pruebas convencionales para el manejo inicial.[18]

Cuando no se realizan pruebas moleculares, se puede sospechar TB MDR antes de recibir los resultados de susceptibilidad a los medicamentos si se cumple uno o más de los siguientes:

- Los factores de riesgo para la TB MDR están presentes
- Hay frotis de esputo persistentemente positivos y/o cultivos seriados a pesar de la adherencia al tratamiento antituberculoso estándar
- Hay poca mejoría en los signos y síntomas de la TB a pesar de la adherencia al tratamiento estándar contra la TB

El diagnóstico definitivo de TB resistente a los medicamentos requiere que se detecte la bacteria Mycobacterium tuberculosis y se determine la resistencia a los medicamentos antituberculosos. Esto se puede realizar aislando la bacteria por cultivo, identificándola como perteneciente al complejo M. tuberculosis (MTBc), realizando una prueba de susceptibilidad a los medicamentos (DST) con medios sólidos o líquidos o realizando una prueba molecular respaldada por la OMS para detectar el ADN de la TB y mutaciones asociadas a la resistencia.

Pruebas de susceptibilidad a fármacos (DST)

La DST juega un papel importante en la mayoría de las estrategias para identificar y tratar a los pacientes con TB resistente a los medicamentos o con alto riesgo de TB. Se distinguen dos tipos:

- DST fenotípica (DST convencional), son métodos que permiten la detección de farmacorresistencia independientemente del mecanismo o base molecular y

[16] CDC-Perú Boletín Epidemiológico del Perú SE 11-2022 (del 13 al 19 de marzo del 2022)
[17] World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014
[18] Dynamed. Tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Servicios de información de EBSCO. Consultado el 6 de noviembre de 2022. https://www.dynamed.com/condition/multidrug-resistent-tuberculosis-mdr-tb

pueden realizarse como pruebas directas o indirectas en medios sólidos o en medios líquidos.

- DST genotípica, se realiza mediante pruebas moleculares que detectan los determinantes genéticos de la resistencia en lugar del fenotipo resistente. Las tecnologías disponibles pueden amplificar tanto el ADN como el ARN, siendo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) el método de amplificación más común.

Resistencia[19]

Existen dos vías principales que conducen al desarrollo de TB farmacorresistente: (1) farmacorresistencia adquirida (secundaria) y (2) farmacorresistencia primaria. Estos caminos son interconectados y tienen muchos factores contribuyentes (entre ellos debilidades del sistema de salud, factores de riesgo subyacentes y determinantes sociales).

Farmacorresistencia adquirida

Durante el curso del tratamiento, la mutación cromosómica de los genes diana del fármaco induce resistencia adquirida en Mycobacterium. Las cepas con resistencia adquirida son transmisibles. El desarrollo de mutantes resistentes evoluciona debido a múltiples razones, como: tratamiento prolongado, consumo irregular de medicamentos recetados, escasez de medicamentos o pobreza en comunidades de bajos. Se puede presentar resistencia a ciertos medicamentos de uso común y resistencia secuencial a todos los medicamentos. Los medicamentos ineficaces o las dosis bajas de medicamentos antituberculosos utilizados durante el tratamiento pueden conferir a las bacterias una ventaja adicional para sobrevivir y seleccionar las cepas resistentes para una mayor multiplicación. Eventualmente, esto puede resultar en una mutagénesis que puede conducir a la promoción de una mayor resistencia y finalmente, a la resistencia a múltiples medicamentos.[20]

El Mycobacterium por presentar una baja permeabilidad para la absorción de cualquier agente terapéutico o fármaco debido a su característica pared celular que contiene la estructura compleja del ácido micólico, permite que la exposición prolongada de las drogas a dosis bajas pueda activar la proteína transportadora que luego se sobre expresa y conduce al desarrollo de resistencia fenotípica de manera irreversible. En última instancia, puede dar lugar a una resistencia genética más grave. Las enzimas β-lactamasa codificadas por la bacteria pueden inhibir el antibiótico β-lactámico, lo que genera resistencia a los fármacos. El análisis bioinformático también indica que la membrana de la micobacteria contiene Rv1698 y Rv1973 que juegan un papel importante en el mecanismo de resistencia intrínseca en Mycobacterium.

La resistencia adquirida es el resultado de un tratamiento inadecuado, incompleto o de mala calidad que permite la selección de cepas mutantes resistentes.[21]

Farmacorresistencia primaria.

[19] World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014
[20] Lallungawi J, Nath D, Chakraborty S. Drug resistant Tuberculosis: A review. Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 74 (2021) 101574
[21] World Health Organization 2014 (WHO). Handbook for Guideline for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis.2014

Se presenta cuando una persona se infecta con una cepa de TB resistente a los medicamentos. La transmisión de la TB resistente a los medicamentos ocurre exactamente de la misma manera que la transmisión de la TB sensible.
La TB farmacorresistente no diagnosticada, no tratada o mal tratada contribuye a una alta prevalencia sostenida de la TB farmacorresistente, así como a una alta proporción de casos de TB infecciosa farmacorresistente en la comunidad.
Los entornos propicios para la transmisión de la TB (como el hacinamiento, la mala ventilación y las malas prácticas de control de infecciones en los establecimientos de salud y otros entornos de congregación) también contribuyen a la transmisión de la TB resistente a los medicamentos.
Al igual que la TB sensible a los medicamentos, la TB resistente solo progresa a una enfermedad activa en una minoría de las personas infectadas, y la infección por TB resistente puede permanecer latente durante largos períodos de tiempo. Un sistema inmunológico que funciona mal aumenta el riesgo de progresión y, por lo tanto, los factores que pueden afectar el sistema inmunológico (desnutrición, diabetes, silicosis, tabaquismo, abuso de alcohol, una amplia gama de enfermedades sistémicas y tratamientos con inmunosupresores) también están en riesgo para el desarrollo de la enfermedad de tuberculosis resistente.

e. TRATAMIENTO HABITUAL[22]

Tuberculosis resistente a los medicamentos

El tratamiento de la TB resistente a los medicamentos es complejo y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. El manejo de los pacientes debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento precisos deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.

El tratamiento actual para la tuberculosis RR/MDR recomendados para los programas nacionales se guía por las recomendaciones establecidas en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS), de igual forma las recomendaciones sobre el tratamiento que se establecen en las GPC de las instituciones referentes.

Guías de la OMS

En la aplicación de las recomendaciones de las guías de la OMS, se debe considerar que se presentan en diferentes versiones y están en proceso constante de actualización en función de la evidencia científica que surge de las investigaciones que se vienen realizando.

Los diferentes tipos de guías en función a la revisión por pares incluyen las siguientes.

- Guías de asesoramiento rápido: la revisión por pares puede limitarse a la revisión del borrador completo solamente, inmediatamente antes de la aprobación final, tal vez por 3 a 6 expertos.

[22] BMJ Best Practice. Metastatic breast cancer. March 2021

- Guías estándar: se espera un proceso de revisión por pares más completo, que incluya: revisión de preguntas; revisión de tablas de evidencia y borradores de recomendaciones completos (después de la reunión de la guía); un registro de la respuesta a los comentarios y cualquier cambio que se realice.
- Guías completas: se espera que la revisión por pares sea como la anterior, con una revisión adicional opcional después de un segundo borrador.

Las actualizaciones pueden ser:

- Por fecha de revisión: indican cuánto tiempo se espera que las recomendaciones sigan siendo válidas. No existe una regla absoluta sobre la duración de la validez. Para las pautas estándar y completas, se sugiere un mínimo de dos años y un máximo de cinco años.
- Actualización de recomendaciones: Para todas las recomendaciones de la OMS que no se basen en una revisión rigurosa de la evidencia.
- Actualizaciones provisionales: Ocasionalmente, las guías pueden actualizarse antes de la fecha de "revisión". Por ejemplo, si se publica nueva evidencia que respalde o contradiga las recomendaciones actuales. Esta nueva evidencia siempre debe verse en el contexto del cuerpo total de evidencia que respalda las recomendaciones. Por lo tanto, debe ser parte de una revisión sistemática nueva o actualizada. Cualquier actualización provisional que implique cambios en las recomendaciones debe ser revisada por el comité de revisión de las guías (GRC). Las actualizaciones que agregan nueva evidencia sin cambiar las recomendaciones no requieren revisión, aunque bajo ciertas circunstancias, si el tema o la nueva evidencia es muy controvertida, puede ser recomendable la revisión de GRC.

Además, la OMS cuenta con un Handbook de acompañamiento de las guías, en la versión del 2014 se establecen conceptos y principios a tener en cuenta en el manejo de la TB resistente a los medicamentos, entre ellos los siguientes

Tratamiento estandarizado: Todos los pacientes de un grupo o categoría definidos reciben el mismo régimen de TB-MDR). La sospecha de TB-MDR debe confirmarse mediante DST siempre que sea posible. Los datos de la vigilancia de la resistencia a los medicamentos (DRS) de poblaciones de pacientes representativas se utilizan como base para el diseño del régimen en ausencia de las pruebas de sensibilidad (DST) individual.

Tratamiento individualizado: cada régimen está diseñado en función de los antecedentes de tratamiento de la TB del paciente y los resultados individuales de la DST.

Recomendaciones fuertes: la guía comunica el mensaje de que los efectos deseables del cumplimiento de la recomendación superan los efectos indeseables. Esto significa que, en la mayoría de las situaciones, la recomendación puede adoptarse como política.

Recomendaciones condicionales: Se realizan cuando hay mayor incertidumbre o si la adaptación local tiene que dar cuenta de una mayor variedad de valores y preferencias, o cuando el uso de los recursos hace que la intervención sea adecuada para algunos lugares, pero no para otros. Esto significa que existe la necesidad de un debate y una participación sustanciales de las partes interesadas antes de que esta recomendación pueda adoptarse como política.

Además, la OMS recomienda que un programa de tuberculosis con buen desempeño debe lograr al menos una tasa de éxito del tratamiento del 90% y una tasa de curación del 85%. Estos objetivos contribuyen a la reducción efectiva de la transmisión de la

tuberculosis a nivel institucional y comunitario, y a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la tuberculosis.

Los programas de control de la tuberculosis en todo el mundo enfrentan desafíos para cumplir con la tasa de éxito del tratamiento recomendado, particularmente para personas con diagnóstico nuevo de tuberculosis pulmonar confirmada bacteriológicamente (BC-PTB). De acuerdo con los datos actuales, la tasa global de éxito del tratamiento para personas con un nuevo diagnóstico de BC-PTB mejoró del 82 % en 2016 al 85 % en 2017, que sigue siendo inferior al objetivo deseado de al menos el 90 %.[23]

En la estrategia fin de la tuberculosis la OMS considera a la tasa de éxito de tratamiento de TB entre los diez principales indicadores prioritarios para el seguimiento de la implementación de esta estrategia a nivel mundial y nacional. Este indicador juntamente con el indicador cobertura del tratamiento Anti TB se constituyen en indicadores del seguimiento de los progresos hacia la cobertura sanitaria universal en el marco de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) propuesto por las Naciones Unidas. Así mismo define como tasa de éxito de tratamiento al porcentaje de pacientes notificados con TB que fueron tratados con éxito. Para el cálculo del indicador se incluyen los pacientes con TB sensible y TB DR combinadas, aunque también pueden informarse los resultados por separado.[24]

Recomendaciones de la OMS

A partir del 2011 la OMS para resumir la evidencia y formular recomendaciones de políticas y comentarios adjuntos ha incorporado en sus guías el enfoque de la evaluación de la calidad de la evidencia científica, que avala sus recomendaciones basadas en la metodología de evaluación y desarrollo de la valoración y graduación de las recomendaciones (metodología GRADE). La OMS utiliza esta metodología porque representan estándares acordados internacionalmente para hacer recomendaciones transparentes.

