



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL LINEZOLID EN PACIENTES  
CON TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE RESISTENTE  
RED ASISTENCIAL DE ALMENARA  
2010-2018**

PRESENTADA POR  
**HENRY TOMÁS FIGUEROA APÉSTEGUI**

ASESOR  
**DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

TESIS

PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRA EN MEDICINA  
CON MENCIÓN EN ORTOPEDIA Y TRAUMATOLOGÍA

LIMA – PERÚ  
2018



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada**  
**CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DEL LINEZOLID EN PACIENTES  
CON TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE RESISTENTE  
RED ASISTENCIAL DE ALMENARA  
2010-2018**

**TESIS**

**PARA OPTAR  
EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN MEDICINA  
CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA**

**PRESENTADA POR  
HENRY TOMÁS FIGUEROA APÉSTEGUI**

**ASESOR  
DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

**LIMA, PERÚ  
2018**

## **JURADO**

Presidente: José Luis Pacheco De la Cruz, doctor en Derecho

Miembro: Epifanio Sánchez Garavito, maestro en Medicina

Miembro: Nicanor Antonio Del Carpio Melgarejo, maestro en Medicina

Se lo dedico al forjador de mi destino, a mi padre celestial, él que me acompaña todos los días, el que me levanta cuando caigo, al creador de mis Padres, mis hermanos, mi esposa y mis dos hermosos Hijos

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis Padres, quienes me dieron la vida; a mi hermosa esposa, creo que no hubiera podido culminar este trabajo sin su apoyo; a mis dos hermosos hijos, que son mi impulso al progreso.

## ÍNDICE

	<b>Págs.</b>
<b>Portada</b>	i
<