En la Guía de la OMS actualizada el 2011, para el tratamiento de TB MDR, se recomendó un régimen estándar para la fase intensiva (fase inicial del curso del tratamiento durante el cual un agente parenteral (inyectable), que debería estar compuesto por 4 medicamentos de segunda línea incluyendo un agente inyectable. En esta guía se indicaba los siguientes grupos con agentes antituberculosis de segunda línea:

Agentes parenterales de segunda línea:	kanamicina (Km), amikacina (Amk), capreomicina (Cm)
Fluoroquinolonas:	levofloxacin (Lfx), moxifloxacin (Mfx), gatifloxacin (Gfx), ofloxacin (Ofx)
Otros agentes de segunda línea:	etionamida (Eto), prothionamide (Pto), cycloserine (Cs), terizidone (Trd), p-aminosalicylic acid (PAS)
Agentes del grupo 5:	clofazimina (Cfz), linezolid (Lzd), amoxicillina/clavulanato (Amx/Clv),

[23] Izudi J, Imelda K. Tamwesigire and Francis Bajunirwe. Treatment success and mortality among adults with tuberculosis in rural eastern Uganda: a retrospective cohort study. BMC Public Health (2020) 20:501
[24] Organización Mundial de la Salud OMS. Implementación de la Estrategia Fin de la TB: Aspectos Esenciales.2016

	tioacetazona (Thz), claritromicina (Clr), imipenem (Ipm)

En relación al Grupo 5 en la guía (2011) se sostiene que, de acuerdo la evidencia se observó que los pacientes que tomaban los medicamentos de este grupo tenían peores resultados, un efecto que se atribuye en gran parte a la confusión. Cuando se analizó el efecto individual en algunos de los medicamentos incluidos, no se pudo discernir una asociación significativa con la curación y en otros no fue posible realizar un análisis por separado dado el pequeño número de casos tratados con estos agentes. Por tal motivo la guía (2011) recomendaba que solo se debía recurrir a los antibióticos de este grupo si se necesitaban fármacos adicionales para llevar el total a cuatro. Así mismo solo se recomendaba más de cuatro fármacos en el caso de enfermedad extensa o eficacia incierta. El régimen recomendado incluía en la guía (2011) los siguientes fármacos: Pirazinamida (Z)+ Fluoroquinolona + 1Agente inyectable + etionamide (o prothionamide) y ciclocerina o PAS, si cicloserina no puede ser usado. **(**Recomendación condicional / muy baja calidad de evidencia)**.**
En la recomendación para el régimen de tratamiento no se incluyó a linezolid, debido a que la evidencia disponible no permitió realizar un análisis separado para linezolid dado el pequeño número de casos tratados con este agente. El régimen recomendado fue el siguiente[25]

Hasta 2016, el tratamiento de la TB MDR se basaba en un fármaco inyectable más una fluoroquinolona (moxifloxacina, levofloxacina o gatifloxacina) con una duración de 18 a 20 meses o más. En 2016, las guías de la OMS recomendaron por primera vez el uso de un régimen de tratamiento corto en pacientes seleccionados, en base a los resultados de varios estudios publicados que incluyeron cohortes de pacientes con TB MDR tratados con regímenes con una duración entre 9 y 12 meses. A pesar de la incorporación de estos esquemas abreviados, el éxito general del tratamiento de la TB MDR se mantuvo lejos de los hitos de 2035. Los objetivos para 2035 son reducir la tasa de incidencia de TB en un 90 % a ≤10 casos por 100 000 habitantes por año y reducir el número absoluto de muertes por TB en un 95 % en comparación con la línea de base de 2015, que corresponden al objetivo general de poner fin a la epidemia mundial de TB para 2035. Los objetivos para 2030 (reducciones del 80% y 90% respectivamente en comparación con 2015)

El régimen de tratamiento recomendado en el 2016 por la OMS incluyó la suplementación con un fármaco inyectable y altas dosis de INH, responsable de una alta proporción de efectos secundarios, entre ellos, insuficiencia auditiva y renal. Las recomendaciones establecidas en la Guía de la OMS en el 2016 fueron las siguientes:

- Régimen corto de 9-12 meses en lugar de un régimen prolongado
  Para pacientes con TB-RR o TB-MDR que no fueron tratados previamente con medicamentos de segunda línea y en quienes se excluyó o se consideró muy improbable la resistencia a las fluoroquinolonas y a los agentes inyectables de segunda línea (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).
- Medicamentos recomendados para TB-RR y TB- MDR
  Sobre el diseño de regímenes de TB-MDR para adultos y niños, se propone reagrupar los medicamentos para la TB de los que se usaban anteriormente. Estos

[25] WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. 2011

incluyen medicamentos utilizados en el tratamiento de TB de primera línea que también pueden tener un papel en el fortalecimiento de la TB-MDR

Group A. Fluoroquinolones[b]	Levofloxacin (Lfx), Moxifloxacin (Mfx), Gatifloxacin (Gfx)
Group B. Second-line injectable agents	Amikacin(Am) Capreomycin (Cm) Kanamycin (Km) Streptomycin (S)[c]
Group C. Other core second-line agents[b]	Ethionamide (Eto) / prothionamide (Pto) Cycloserine (Cs) / terizidone (Trd), Linezolid (Lzd), Clofazimine (Cfz)
Group D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid (H[h]) D2 Bedaquiline(Bdq) Delamanid (Dlm) D3 p-aminosalicylic acid (PAS) Imipenem–cilastatin[d] (Ipm) Meropenem[d] (Mpm) Amoxicillin-clavulanate[d] (Amx-Clv) (Thioacetazone)[e] (T)
a This regrouping is intended to guide the design of longer regimens; the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is standardized (see Section A). b Medicines in Groups A and C are shown by decreasing order of usual preference for use (subject to other considerations; see text). c Refer to the text for the conditions under which streptomycin may substitute other injectable agents. Resistance to streptomycin alone does not qualify for the definition of XDR-TB (26). d Carbapenems and clavulanate are meant to be used together; clavulanate is only available in formulations combined with amoxicillin. e HIV-status must be confirmed to be negative before thioacetazone is started.	

Clofazimina y linezolid se recomiendan como medicamentos básicos de segunda línea en el régimen de TB-MDR, mientras que el ácido p-aminosalicílico es un agente complementario.

En los últimos años han surgido tres nuevos fármacos para el tratamiento de la TB: bedaquilina (BDQ), delamanid (DLM) y pretomanida (PTM), que han demostrado mejorar el porcentaje de éxito terapéutico en pacientes con TB MDR. Además, los medicamentos reutilizados, como linezolid (LZD) y clofazimina (CFZ), han fortalecido la evidencia de medicamentos alternativos para el tratamiento de la TB MDR. Varios estudios han evaluado un nuevo régimen más corto totalmente oral (sin usar un aminoglucósido inyectable) con resultados prometedores.

Las recomendaciones de regímenes más cortos totalmente orales aún abogan por una duración del tratamiento de 9 a 12 meses con una combinación de siete medicamentos que incluyen, entre otros, BDQ, levofloxacina/moxifloxacina y dosis altas de INH, DLM y LZD, a pesar de los buenos resultados en los datos del mundo real, aún no se incluyen en las recomendaciones para un tratamiento más corto debido a la calidad insuficiente de los datos. Estos cambios en la recomendación del tratamiento de la TB MDR han llevado a actualizaciones en la clasificación de medicamentos para la TB MDR y en la definición de TB extremadamente resistente (TB XDR) y TB pre-XDR.

En agosto del 2018 la OMS emitió una comunicación rápida en la que informó los cambios clave en medicamentos de la guía anterior (2016)

<u>Tratamiento prolongado</u>

Se revisó la agrupación de medicamentos para la TB recomendados para su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR. Los medicamentos se han reagrupado en tres categorías y clasificados según la evidencia más reciente sobre el equilibrio entre la eficacia y la seguridad. La nueva agrupación se muestra en la siguiente tabla

GROUP	MEDICINE	Abbreviation
Group A: Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin OR Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline[1,4]	Bdq
	Linezolid[2]	Lzd
Group B: Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine OR Terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid[3,4]	Dlm
	Pyrazinamide[5]	Z
	Imipenem-cilastatin OR Meropenem[6]	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (OR Streptomycin)[7]	Am (S)
	Ethionamide OR Prothionamide	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid	PAS

1. La evidencia sobre la seguridad y eficacia de Bdq más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; El uso prolongado de Bdq en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
2. No se establece la duración óptima del uso de Lzd. El uso durante al menos 6 meses demostró ser altamente efectivo, aunque la toxicidad puede limitar su uso.
3. La posición de Dlm se volverá a evaluar una vez que se hayan revisado los datos de pacientes individuales del ensayo 213; estos datos no estaban disponibles para la evaluación de evidencia en julio descrita anteriormente. La evidencia sobre la seguridad y la eficacia de Dlm más allá de los 6 meses fue insuficiente para la revisión; el uso prolongado de Dlm en pacientes individuales deberá seguir las mejores prácticas de uso "fuera de etiqueta".
4. La evidencia sobre el uso simultáneo de Bdq y Dlm fue insuficiente para la revisión.
5. Z solo se cuenta como un agente efectivo cuando los resultados de DST confirman la susceptibilidad.
6. La amoxicilina-ácido clavulánico se administra con cada dosis de Imp-Cln o Mpm, pero no se cuenta como agente separado y no debe usarse como agente separado.
7. Am y S solo se deben considerar si los resultados del DST confirman la susceptibilidad y se puede garantizar una monitorización audiológica de alta calidad para la pérdida auditiva. S debe considerarse solo si no se puede usar Am y si los resultados de la DST confirman la susceptibilidad (la resistencia a S no es detectable con los ensayos de sonda de línea molecular de segunda línea y se requiere la DST fenotípica).

Los regímenes prolongados para la TB-MDR suelen durar de 18 a 20 meses y pueden ser estandarizados o individualizados. Estos regímenes suelen estar diseñados para incluir al menos cinco medicamentos que se consideran efectivos.
En relación a la priorización de los agentes de los diferentes grupos se establece lo siguiente

- Grupo A. Medicamentos a priorizar: levofloxacino/moxifloxacino, bedaquilina y linezolid
- Grupo B. Los medicamentos que se añadirán en la fase de continuación: clofazimina, cicloserina/terizidona
- Grupo C. Medicamentos a incluir para completar los esquemas y cuando no se puedan utilizar agentes de los Grupos A y B: etambutol, delamanid, pirazinamida, imipenem-cilastatina, meropenem, amikacina (estreptomicina), etionamida/protionamida, ácido p-aminosalicílico;

Los medicamentos que ya no se recomiendan son kanamicina y capreomicina, dado el mayor riesgo de fracaso del tratamiento y recaída asociado con su uso en regímenes más prolongados para la TB-MDR. El uso de amikacina no mostró un

Régimen más corto de TB-MDR

Medicamentos del grupo A.

- Falta evidencia sobre el desempeño de regímenes más cortos para la TB-MDR modificados a partir de la forma estandarizada recomendada en 2016 (p. ej., bedaquilina o linezolid reemplazando al agente inyectable o levofloxacino reemplazando moxifloxacino).

Elección de un régimen de TB-MDR

- Las opciones de tratamiento para la TB-MDR son cada vez más individualizadas como resultado de las innovaciones en el diagnóstico y la creciente comprensión científica de la base molecular de la resistencia a los medicamentos y la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos para la TB. Tres señales son claras a partir de la evaluación de la evidencia científica actual:
  - La viabilidad de regímenes de tratamiento totalmente orales y efectivos para la mayoría de los pacientes;
  - La necesidad de garantizar que se excluya la resistencia a los medicamentos (al menos a las fluoroquinolonas y los inyectables) antes de iniciar el tratamiento de los pacientes, especialmente para el régimen más corto de TB-MDR;
  - La necesidad de una estrecha vigilancia de la seguridad del paciente y la respuesta al tratamiento y un umbral bajo para cambiar a los pacientes que no responden o que experimentan intolerancia a medicamentos a medicamentos alternativos y/o nuevos regímenes basados en la reagrupación de agentes.

La recomendación establecida posteriormente en la guía de tratamiento de OMS de 2018 para tuberculosis resistente a múltiples fármacos/rifampicina (MDR/RR-TB) dan preferencia a los regímenes prolongados totalmente orales durante 18-20 meses y recomienda la combinación: **bedaquilina, levofloxacina (o moxifloxacina) y linezolid, complementada con cicloserina y/o clofazimina**.

Al respecto de esta recomendación, Van Deun and et al, (2018) sostienen: La eficacia de esta combinación en un régimen prolongado no se ha probado en ningún estudio. Las recomendaciones indican que, idealmente, todos los pacientes con TB-MDR deben tener, como mínimo, el aislamiento analizado para la susceptibilidad a fluoroquinolonas, bedaquilina y linezolid antes de comenzar el tratamiento. La capacidad de realizar pruebas de susceptibilidad a los medicamentos en entornos de recursos limitados es insuficiente. Se debe tener en cuenta el riesgo de resistencia adquirida a la bedaquilina, especialmente en pacientes con resistencia no detectada a la fluoroquinolona. Tanto el linezolid como la cicloserina son conocidos por su alta frecuencia de eventos adversos graves. La combinación de bedaquilina, moxifloxacino y clofazimina en el mismo régimen puede aumentar excesivamente el intervalo QT. Estos efectos adversos esperados son difíciles de monitorear y manejar en entornos con recursos limitados y pueden resultar en modificaciones frecuentes y un régimen menos efectivo. Los resultados finales del estudio STREAM han confirmado la no inferioridad del régimen corto en comparación con el régimen prolongado.

En la Guía de la OMS del 2019 en relación a las recomendaciones sobre la composición de regímenes prolongados para pacientes con TB-RR/MDR se establece lo siguiente:
Se deben incluir los tres agentes del Grupo A y al menos un agente del Grupo B para garantizar que el tratamiento comience con al menos cuatro agentes para la TB que

probablemente sean efectivos y que se incluyan al menos tres agentes para el resto del tratamiento después de suspender la bedaquilina. Si solo se usan uno o dos agentes del Grupo A, se deben incluir ambos agentes del Grupo B. Si el régimen no puede componerse únicamente con agentes de los Grupos A y B, se añaden agentes del Grupo C para completarlo (recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto). Las recomendaciones sobre las opciones en relación a linezolid establece su inclusión en regímenes prolongados

La última actualización de la guía para el tratamiento de TB resistente a medicamentos corresponde al 2020, es un consolidado las recomendaciones emitidas en las guías a partir del 2011. Se actualizó una recomendación sobre regímenes cortos para tratar la TB-RR/MDR, entre ellas tenemos: El régimen corto recomendado condicionalmente en esta actualización comprende:
6 Bdq con 4–6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E
El nuevo régimen corto se recomienda como un paquete estandarizado. No se recomienda la inclusión de linezolid en el régimen corto.

V. TECNOLOGÍA A EVALUAR

LINEZOLID EN UN REGIMEN PARA PARA PACIENTES RR/MDR

a. BREVE DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO

Linezolid es un antibiótico de oxazolidinona que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al prevenir la fusión de las subunidades ribosómicas 30S y 50S. También se une a las mitocondrias humanas e inhibe la síntesis de proteínas, que es el mecanismo de toxicidad en el uso clínico.

VI. TRATAMIENTO CON REGIMENES CONTENIENDO LINEZOLID

RECOMENDACIONES EN SUMARIOS Y GUIAS DE PRACTICA CLINICA

Las recomendaciones de Sumarios y Guías de Práctica Clínica se describen a continuación

a. SUMARIOS

Best Practice[26]

La resistencia a los medicamentos puede sospecharse sobre la base de información histórica o epidemiológica. El manejo requiere la consulta de expertos. El régimen debe basarse en los resultados de las pruebas de susceptibilidad a los medicamentos. El manejo de pacientes con más comorbilidades es complejo y requerirá el asesoramiento de un especialista.
El régimen debe incluir los siguientes agentes orales: una fluoroquinolona de última generación (es decir, levofloxacina o moxifloxacina), bedaquilina, linezolid, clofazimina, cicloserina o terizidona.
Si no se puede armar el régimen con cinco medicamentos orales efectivos, se pueden usar los agentes inyectables amikacina o estreptomicina (dependiendo de las pruebas de susceptibilidad).

[26] BMJ Best Practice. Pulmonary tuberculosis. Last updated: Jun 30, 2022

Uptodate[27]

La selección del régimen depende de varios factores que incluyen la gravedad de la enfermedad, la disponibilidad de medicamentos, logística administrativa, experiencia del proveedor y preferencia del paciente.
Para la mayoría de las pacientes no embarazadas con TB-MDR pulmonar sin complicaciones, recomiendan el tratamiento con un régimen abreviado que contiene bedaquilina (Grado 2C). Se justifica un régimen individualizado más largo para grupos de pacientes sin datos suficientes para el uso de un régimen abreviado que contiene bedaquilina y en entornos con disponibilidad limitada de medicamentos.

Régimen corto
Para la mayoría de las pacientes no embarazadas con TB-MDR pulmonar sin complicaciones, se recomienda el tratamiento con un régimen corto que puede incluir:
- Regímen con bedaquilina.
  Bedaquilina, pretomanida y linezolida"(BPaL). Se ha convertido en uno de los regímenes en muchos programas de TB de los Estados Unidos y en todo el mundo
- Regímenes alternativos
  - Régimen de 9 a 12 meses.
    Consta de los siguientes componentes:
    Fase intensiva:
    Durante cuatro meses (diariamente) con siete medicamentos: bedaquilina, dosis altas de INH (15 a 20 mg/kg/día), etambutol, pirazinamida, moxifloxacina o levofloxacina, protionamida o etionamida y clofazimina. En la actualización de la guía de la OMS de 2020, se recomienda el uso de bedaquilina en lugar de un agente inyectable.
    Fase de continuación:
    Durante cinco meses (diariamente) con cuatro medicamentos: etambutol, pirazinamida, moxifloxacina y clofazimina.
  - Otros regímenes:
    Régimen de seis meses: se evaluó un régimen totalmente oral de seis meses que incluye levofloxacina, bedaquilina y linezolid.
    Régimen inyectable de más de nueve meses

Régimen individualizado prolongado
Para grupos de pacientes sin datos suficientes para el uso de un régimen corto que contiene bedaquilina, entornos con disponibilidad limitada de medicamentos y con las siguientes indicaciones: (1) Enfermedad diseminada, meníngea o del sistema nervioso central, (2) Pacientes con infección avanzada por VIH (CD4<50 células/microL) y enfermedad extrapulmonar, (3) embarazo, (4) Tuberculosis extensa (o avanzada), como enfermedad cavitaria bilateral o daño parenquimatoso extenso en la radiografía de tórax (5) Contraindicación para uno o más medicamentos en los regímenes de curso más cortos.
Fase intensiva:
Administración de al menos cinco medicamentos (si es posible), durante cinco a siete meses después de la conversión del cultivo de esputo (realizada después de dos meses de tratamiento).
El régimen debe incluir el uso de una levofloxacina o moxifloxacina, bedaquilina, linezolid, clofazimina y cicloserina , a menos que existan contraindicaciones como toxicidad o falta de eficacia.
Si no se puede armar un régimen completamente oral, se puede usar un agente inyectable (amikacina o estreptomicina). En tales casos, se sugiere una fase intensiva de

[27] Riley L, Fordham von Reyn, Elinor L. Baron. Tuberculosis: historia natural, microbiología y patogenia UpToDate. Octubre 2022

seis a siete meses para la mayoría de los pacientes; la duración puede modificarse según la respuesta del paciente a la terapia.

Fase de continuación:

La administración de los medicamentos utilizados durante la fase intensiva (excluyendo bedaquilina o agente inyectable), administrada durante 15 a 24 meses después de la conversión del cultivo de esputo. Los pacientes que han recibido tratamiento previo con pirazinamida o etambutol también pueden justificar un fármaco oral adicional de segunda línea si no se puede confirmar la susceptibilidad.

Los regímenes deben adaptarse a los resultados de susceptibilidad al fármaco cuando estén disponibles y a los efectos secundarios y toxicidades del fármaco

b. GUÍAS DE PRACTICA CLÍNICA O PROTOCOLOS (INTERNACIONALES)

Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA)

Las tres instituciones patrocinaron conjuntamente esta nueva guía práctica sobre el tratamiento de la tuberculosis resistente a los medicamentos (DR-TB).

En relación a la selección de medicamentos orales para el tratamiento de la TB-MDR recomiendan incluir linezolid (recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia).

Esta es una recomendación condicional a pesar de que los regímenes que contienen linezolid muestran una gran reducción en la mortalidad y mejoran el éxito del tratamiento, similar a la bedaquilina y las fluoroquinolonas de última generación, sin embargo, linezolid presentó más efectos adversos y el balance de beneficios y daños fue menos favorable en comparación con esos fármacos

Necesidades de investigación. Se están realizando ensayos clínicos de combinaciones de nuevas entidades químicas más linezolid, incluso cuando se administran en diferentes dosis y duraciones para optimizar su efecto terapéutico y minimizar la toxicidad. Se necesitan más datos farmacocinéticos y de seguridad de linezolid para encontrar la dosis óptima en adultos y niños.

En el siguiente cuadro se resumen las recomendaciones sobre medicamentos para usar en un régimen de tratamiento para pacientes con tuberculosis multidrogoresistente, incluida la fuerza de la recomendación, la certeza en la evidencia y los efectos relativos sobre la muerte y el éxito del tratamiento. El éxito se define como la curación al final del tratamiento o la finalización del tratamiento.

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolone: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolone: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.3 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)
Pyrazinamide	Conditional		Very Low	aOR 0.7 (0.6 to 0.8)	aOR 0.7 (0.5 to 0.9)
Injectables: Carbapenems w/ clavulanic acid	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.5 to 1.7)	aOR 4.0 (1.7 to 9.1)
Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
P-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.2 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrolides: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin-clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

aOR = ajustada razón de probabilidades; IC = intervalo de confianza; OMS = Organización Mundial de la Salud

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

En el tratamiento de la tuberculosis con resistencia a rifampicina (mono- o polirresistencia), con sensibilidad a isoniacida en la actualidad se sigue manteniendo que los casos de resistencia aislada a Rifampicina (R) son poco frecuentes en la práctica clínica, siendo la R la que condiciona el pronóstico en los pacientes con TB-MDR, se debe tratarlos como tal, añadiendo al esquema H, si se confirma su sensibilidad (recomendación condicional, baja a muy baja calidad de evidencia).
Actualmente la evidencia tan importante acumulada está conllevando, cambios casi continuos. La Guía de la OMS en marzo de 2019 recomendaba de manera prioritaria los esquemas alargados (18-20 meses) orales, individualizados, tras los estudios con nuevos fármacos, sin embargo, en diciembre de 2019 la OMS ha publicado una comunicación rápida recomendando que se dé prioridad a los esquemas acortados orales con Bdq; y una nueva publicación en enero de 2020 en base a la evidencia acumulada, se recomienda que sea un esquema acortado en el que la Bdq sea utilizado de manera prioritaria. Por lo tanto, en base a la evidencia más reciente, en el tratamiento de la TB-RR/MDR se debería dar prioridad a los esquemas acortado orales, basados en Bdq y no se deberían utilizar más en la TB-RR/MDR los esquemas acortados (o alargados) con inyectable, porque se ha acumulado evidencia de que los esquemas orales son mejores y menos tóxicos.

En base a esta evidencia, en estos pacientes se podría recomendar uno de los siguientes esquemas:

A) Esquemas acortados orales con Bdq

Se podrían valorar uno de los siguientes 3 esquemas:

1◦ En este primer esquema hay 2 posibilidades:

a) Si la baciloscopia es negativa al cuarto mes:
4 Bdq*- Lfx/Mfx-Cfz-Eto/Pto-E-Z-Hh/2 Bdq-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E/3 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E.

b) Si la baciloscopia es positiva al cuarto mes:
6Bdq*-Lfx/Mfx-Cfz-Eto/Pto-E-Z-Hh/5Lfx/Mfx-Cfz-Z-E.
(recomendación condicional, baja a muy baja calidad de evidencia)

*En ambas opciones la Bdq debe ser administrada durante 6 meses, en la primera opción acompañada de los fármacos de la fase intensiva durante los 4 primeros meses y los de la fase de continuación en los 2 siguientes, completando el tratamiento con 3 meses más de los fármacos de la fase de continuación solos (9 meses en total). Sin embargo, si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del cuarto mes, todos los fármacos de esta fase intensiva y la Bdq se administrarán durante 6 meses, seguidos de los fármacos de la fase de continuación durante 5 meses, siendo la duración total del tratamiento de 11 meses (opción b). Si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del sexto mes, se aceptará el fracaso de este esquema y se deberá diseñar uno diferente. (Hh significa altas dosis de H).

Este régimen de tratamiento tiene la ventaja de que es del que se tiene más evidencia y, por eso, es el que recomienda de manera prioritaria la OMS en su última publicación de enero 2020, y que estaba avalado por un metaanálisis y un ensayo clínico aleatorizado, el único cambio de la sustitución de amikacina por Bdq. Pero tiene el inconveniente de que aún utiliza 7 fármacos en la fase intensiva, incluyendo algunos con muy escasa o dudosa eficacia como Eto/Pto, E, Z y Hh; alguno de ellos tan mal tolerado como Eto/Pto. Debido a la rapidez con la que se están acumulando nuevas evidencias en este tema es de prever que la OMS modifique en breve sus recomendaciones en favor de una de las otras 2 opciones que se exponen a continuación.

2◦ 6 Bdq-hLfx-Lzd-Cfz/3 hLfx-Lzd-Cfz (recomendación condicional, baja a muy baja calidad de evidencia)

Si la baciloscopia sigue siendo positiva al final del sexto mes, se aceptará el fracaso de este esquema y se deberá diseñar un esquema individualizado diferente. Se prefiere hLfx porque prolonga menos que Mfx el intervalo QTc en el electrocardiograma, teniendo en cuenta que el esquema lleva otros 2 fármacos que también prolongan el QTc (Bdq y Cfz). Este esquema tiene las ventajas de utilizar los 4 fármacos a los que se les da prioridad en las recomendaciones de la OMS de 2019 y que, como todos ellos tienen actividad esterilizante, sería suficiente con estos 9 meses totales de tratamiento. Además, como Bdq, Lzd y Cfz apenas se han utilizado en el tratamiento de la TB-RR/MDR en España, hay que asumir una elevada probabilidad de que haya sensibilidad a los fármacos. Idealmente, para empezar este esquema se debería tener un test de sensibilidad que descarte resistencia a las FQ, aunque se podría aplicar también en pacientes con TB-RR/MDR que nunca hayan recibido estos fármacos para el tratamiento de la TB.

3◦ 6-9 Bdq-hLfx-Lzd (recomendación condicional, baja a muy baja calidad de evidencia). Un esquema de 6 meses con altas dosis de Lfx + Lzd + Bdq cumpliría con todos los requisitos para ser considerado un esquema eficaz. Consta de 3 fármacos nuevos, con sensibilidad que se debe confirmar en el caso de Lfx, y todos ellos con capacidad bactericida y esterilizante. En este esquema se prefiere Lfx a Mfx, por ser un fármaco que prolonga menos el espacio QTc en el electrocardiograma, teniendo en cuenta que ya el régimen lleva otro medicamento con el mismo efecto (Bdq). En los casos en que al final del segundo mes la baciloscopia siga siendo positiva, se debería prolongar el régimen hasta los 9

meses, siempre y cuando esta baciloscopia y el cultivo sean negativos al final del cuarto mes de tratamiento.
Las ventajas de estos esquemas orales de 6-9 meses (Lfx + Lzd + Bdq en TB-MDR y Lzd + Bdq + pretomanid en TB-XDR) serían que todos los fármacos se administran por vía oral y que utilizan los mejores fármacos de segunda línea, además de que no son ototóxicos, no necesitan controles de iones y que, al ser mucho más cortos, reducen el riesgo potencial de posibles abandonos. Los inconvenientes que tendrían estos esquemas también los tienen los otros, como son la necesidad de controlar el espacio QTc (al llevar 2 fármacos –Lfx y Bdq– que prolongan el QTc) y de realizar un buen control de la posible toxicidad por Lzd. Sin embargo, este esquema, debe ser utilizado en condiciones programáticas de investigación (control, soporte e inclusión adecuada del paciente, principios de buena práctica clínica, consentimiento informado del paciente, monitorización y tratamiento activo de efectos secundarios de fármacos, monitorización del tratamiento, evaluación de la evolución final, recogida de datos estandarizada), que serían las condiciones mínimas para el manejo de estos pacientes.

B) Esquema alargado por vía oral.
Constaría de una fase intensiva de 6 meses con Bdq + Lfx/Mfx + Lzd + Cfz, más una fase de continuación de 12 meses con Lfx/Mfx + Lzd + Cfz (recomendación condicional, baja [⊕] a muy baja calidad de evidencia), cumpliría con las premisas de las recomendaciones de OMS de marzo de 2019.
El esquema propuesto por ATS/CDC/ERS/IDSA sigue el mismo orden de prioridad y grupos de fármacos que el de la OMS, aunque difiere en cuanto a mayor número de fármacos (5 en la fase intensiva y 4 en la de continuación) y con un tiempo más prolongado del tratamiento (15 a 21 meses después de la conversión del cultivo).
Este esquema debe ser muy eficaz, porque utiliza los fármacos mejores de los que se dispone en el tratamiento de la TB-RR/MDR. Sin embargo, sería un esquema que podría estar utilizando demasiados fármacos y demasiado tiempo, sobre todo al ser todos ellos muy potentes, con más que probable sensibilidad y con capacidad esterilizante. La disparidad entre dichas guías internacionales puede estar motivada porque las recomendaciones tienen un grado de baja o muy baja calidad de evidencia; y además porque ambas guías se basan en un metaanálisis que realizó la propia OMS para obtener el valor de cada uno de los fármacos en los diferentes esquemas de TB-RR/MDR en el que se concluyó que Lzd, carbapenémicos, Lfx/Mfx, Bdq y Cfz eran los fármacos más eficaces, y que el resto de medicamentos apenas aportaban nada al posible éxito del tratamiento de TB-RR/MDR; entre estos últimos se incluían Eto/Pto, cicloserina, ácido paraaminosalicílico, E y Z. Además, se evidenció que la inclusión de fármacos como kanamicina o capreomicina, se asociaba a un peor resultado terapéutico. Con este metáanálisis se concluyó que 4-5 fármacos efectivos y una duración mínima de 18 meses era la pauta más eficaz. Sin embargo, una limitación reconocida de este estudio es que en prácticamente todos los regímenes analizados muchos de los fármacos estaban asociados con muy ligera o ninguna mejoría en los resultados (fármacos poco eficaces, débiles), y con escasa actividad esterilizante.

Organización Mundial de la salud OMS (2020)

Pacientes elegibles con tuberculosis resistente a múltiples fármacos o rifampicina confirmada (MDR/RR-TB)

1. Régimen corto que contiene bedaquilina por vía oral
De 9 a 12 meses de duración en pacientes que no han estado expuestos al tratamiento con medicamentos antituberculosos de segunda línea utilizado en este régimen

durante más de 1 mes, y en quienes se ha excluido la resistencia a las fluoroquinolonas. (Recomendación condicional, certeza muy baja en la evidencia.
Uso de linezolid. - La evidencia disponible para informar esta recomendación se centró en la evaluación de un régimen compuesto por bedaquilina, ya sea levofloxacina o moxifloxacina, etionamida, etambutol, dosis altas de isoniazida, clofazimina y pirazinamida. En 2018, Sudáfrica hizo la transición a un régimen que contiene bedaquilina totalmente oral, modificándolo aún más al reemplazar la etionamida con 2 meses de linezolid .Los análisis secundarios determinaron que un régimen corto que contenía bedaquilina era comparable a un régimen prolongado completamente oral que contenía tanto bedaquilina como linezolid, en términos de resultados de muerte y fracaso; sin embargo, el régimen más pareció tener significativamente menos pérdidas durante el seguimiento. Análisis de sensibilidad adicionales (aunque en los regímenes prolongados que contenían bedaquilina-linezolid versus regímenes prolongados que solo contenían bedaquilina) determinaron que la adición de linezolid a los regímenes que contenían bedaquilina, en general, mejoraría los resultados. Sin embargo, el GDG estuvo de acuerdo en que, debido a la falta de datos directos para regímenes más cortos, no se pudieron sacar conclusiones generales en ese momento.
Hasta que se presente nueva evidencia y esté disponible para la OMS, el régimen corto que contiene bedaquilina totalmente oral que se recomienda usar no incluye linezolid. En entornos con alta probabilidad de resistencia o resistencia confirmada a etionamida, etambutol, pirazinamida, clofazimina y dosis altas de isoniazida, se pueden implementar modificaciones adicionales del régimen utilizando la agrupación prioritaria de medicamentos orales de segunda línea; sin embargo, se desconoce la eficacia, seguridad y tolerabilidad de los regímenes más cortos modificados adicionalmente y deben evaluarse en condiciones de investigación operativa.

2. Regímenes prolongados.
   Se deben incluir los tres agentes del Grupo A y al menos un agente del Grupo B para garantizar que el tratamiento comience con al menos cuatro agentes de TB que probablemente sea eficaz. Si se suspende la bedaquilina se incluiran al menos tres agentes para el resto del tratamiento. Si solo se utilizan uno o dos agentes del Grupo A, se incluirán ambos agentes del Grupo B. Si el régimen no se puede componer solo con agentes de los Grupos A y B, se agregan agentes del Grupo C para completarlo. (Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto
   En pacientes con TB-RR/MDR en regímenes prolongados, se sugiere una duración total del tratamiento de 18 a 20 meses para la mayoría de los pacientes; la duración puede modificarse de acuerdo con la respuesta del paciente a la terapia. (Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto)
   Se recomienda el régimen de bedaquilina, pretomanida y linezolida (BPaL) para la tuberculosis multirresistente con resistencia adicional a las fluoroquinolonas
2. Un régimen de tratamiento de 6 a 9 meses de duración, se puede utilizar en condiciones de investigación operativa en pacientes con tuberculosis multirresistente (MDR-TB) con TB resistente a las fluoroquinolonas, que tienen no ha tenido exposición previa a bedaquilina y linezolid o ha estado expuesto durante no más de 2 semanas. (Recomendación condicional, certeza muy baja en las estimaciones de efecto)

VII. EVIDENCIA COMPARATIVA EN EFICACIA/EFECTIVIDAD

a. REVISIONES SISTEMATICAS Y METAANALISIS

Sigh B and et al (2019), realizaron una revisión sistemática para evaluar la eficacia de linezolid cuando se usa como parte de un régimen de segunda línea para el tratamiento de personas con tuberculosis pulmonar MDR y XDR y evaluar la prevalencia y la gravedad de los eventos adversos asociados con el uso de linezolid en este grupo de

pacientes. Se incluyeron estudios en los que algunos participantes recibieron linezolid y otros no. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de linezolid para la tuberculosis pulmonar MDR y XDR para evaluar los resultados de eficacia. Se agregaron estudios de cohortes no aleatorios para evaluar los eventos adversos. Los resultados primarios fueron muerte por cualquier causa y asociada a tuberculosis, fracaso del tratamiento y curación. Los resultados secundarios fueron la interrupción del tratamiento, tratamiento completo y el tiempo de conversión del cultivo de esputo. Se registraron la frecuencia de todos los eventos adversos graves, los eventos adversos que llevaron a la interrupción del fármaco o la reducción de la dosis y los eventos adversos atribuidos a linezolid, en particular, neuropatía, anemia y trombocitopenia. Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

Se incluyeron tres ECA uno de ellos que evaluó pacientes MDR (Padayatchi 2012), debido a la discordancia significativa de la administración del fármaco del estudio y del placebo se consideró inadecuado para cualquier análisis del efecto de la intervención.
En el siguiente cuadro se muestran los estudios no randomizados que se incluyeron en la revisión

Study	Study design	Country	Recruitment dates	Age	Drug resistance	HIV status reported	Linezolid daily dose	Linezolid duration	Number of participants		
									Linezolid	No linezolid	Total
Migliori 2009	Retrospective cohort	Belarus, Germany, Italy, Switzerland	2001 to 2007	Not reported	18/195 XDR, rest MDR	No	600 to 1200 mg	Median 93 days	85	110	195
Udwadia 2010	Prospective cohort	India	2000 to 2007	Adults > 18 years	7/18 XDR, rest MDR (linezolid group)	No	1200 mg	Mean 247 days	18	60	78
Jo 2014	Retrospective cohort	Republic of Korea	2006 to 2012	Adults >18 years	26/70 XDR, rest MDR; all ofloxacin-resistant	Yes, 9/70 tested – all negative	300 to 600 mg	Median 259 days	26	44	70
Seddon 2014	Retrospective cohort	South Africa	2009 to 2012	Children < 15 years	6/149 (2/3 receiving linezolid) XDR, 16/149 rifampicin-monoresistant, rest MDR	Yes, included, mostly on antiretrovirals	Unknown	Median 480 days	3	146	149
Migliori 2009	Retrospective cohort	Belarus, Germany, Italy, Switzerland	2001 to 2007	Not reported	18/195 XDR, rest MDR	No	600 to 1200 mg	Median 93 days	85	110	195
Udwadia 2010	Prospective cohort	India	2000 to 2007	Adults > 18 years	7/18 XDR, rest MDR (linezolid group)	No	1200 mg	Mean 247 days	18	60	78
Jo 2014	Retrospective cohort	Republic of Korea	2006 to 2012	Adults >18 years	26/70 XDR, rest MDR; all ofloxacin-resistant	Yes, 9/70 tested – all negative	300 to 600 mg	Median 259 days	26	44	70
Seddon 2014	Retrospective cohort	South Africa	2009 to 2012	Children < 15 years	6/149 (2/3 receiving linezolid) XDR, 16/149 rifampicin-monoresistant, rest MDR	Yes, included, mostly on antiretrovirals	Unknown	Median 480 days	3	146	149
Jeong 2015	Retrospective cohort	Republic of Korea	2005 to 2011	Adults > 18 years	All fluoroquinolone-resistant MDR, or XDR	Yes, no HIV-positive participants	300 to 600 mg	Median 426 days	58	86	144
Kwak 2015	Retrospective cohort	Republic of Korea	2006 to 2010	Not reported	26/123 XDR, rest MDR	No	Unknown	Unknown	12	111	123
Van Altena 2015	Retrospective cohort	Netherlands	2000 to 2009	Not reported	4/112 XDR, rest MDR	Yes, included	600 mg	Mean 99 days, median 56 days	53	51	104
Galli 2016	Retrospective cohort	Italy	2010 to 2012	Children < 18 years	1/11 XDR, rest MDR	No	Unknown	Unknown	5	6	11
Jensenius 2016	Retrospective cohort	Norway	1995 to 2014	All, range 2 to 57 years	6/89 XDR, rest MDR	Yes, included	"Usually" 1200 mg	Unknown	52	16	68
Tiberi 2016	Retrospective cohort	Belarus, Belgium, Brazil, Ecuador, Greece, Holland, Italy, Peru, Slovakia, UK	2003 to 2015	Adults > 15 years	XDR and MDR	Yes, included, mostly on antiretrovirals	300 to 1200 mg	Unknown	267	81	348

Gugliel-metti 2017	Retrospective cohort	France	2011 to 2013	Not report-ed	24/45 XDR	Yes, includ-ed	600 mg	Unknown	43	2	45
Ferlazzo 2018	Retrospective cohort	Armenia, In-dia, South Africa	2016	> 18 years and one 14-year old	14/28 XDR, rest MDR (10 fluoro-quinolone resis-tant)	Yes, includ-ed	Unknown	Unknown	23	5	28

La RS no establece ninguna conclusión sobre los pacientes con TB MDR tratados con linezolid y se indica que en general, hay una falta de datos comparativos sobre eficacia y seguridad. El riesgo grave de sesgo y heterogeneidad en la realización y el reporte de estudios no aleatorios hace que los datos existentes, en su mayoría retrospectivos, sean difíciles de interpretar. Serían útiles más estudios prospectivos de cohortes o ECA en países de ingresos bajos y medianos bajos con alta carga de tuberculosis para informar a los formuladores de políticas y a los médicos sobre la eficacia y la seguridad de linezolid como componente de los regímenes de tratamiento de la TB farmacorresistente

Ahmad N and et al, (2017) realizaron un metaanálisis de datos individuales de pacientes tratados por tuberculosis multidrogoresistente (IPDMA) para estimar la asociación de los resultados del tratamiento con el uso de medicamentos antituberculosis específicos, así como el número óptimo y la duración del tratamiento con esos medicamentos. Los principales resultados fueron los siguientes:

Tratamientos en general

Tratamientos exitosos en el 61% (7346/12030) de los pacientes de 25 países en 50 estudios.
Fracasos y recaída en el 8% (1017/12030)
Muertes en el 14% (1729/1230).

Según fármaco usado

Tratamientos exitosos: en comparación con el fracaso o recaída, expresado en Reducción de Riesgo ajustado (RRa) se asoció positivamente con los siguientes fármacos:
Linezolid RRa = 0.15 (IC95%: 0.11 a 0.18)
Levofloxacino RRa = 0.15 (IC95% 0.13 a 0.18)
Carbapenémicos RRa = 0.14 (IC95% 0,06 a 0,21)
Moxifloxacino RRa =0.11 (IC95% 0.08 a 0.14)
Bedaquilina RRa = 0.10 (IC95% 0.05 a 0.14)
Clofazimina RRa = 0.06 (IC95% 0.01 a 0.10)
Mortalidad:
Se observó una asociación significativa entre la reducción de la mortalidad y el uso de
Linezolid RR = – 0.20 (IC95% - 0.23 a – 0.16)
Levofloxacina RR = – 0.06 (IC95% – 0.09 a – 0.04)
Moxifloxacina RR = – 0.07 (IC95% - 0,10 a - 0,04)
Bedaquilina RR = -0.14 IC (IC95% - 0.19 a – 0.10)
En comparación con los regímenes sin ningún fármaco inyectable, la amikacina proporcionó beneficios moderados, pero la kanamicina y la capreomicina se asociaron con peores resultados.
Los medicamentos restantes se asociaron con mejoras leves o nulas en los resultados.
Los resultados del tratamiento fueron significativamente peores para la mayoría de los medicamentos si se usaban a pesar de la resistencia in vitro.
El número óptimo de fármacos efectivos parecía ser cinco en la fase inicial y cuatro en la fase de continuación.
En estos análisis ajustados, la heterogeneidad, basada en un método I^2 simulado, fue alta para aproximadamente la mitad de las estimaciones para medicamentos específicos, aunque relativamente baja para el número de medicamentos y los análisis de duración.
En relación a los regímenes con linezolid los resultados del metaanálisis se muestran en la siguiente tabla

	Drug given (events/total)	Drug not given (events/total)	Crude OR (95% CI)	Propensity score matched multivariate regression			
				Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I^2	Adjusted RD (95% CI)
Linezolid‖							
Susceptible strains**							
Success	722/799	5066/5864	1·5 (1·2–1·9)	799	3·4 (2·6–4·5)	55·6%	0·15 (0·11 to 0·18)
Death	84/883	1456/7320	0·4 (0·3–0·5)	883	0·3 (0·2–0·3)	77·0%	−0·20 (−0·23 to −0·16)

En los resultados del metaanálisis para el tratamiento exitoso se observa un OR crudo de 1.5 con IC95% 1.2 -1.9 que indica una baja asociación entre el uso de linezolid y el éxito del tratamiento, sin embargo luego del ajuste de los factores de confusión mediante el método de propensity score alcanza un valor de más del doble (ORa = 3.4 IC 2.6 a 4.5). Sin embargo los resultados de los estudios incluidos en la RS para evaluar la asociación de linezolid con el éxito del tratamiento, muestran inconsistencia muy moderada ya que el valor del estadístico I^2(55.6%) es cercano al 60% (alta inconsistencia). Además, el valor de OR = 3.4 muestra una asociación débil que puede ser revertida con el ajuste de otros factores de confusión que no se consideraron en el análisis. Para los estudios observacionales un OR para una asociación fuerte debe ser igual o mayor de 5.

En relación a mortalidad, se observa una elevada inconsistencia en los resultados de los estudios que asociaron reducción de la mortalidad con el uso de regímenes con linezolid, en este caso el estadístico I^2 es igual a 77% > de 60% (alta inconsistencia)

<u>Limitaciones del estudio</u>

Según los investigadores de la revisión fueron las siguientes:

Diseño observacional del estudio y las políticas de tratamiento individualizadas en la mayoría de los estudios incluidos; esto podría haber resultado en la confusión del uso de ciertos medicamentos. Es posible que se haya sobrestimado la eficacia de linezolid debido a su uso con más frecuencia en países de ingresos altos.

Las comparaciones estaban potencialmente sesgadas por el hecho de que ciertos fármacos que se analizaron se usaron solo en un número limitado de centros; debido a la preocupación de que los pacientes que recibieron estos medicamentos en estos centros fueran muy seleccionados, se usaron controles de centros donde estos medicamentos no se usaban en absoluto. Sin embargo, este enfoque podría haber resultado en un sesgo opuesto, si los centros en los que usan estos medicamentos también tuvieran peores resultados.

Los análisis de duración fueron particularmente propensos al sesgo, por truncarse o prolongarse en función de la respuesta clínica, además el número de pacientes incluidos en cada análisis se redujo debido a la falta de información, en particular para los análisis de duración posteriores a la conversión.

No fue posible analizar la farmacorresistencia adquirida porque se informó en muy pocos estudios, así mismo los eventos adversos debido a la amplia variabilidad en los métodos de investigación, tratamiento e informe.

Las inferencias para los carbapenémicos también están limitadas por un pequeño número de pacientes y estudios. No se pudo analizar el efecto de las dosis del fármaco porque la mayoría de los centros siguieron las recomendaciones de dosificación estándar, lo que resultó en poca variabilidad.

Es posible que se hayan subestimado los efectos de los fármacos individuales porque se consideró que los pacientes estaban expuestos a cada fármaco si lo tomaban durante un mes o más.

El análisis dentro de los subgrupos de interés, como los niños, las mujeres embarazadas, las personas con enfermedad extrapulmonar solamente o las personas con diabetes se impidió por el número limitado.

Implicaciones para la práctica clínica

Los investigadores refieren que en este metaanálisis de datos de pacientes individuales destaca la importancia de la selección de fármacos sobre la base de los resultados de las pruebas de susceptibilidad a fármacos y proporciona información útil sobre el beneficio potencial de linezolid, bedaquilina, clofazimina, fluoroquinolonas de última generación y carbapenems. Estos resultados deberían motivar esfuerzos inmediatos y vigorosos para realizar ensayos aleatorios, así como estudios observacionales de alta calidad, para evaluar adecuadamente estos medicamentos y esfuerzos paralelos para ampliar el acceso a ellos. También sugieren que muchos de los medicamentos que se usan actualmente para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente, en particular la capreomicina, la kanamicina, la etionamida o la protionamida y el ácido paraaminosalicílico, tienen un beneficio incierto y su uso debe reevaluarse.
Una alta proporción de individuos se perdió durante el seguimiento durante el tratamiento, lo que podría sesgar las estimaciones de los efectos.

Si bien los investigadores del estudio IPDMA promueven el acceso de linezolid, bedaquelina y carbapenems, sin embargo debería estar asociado a la promoción las recomendaciones establecida en la de la GPC de la **Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)** que establece que los regímenes que contienen estos fármacos debe ser utilizado en condiciones programáticas de investigación (control, soporte e inclusión adecuada del paciente, principios de buena práctica clínica, consentimiento informado del paciente, monitorización y tratamiento activo de efectos secundarios de fármacos, monitorización del tratamiento, evaluación de la evolución final, recogida de datos estandarizada), que serían las condiciones mínimas para el manejo de estos pacientes.

Chang K and et al (2013), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con datos individuales con la finalidad de evaluar la eficacia clínica de los regímenes con agentes del grupo 5 de la clasificación del OMS en el tratamiento de pacientes con TB-MDR**.** Se realizó una búsqueda de información de los estudios publicados y se constituyó una corte de 194 pacientes con MDR-TB resistentes a fluoroquinolonas tratados con agentes del Grupo 5. La eficacia del tratamiento de los fármacos del grupo 5 se evaluó examinando la fuerza de la asociación entre el uso del fármaco y el resultado favorable, que se definió como conversión del cultivo de esputo, curación o finalización del tratamiento en ausencia de muerte, abandono del tratamiento, fracaso del tratamiento o recaída. Los principales resultados fueron los siguientes:

Estudios incluidos

Se eligieron 20 estudios observacionales prospectivos y retrospectivos con un total de 194 pacientes.
Se incluyeron un total de siete medicamentos del grupo 5 de la OMS: linezolid, isoniazida en dosis altas (al menos 10 mg/kg/dosis), clofazimina, amoxicilina con clavulanato, macrólidos (claritromicina o azitromicina), carbapenem con o sin clavulanato y tioridazina. En orden descendente de frecuencia de uso, se utilizó linezolid en el tratamiento de 162 (84 %) pacientes, macrólidos en 84 (43 %), clofazimina en 65 (34 %), amoxicilina con clavulanato en 56 (29 %), tioridazina en 18 (9 %), carbapenem con o sin clavulanato en 16 (8%) e isoniazida en dosis altas en 16 (8%). Ninguno recibió tiacetazona.
Se constituyó una cohorte retrospectiva para evaluarse mediante análisis de cohortes con control de factores de confusión a nivel de paciente individual. Debido a que la mayoría de los pacientes de la cohorte recibieron linezolid, se evalúo la relación entre el resultado y uso de linezolid, teniendo en cuenta posibles factores de confusión, se determinó el cociente de riesgos ajustado (RR) de un resultado favorable del uso de linezolid en el modelo A con un análisis de regresión de Poisson. Para evaluar los posibles efectos adicionales de cada fármaco del grupo 5 que no sea linezolid, se

construyó el modelo B mediante la introducción forzada del uso de cada fármaco del grupo 5 que no sea linezolid en el modelo A.

Eficacia

- Análisis según modelo de regresión

El modelo A mostró que el uso de linezolid aumentó sustancialmente la probabilidad de un resultado favorable en un 57 % (IC 95% 10 % a 124 %).

El modelo B mostró que la adición de todos los fármacos del grupo 5 que no son linezolid en el modelo A apenas cambia la relación de riesgo de un resultado favorable del uso de linezolid. Además, al utilizar cocientes de riesgos de > o igual 1,2 o < o = 0,9 para indicar una asociación al menos débil, ninguno de los fármacos del grupo 5 que no son linezolid confiere ningún beneficio adicional significativo.

- Metaanálisis

La estimación agrupada del cociente de riesgos (IC del 95 %) de un resultado favorable del uso de linezolid en relación con el no uso fue =1,55 (IC 1,10 a 2,21).

Las estimaciones agrupadas del cociente de riesgo (RR) entre los pacientes que recibieron linezolid y los medicamentos del grupo 5 fueron las siguientes

Dosis altas de isoniazida: RR= 0,95 (IC 95% 0,67 a 1,33)

Clofazimina: RR= 0,99 (IC 95% 0,76 a 1,31)

Amoxicilina más clavulanato: RR= 1,01 (IC 95% 0,78 a 1,30)

Macrolidos: RR= 0,96 (IC 95% 0,76 a 1,22)

Carbapenem con o sin clavulonato RR= 0,76 (IC 95% 0,48 a 1,22)

Tioridazina: RR = 0,78 (IC 0,54 a 1,13)

La versión de efectos aleatorios de la prueba de regresión de Egger para la asimetría del gráfico en embudo mostró hallazgos no significativos

En las siguientes tablas se pueden observar los resultados del análisis de regresión, resumen del metaanálisis y los diagramas de bosque de los índices de riesgo.

Robust Poisson regression models of favorable outcome and use of group 5 drugs[a]

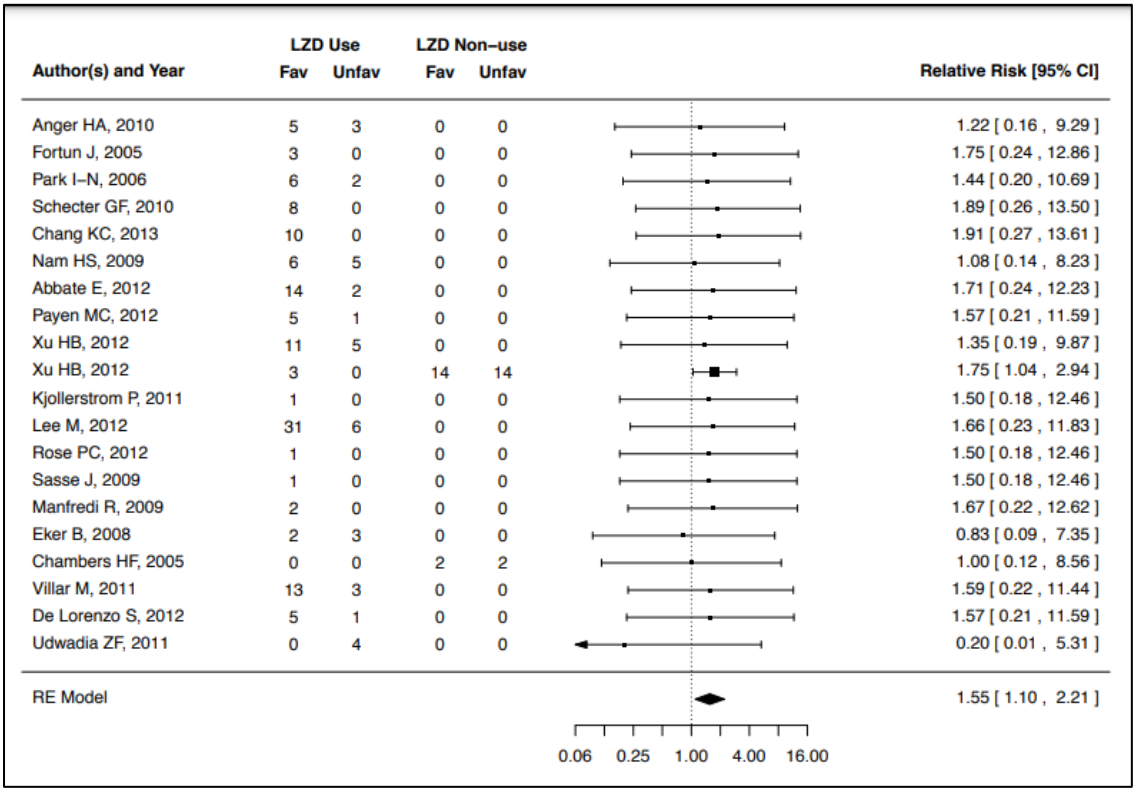
Model	Predictor variable	Risk ratio (95% confidence interval)
A	Linezolid	1.57 (1.10–2.24)
B	Linezolid	1.61 (1.10–2.35)
	High-dose isoniazid	1.12 (0.90–1.40)
	Clofazimine	1.01 (0.80–1.26)
	Amoxicillin with clavulanate	0.88 (0.71–1.09)
	Macrolides	1.13 (0.92–1.37)
	Carbapenem with or without clavulanate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

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

Results of random-effects meta-analysis of favorable outcome and use of group 5 drugs[a]

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

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



El resultado global del metaanálisis con datos ajustados expresado en RR fue igual a 1.55 (IC95% 1.10-2.21), que indica una probabilidad del 55% de una respuesta favorable con el uso de regímenes que contienen linezolid, sin embargo el IC incluye un valor cercano a 1 (1.10) que lo acercaría a la no significancia estadística entre los dos regímenes de tratamiento, como se observa en el diagrama de bosque del metaanálisis. Los regímenes que contienen linezolid, en comparación a los regímenes que no contiene, no presentan diferencias significativas en resultados favorables al tratamiento ya que el IC de los resultados en los diferentes estudios incluyen al 1 a excepción del estudio de Xu, en el cual el límite inferior de IC es ligeramente mayor que 1 (1.04).

Sobre el uso de linezolid los investigadores de la presente revisión sostienen lo siguiente:

Varios estudios clínicos no controlados han evaluado linezolid en el tratamiento de complicaciones de la TB-MDR (Cox H 2012, Sotgiu G 2012). La necesidad del empleo de linezolid por un período prolongado con sus efectos secundarios asociados generalmente ha restringido su uso en la TB-MDR más complicada. El beneficio de linezolid puede estar relacionado a su alta penetrabilidad en el esputo y a una Concentración Mínima Inhibitoria (CIM) muy baja en relación con los niveles séricos alcanzables del fármaco. A pesar de una baja concentración de prevención de mutantes, ha surgido resistencia adquirida del Mycobacterium tuberculosis a linezolid.

Para asegurar el éxito del tratamiento y prevenir la amplificación de la resistencia a los medicamentos, es necesario optimizar el programa de dosificación de linezolid y administrar medicamentos complementarios probables tantos como sean necesarios y posible. Aunque los medicamentos del grupo 5 que no son linezolid pueden no aumentar mucho la actividad de linezolid, es posible que uno o más de ellos usados junto con la fluoroquinolona de nueva generación y otros medicamentos de segunda línea puedan ayudar a proteger a linezolid de adquirir resistencia bacilar y viceversa.

El sesgo de selección podría haber conducido a la subestimación de los efectos terapéuticos de los fármacos del grupo 5 que no son linezolid, especialmente dosis altas de isoniazida, carbapenem y tioridazina, tal como se usan en el tratamiento del 10 % de

los pacientes de la cohorte reunida. Con una excelente concentración del fármaco en los pulmones y altos niveles alcanzables del fármaco en suero, la isoniazida en dosis altas puede ser beneficiosa cuando la MIC de isoniazida está por debajo de 1 mg/litro y posiblemente por debajo de 5 mg/litro.
En contraste con nuestros hallazgos, un estudio reciente de casos y controles ha sugerido que el meropenem con clavulanato puede mejorar de manera no significativa la conversión del cultivo de esputo en el tratamiento de la TB-MDR basado en linezolid. El efecto adicional se volvió estadísticamente significativo después de excluir a los pacientes con TB-XDR. Es posible que se requieran más estudios con mejor diseño para evaluar las dosis altas de isoniazida y meropenem con clavulanato en el tratamiento de la forma más complicada de TB MDR.
Durante más de una década se ha sugerido que la amoxicilina con clavulanato, macrólidos y tioridazina, pueden tener un papel en el tratamiento de la TB-MDR. Se requieren más datos para abordar esta controversia

b. ENSAYOS CLÍNICOS

EN INVESTIGACIÓN

En la base de Clínical Trials Gov. de Estados Unidos se encuentran registrado el siguientes Ensayo clínico TB-TRUST NCT03867136

Tipo de estudio: Intervencionista (ensayo clínico)
Inscripción estimada: 354 participantes
Asignación: Aleatorizado
Modelo de intervención: Asignación paralela
Enmascaramiento: Ninguno (etiqueta abierta)
Propósito primario: Tratamiento
Título oficial: Refinando el tratamiento de la tuberculosis con múltiples fármacos con el régimen totalmente oral ultracorto
Fecha real de inicio del estudio: 1 de junio de 2020
Fecha estimada de finalización primaria: 1 de diciembre de 2021
Fecha estimada de finalización del estudio: 1 de diciembre de 2022

Brazo	Intervención/tratamiento
Experimental: Régimen Oral ultracorto guiado por la sensibilidad a la PZA Consta de dos períodos de 24 a 36 semanas. Durante las primeras 4 a 8 semanas (en espera de la prueba de sensibilidad al fármaco pirazinamida), el régimen consiste en levofloxacino, linezolid, cicloserina, pirazinamida y clofazimina. Luego, según los resultados moleculares de la sensibilidad al fármaco PZA, los pacientes se dividirán en dos subgrupos: pacientes sensibles a la pirazinamida (PZA-S) y pacientes resistentes a la pirazinamida (PZA-R). El Régimen para pacientes con PZA-S, consiste en levofloxacina, linezolid, cicloserina y pirazinamida, se administra hasta la semana 24 (se prolonga a 28 o 32 semanas si no hay conversión de frotis al final de la semana 16 y 20). El Régimen del subgrupo PZA-R, que consta de levofloxacino, linezolid, cicloserina y clofazimina administrados hasta la semana 36 (prolongado a 40 o 44 semanas si no hay conversión de frotis al final de la semana 16 y 20)	**Régimen oral ultracorto** Guiado por la Sensibilidad PZA Fármacos: Pirazinamida 1500 mg al día Levofloxacina ≤50 kg 500 mg al día, >50 kg 750 mg al día; Linezolid: 600 mg al día; Cicloserina ≤50 kg 500 mg al día, >50 kg 750 mg al día; Clofazimina 100 mg diarios; Todo el tratamiento se toma diariamente;

Control: Comparador activo: Régimen más corto estandarizado El grupo de régimen más corto estandarizado por la OMS consta de 36-44 semanas con dos fases de tratamiento. La primera es una fase intensiva de 16 semanas (prolongada hasta un máximo de 20 o 24 semanas en caso de falta de baciloscopia al final de las 16 o 20 semanas), e incluía moxifloxacino, amikacina, protionamida, pirazinamida, dosis altas de isoniazida, etambutol y clofazimina. A esto le sigue una fase de continuación de 20 semanas con los siguientes agentes: moxifloxacina, pirazinamida, etambutol y clofazimina.	**Régimen más corto estandarizado** Medicamento: Pirazinamida 1500 mg diarios; Levofloxacino 400 mg diarios; Protionamida ≤50 kg 500 mg al día, >50 kg 750 mg al día; Etambutol: ≤50 kg 750 mg al día, >50 kg 1000 mg al día; Clofazimina: 100 mg al día; amikacina 600 mg diarios; Dosis altas de isoniazida 600 mg al día. Todo el tratamiento se toma diariamente.

VIII. EVIDENCIA EN SEGURIDAD

Sociedad Americana Torácica (ATS), Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA). En la evaluación sobre la seguridad de linezolid se reporta lo siguiente.
Los efectos adversos asociados con linezolid en pacientes con TB incluyen neurotoxicidad (neuropatía periférica y neuritis óptica), mielosupresión, hiperlactatemia y diarrea.
Una revisión sistemática de 12 estudios realizados en 11 países a nivel mundial informó una tasa de eventos adversos del 58,9 % (hematológicos, neurológicos y gastrointestinales), observados predominantemente en individuos tratados con dosis de 600 mg/día.
La toxicidad hematológica puede ocurrir rápidamente después de iniciar el tratamiento y puede afectar a cualquier línea celular.
La neurotoxicidad, incluida la neuritis óptica y la neuropatía periférica, ocurre generalmente después de 12 a 20 semanas de tratamiento.
La toxicidad se ha asociado con niveles mínimos de >2.0
También se observan efectos adversos, especialmente mielosupresión común a la dosis actualmente recomendada de 10 mg/kg dos veces al día en niños menores de 10 años.
Consideraciones adicionales.
Aunque el uso de linezolid durante los 28 días o menos aprobados por la FDA para indicaciones no relacionadas con la TB está asociado con un perfil de efectos adversos aceptable, los datos sobre el uso a largo plazo necesario para la TB-MDR son limitados.
Un control clínico estricto de toxicidad potencial (en particular, neuropatía, neuritis óptica, anemia y leucopenia) es necesario debido al riesgo de eventos adversos asociados con el uso a largo plazo de linezolid. Si ocurre neuritis óptica, muchos pacientes pueden volver a recibir linezolid con éxito una vez que la visión se normalice. La evaluación de la toxicidad visual debe continuar después de reiniciar linezolid.
Algunos pacientes pueden volver a recibir la dosis completa; otros pueden evitar la toxicidad visual recurrente con una dosis reducida de linezolid a 300 mg diarios.
Por lo general, linezolid no debe administrarse a pacientes que toman agentes serotoninérgicos, como los inhibidores de la monoaminooxidasa, la administración de linezolid junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede provocar reacciones graves, como el síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno. Un ensayo clínico aleatorizado demostró que la reducción de la dosis de 600 mg/d a 300 mg/d después de la conversión del cultivo redujo la toxicidad.

Sigh B and et al (2019), En esta revisión sistemática se reportaron los eventos adversos de los diferentes estudios no randomizados
En la siguiente tabla se muestran el reporte de eventos adversos de los regímenes con linezolid en comparación a los que no usaron linezolid informados en los estudios observacionales

Como se puede observar existe carencia de datos sobre el reporte de eventos adversos en los diferentes estudios

Study	Total adverse events		Serious adverse events		Linezolid discontinuation	Linezolid-attributed adverse events			Our observations
	Linezolid	No linezolid	Linezolid	No linezolid		Total	Neuropathy	Bone marrow	
Migliori 2009	NR	NR	NR	NR	19/85	52/85	3/85	30/85	No comparative data
Udwadia 2010	NR	NR	NR	NR	NR	9/18	8/18	1/18	No comparative data
Jo 2014	20/26	NR	6/26	NR	8/26	22/26	16/26	2/26	No comparative data
Seddon 2014	0/3	245/142	0/3	11/146	0/3	0/3	0/3	0/3	No RR/P-value reported; small group received linezolid
Zhang 2014	11/15	NR	NR	NR	NR	11/15	1/15	4/15	No comparative data
Kwak 2015	8/12	36/111	8/12	32/111	2/12	3/12	2/12	0/12	No RR/P-value reported; linezolid added if failing therapy, or XDR
Jeong 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	Jeong 2015 reported no adverse event data other than linezolid dose reduction
Van Altena 2015	NR	NR	NR	NR	5/53	NR	NR	NR	No comparative data
Galli 2016	2/5	0/6	0/5	0/6	0/5	2/5	0/5	1/5	No RR/P-value reported; small sample size
Jensenius 2016	NR	NR	23/52	NR	23/52	NR	NR	NR	No comparative data
Tiberi 2016	253/267	NR	NR	NR	61/267	97/267	47/267	50/267	No comparative data
Guglielmetti 2017	127/43	7/2	8/43	0/2	5/43	31/43	22/43	9/43	No RR/P-value reported; small control group; post-hoc analysis
Ferlazzo 2018	NR	NR	12/23	4/5	0/23	NR	NR	NR	No RR/P-value reported; post-hoc analysis
Olayanju 2018	181/55	525/217	NR	NR	18/55	NR	12/55	11/55	No RR/P-value reported; post-hoc analysis

El estudio de Tiberi (2016) que incluyo pacientes MDR y XDR reporto 97 eventos adversos, 47 eventos neuropáticos (periféricos u ópticos) y 50 relacionados con la medula ósea (anemia, trombocitopenia, leucopenia)

Lan z and et al (2020)[28]; realizaron previamente un metaanálisis con datos individuales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (IPD-MDR), para evaluar la asociación de los fármacos en forma individual con el resultado del tratamiento. Con la misma base de datos realizaron un estudio para estimar la relación absoluta y frecuencia relativa de eventos adversos que conducen a la interrupción permanente relacionada con los fármacos antituberculosis. Los principales resultados fueron los siguientes
Se identificaron 58 estudios, incluidos 50 estudios del metaanálisis actualizado de datos de pacientes individuales para el tratamiento de la TB-MDR, 35 de estos estudios, con 9178 pacientes se incluyeron en el análisis.
En relación a los regímenes que contienen linezolid se observó una alta incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente (14.1 % [9.9–19.6])

En la siguiente tabla se muestran los resultados con los diferentes fármacos antituberculosis.

[28] Lan Z, Ahmad N, Baghaei P, Barkane L, Benedetti A. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet Respir Med 2020

	Cohorts using the drug*	Adverse events†/ patients using the drug	Pooled absolute risk of adverse events, median‡ (95% credible interval)	Pooled absolute risk of adverse events, mean (SD)
Ciprofloxacin	8	4/723	1·0% (0·2–3·9)	1·2% (1·0)
Bedaquiline	10	7/348	2·8% (0·9–7·3)	3·1% (1·7)
Moxifloxacin	27	30/904	3·1% (1·6–5·8)	3·2% (1·1)
Amoxicillin–clavulanate	23	21/695	3·3% (1·8–6·0)	3·5% (1·1)
Clofazimine	13	12/1712	3·5% (1·3–8·3)	3·8% (1·8)
Ofloxacin	22	71/6062	3·8% (1·6–9·2)	4·2% (2·0)
Ethambutol	33	124/6089	4·1% (2·5–6·9)	4·2% (1·1)
Levofloxacin	20	22/1012	4·2% (2·1–8·0)	4·5% (1·5)
Streptomycin	17	34/1208	5·1% (2·7–9·8)	5·4% (1·8)
Clarithromycin	16	18/457	5·2% (2·6–10·3)	5·6% (2·0)
Imipenem and meropenem	3	3/44	5·5% (0·6–27·0)	7·7% (7·1)
Cycloserine and terizidone	40	337/7547	7·9% (5·8–11·0)	8·0% (1·3)
Capreomycin	29	161/1932	9·4% (6·6–13·4)	9·5% (1·7)
Pyrazinamide	35	410/5141	9·5% (6·5–14·5)	9·8% (2·1)
Ethionamide and protionamide	39	376/4627	10·7% (7·7–15·3)	10·9% (2·0)
Kanamycin	25	268/1995	12·0% (7·9–17·8)	12·2% (2·5)
Amikacin	23	235/4106	13·6% (9·3–19·6)	13·8% (2·6)
Thioacetazone	3	103/719	14·4% (4·8–31·8)	15·5% (7·0)
Linezolid	17	58/292	16·6% (10·9–23·9)	16·8% (3·3)
Aminosalicylic acid	35	532/2929	17·6% (13·0–24·1)	17·9% (2·8)

Studies that only reported adverse events of specific drugs were excluded from this analysis. *A study done in a single country was considered as one cohort; a study done in multiple countries was divided into separate cohorts by country. †Adverse events were defined as those that resulted in permanent discontinuation of a drug. ‡Absolute risk of adverse events for each drug was estimated using a random effects model within the Bayesian framework.

IX. ESTATUS REGULATORIO

a. AGENCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS DE ALTA VIGILANCIA SANITARIA

Administración Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), no ha autorizado el uso de linezolid para el tratamiento de TB-RR/MDR

b. LISTA MODELO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS)

Linezolid 600 mg tabletas se encuentra incluido en la 22va Lista Modelo de Medicamentos esenciales de la OMS vigente (2021)

X. COSTOS Y DISPONIBILIDAD EN EL PERÚ

Linezolid 600 mg tabletas se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional con un precio mínimo de 17.50 soles por tableta.

XI. RESUMEN

- La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por Mycobacterium tuberculosis (MT) que se puede tratar y curar, la TB activa sensible a los antibióticos se trata con una combinación estándar de cuatro medicamentos que se administra durante seis meses y debe ir acompañada de información y apoyo por parte de un trabajador de la salud o un voluntario capacitado a tal efecto. Sin ese apoyo, la adhesión al tratamiento es más difícil. Los medicamentos antituberculosis se utilizan desde hace decenios, sin embargo, el uso inadecuado, debido a una prescripción incorrecta por parte de los proveedores de atención de la salud, así como la mala calidad de los medicamentos o a la interrupción prematura del tratamiento por parte de los pacientes dan lugar a la farmacorresistencia por la cual el MT se vuelve resistente a los medicamentos antituberculosis.
- La tuberculosis multirresistente es una forma de tuberculosis en la cual el MT no responden al tratamiento con isoniazida y rifampicina, los dos medicamentos antituberculosos de primera línea más eficaces. Se puede tratar y curar con medicamentos de segunda línea, sin embargo, las opciones de tratamiento de segunda línea son limitadas y requieren quimioterapia de larga duración (hasta dos años de tratamiento) con fármacos caros y tóxicos. En algunos casos se puede presentar una tuberculosis farmacoresistente severa que no responde a los medicamentos antituberculosis más eficaces de segunda línea, dando lugar a que los pacientes no tengan más opciones de tratamiento.
- La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a tuberculosis resistente a rifampicina (TB-RR), a la infección causada por cepas de MT que han desarrollado resistencia a la rifampicina y que pueden ser susceptibles o resistentes a la isoniazida; así mismo define a la Tuberculosis multidrogoresistente (TB-MDR) a la tuberculosis resistente a rifampicina, isoniazida u otros medicamentos antituberculosis de primera línea o de segunda línea. En las Guías de Práctica Clínica (GPC) de la OMS y en algunas de otras instituciones, la TB-RR y TB-MDR a menudo se agrupan bajo la denominación TB-RR/MDR y son elegibles para el tratamiento con regímenes de TB-MDR.
- El tratamiento de la TB-MDR es complejo y puede requerir el uso de medicamentos de segunda línea y/o resección quirúrgica. Su manejo debe ser realizado por personas con experiencia en esta área o en estrecha consulta con dichas personas, en el contexto de una infraestructura de salud pública de apoyo que incluya el manejo de casos centrado en el paciente. Los resultados favorables dependen de un diagnóstico rápido y preciso junto con la administración de la terapia adecuada con un control estricto para garantizar el cumplimiento del régimen de tratamiento y la seguridad del paciente. Es un campo de investigación en rápida evolución. Los regímenes de tratamiento óptimo deben estar informados por recomendaciones regionales, así como por la disponibilidad de medicamentos, la carga de enfermedad local y los recursos del programa local de TB.
- La TB-MDR, sigue representando una crisis de salud pública y una amenaza para la seguridad sanitaria. A pesar del descubrimiento de nuevos fármacos antituberculosis y los diseños de nuevos regímenes de tratamiento, en el 2018 en todo el mundo la tasa de éxito del tratamiento de los pacientes TB-RR/TB-MDR fue del 59%, la cual está muy lejos del objetivo establecido por la OMS del 90% y que debe ser alcanzado con los regímenes de tratamiento de un programa de tuberculosis de buen desempeño con el que se contribuye a la reducción efectiva de la transmisión de la tuberculosis a nivel institucional y comunitario, así como a la reducción de las complicaciones y la mortalidad relacionadas con la tuberculosis.
- Linezolid es un antibiótico de oxazolidinona que inhibe la síntesis de proteínas bacterianas al prevenir la fusión de las subunidades ribosómicas 30S y 50S. También

se une a las mitocondrias humanas e inhibe la síntesis de proteínas, que es el mecanismo de toxicidad en el uso clínico.

- La Dirección de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública (DIGIESP) solicita la inclusión de linezolid 600 mg tabletas a Lista Complementaria de medicamentos para el tratamiento de tuberculosis (TB) al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el tratamiento de la tuberculosis resistente a rifampicina o multidrogoresistente en combinación con por lo menos 3 medicamentos antituberculosis. En la solicitud, la DIGIESP indica que se cuenta con 1256 casos de TB-MDR.
- La presente ETS - Revisión rápida fue elaborada por el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Uso Racional de Medicamentos (ASETS)-EURM-DIGEMID-MINSA, a solicitud del Equipo Técnico Decisor de la Lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis RR, MDR y manejo de la tuberculosis latente al PNUME.
- A fin de realizar la presente ETS - Revisión rápida, se ha realizado una búsqueda sistemática de evidencia científica, actualizada al 2022 sobre regímenes de tratamiento con linezolid en comparación a regímenes sin linezolid para el tratamiento de TB-RR/TB-MDR, como resultado de la búsqueda se obtuvo la siguiente información:
  - En relación a la evaluación de la eficacia, se encontró tres Revisiones Sistemáticas (RS) realizada por Sigh B and et al (2019), Ahmad N and et al, (2017), Chang K and et al (2013),
    - En la RS realizada por Sigh B and et al (2019), se incluyó evaluar la eficacia de linezolid como parte de un régimen de segunda línea para el tratamiento de personas con tuberculosis pulmonar MDR y XDR. Se incluyeron tres ECA y estudios observacionales. Entre los ECA solo uno evaluó pacientes con TB-MDR (Padayatchi 2012), sin embargo, debido a la discordancia significativa de la administración del fármaco del estudio y del placebo se consideró inadecuado para cualquier análisis del efecto de la intervención. La RS no estableció ninguna conclusión sobre los pacientes con TB MDR tratados con linezolid y se indicó que en general, la RS les permitió evidenciar que hay una falta de datos comparativos sobre eficacia y seguridad de Linezolid. El riesgo grave de sesgo y heterogeneidad en la realización y el reporte de estudios no aleatorios hace que los datos existentes, en su mayoría retrospectivos, sean difíciles de interpretar. Serían útiles más estudios prospectivos de cohortes o ECA en países de ingresos bajos y medianos bajos con alta carga de tuberculosis para informar a los formuladores de políticas y a los médicos sobre la eficacia y la seguridad de linezolid como componente de los regímenes de tratamiento de la TB farmacorresistente.
    - La RS realizada por Ahmad N and et al, (2017), fue liderado por la organización Mundial de la Salud (OMS) diseñado específicamente para evaluar los mejores tratamientos para TB-MDR, los resultados le permitieron a la OMS clasificar a los medicamentos antituberculosis en tres grupos A,B,C y clasificó a linezolid en el grupo A, debido a que el éxito del tratamiento y la mortalidad en comparación con el fracaso o recaída, expresado en Reducción de Riesgo ajustado (RRa) se asoció positivamente a linezolid (RRa éxito= 0.15 IC del 95 %: 0.11 a 0.18, RRa mortalidad RR = – 0.20 IC – 0.23 a – 0.16).En relación a los resultados de los estudios que evaluaron la tasa de éxito y mortalidad presenta inconsistencia de moderada (tasa de éxito I^2 =55.6%) a alta (mortalidad I^2 es igual a 77% > de 60% alta inconsistencia),que resta confianza en los resultados reportados.
    - Chang K and et al (2013), realizaron una revisión sistemática y metaanálisis con datos individuales con la finalidad de evaluar la eficacia clínica de los regímenes con agentes del grupo 5 de la clasificación del OMS en el tratamiento de pacientes con TB-MDR. El resultado global del metaanálisis con datos ajustados

para un resultado favorable al tratamiento de los regímenes que contienen linezolid en comparación con los que no contienen expresado en RR fue igual a 1.55 IC 1.10-2.21, un resultado que si bien indica que hay una probabilidad del 55% de alcanzar un resultado favorable con el uso de los regímenes con linezolid, el IC es muy marginal con tendencia a la no significancia estadística entre los dos regímenes de tratamiento. En el metanalisis se observa que los resultados de los estudios incluidos en la RS para un resultado favorable al tratamiento que comparan ambos regímenes, a excepción del estudio de Xu, no presentan diferencias significativas, ya que el IC de los resultados incluyen al 1. En estudio de Xu el límite inferior de IC es ligeramente mayor que 1 (1.04).

- En relación a la seguridad de los regímenes que contienen linezolid,
  - La Sociedad Americana Torácica (ATS), el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU (CDC), la Sociedad Respiratoria Europea y la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) establecen lo siguiente: Los efectos adversos asociados con linezolid en pacientes con TB incluyen neurotoxicidad (neuropatía periférica y neuritis óptica), mielosupresión, hiperlactatemia y diarrea. Una revisión sistemática de 12 estudios realizados en 11 países a nivel mundial informó una tasa de eventos adversos del 58,9% (hematológicos, neurológicos y gastrointestinales), observados predominantemente en individuos tratados con dosis de 600 mg/día. La toxicidad hematológica puede ocurrir rápidamente después de iniciar el tratamiento y puede afectar a cualquier línea celular. La neurotoxicidad, incluida la neuritis óptica y la neuropatía periférica, ocurre generalmente después de 12 a 20 semanas de tratamiento. La toxicidad se ha asociado con niveles mínimos de >2.0. También se ha observado efectos adversos, especialmente mielosupresión común a la dosis actualmente recomendada de 10 mg/kg dos veces al día en niños menores de 10 años. En esta Guía de las sociedades establecen las siguientes consideraciones adicionales:
    Aunque el uso de linezolid durante los 28 días o menos aprobados por la FDA para indicaciones no relacionadas con la TB está asociado con un perfil de efectos adversos aceptable, los datos sobre el uso a largo plazo necesario para la TB-MDR son limitados. Un control clínico estricto de toxicidad potencial (en particular, neuropatía, neuritis óptica, anemia y leucopenia) es necesario debido al riesgo de eventos adversos asociados con el uso a largo plazo de linezolid. Por lo general, linezolid no debe administrarse a pacientes que toman agentes serotoninérgicos, como los inhibidores de la monoaminooxidasa, la administración de linezolid junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina puede provocar reacciones graves, como el síndrome serotoninérgico o reacciones similares al síndrome neuroléptico maligno.
  - Lan z and et al (2020); realizaron previamente un metaanálisis con datos individuales de pacientes con tuberculosis multidrogorresistente (IPD-MDR), para evaluar la asociación de los fármacos en forma individual con el resultado del tratamiento. Con la misma base de datos realizaron un estudio para estimar la relación absoluta y frecuencia relativa de eventos adversos que conducen a la interrupción permanente relacionada con los fármacos antituberculosis. Los principales resultados fueron los siguientes: Se identificaron 58 estudios, incluidos 50 estudios del metaanálisis actualizado de datos de pacientes individuales para el tratamiento de la TB-MDR, 35 de estos estudios, con 9178 pacientes se incluyeron en el análisis. En relación a los regímenes que contienen linezolid se observó una alta incidencia de eventos adversos que llevaron a la interrupción permanente del farmaco(14.1 % [9.9–19.6])
- Linezolid 600 mg tabletas se encuentra disponible en el mercado farmacéutico nacional con un precio mínimo de 17.50 soles por tableta.

XII. CONCLUSIÓN

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Linezolid 600 mg tableta, se encontró evidencia científica de baja calidad metodológica que muestra beneficio en relación a su eficacia y con alto riego en su seguridad. Sin embargo, considerando que la TB-RR/TB MDR constituye uno de los mayores problemas de salud pública en nuestro país y que las opciones de tratamiento para estos pacientes están severamente limitadas, el Equipo Técnico acuerda **incluir** en la lista complementaria de medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis RR, MDR y manejo de la tuberculosis latente al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), estableciéndose las siguientes consideraciones especiales de uso:

- Manejo por la Dirección de prevención y control de Tuberculosis, uso por médico capacitado y en base a Guías de Práctica Clínica basadas en evidencia o Norma Técnica de Salud
- Monitorización y tratamiento activo de efectos secundarios de fármacos (Farmacovigilancia intensiva)
- Monitorización del tratamiento y evaluación de la evolución final
- Recogida de datos estandarizada a fin de construir evidencia que respalde el uso eficaz y seguro del medicamento.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Base de datos	Árbol de búsqueda	Estudios
PubMed	"TB" OR "Tuberculosis pulmonary" OR "Mycobacterium pulmonary" AND "treatment" AND "MDR" 42 results Filters applied: Randomized Controlled Trial, in the last 10 years, Humans. 1 estudio	Tweed 2019
	(("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) AND "Linezolid/therapeutic use"[Mesh]	
	("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) AND "Rifampicin,resistant" AND "Linezolid/therapeutic use"[Mesh] 10 results *Filters applied: Humans.*	OMS 2020 GPC
ACCESSSS Smart Search Best evidence for health care	**Linezolid and Tuberculosis, Multidrug-Resistant**	Best Practice Uptodate
Cochrane Library	"linezolid" AND MDR TB **Deselect all (4)** Seleccionado 1	Singh B 2019
Epistemonikos	LINEZOLID AND TB-RR AND TB -MDR Sistematic Reviwes 28 Seleccionado	Sotgiu G 2012 Cox H 2012 Chang KC 2013 Zhang X 2015 Singh B 2019 Lan Z 2020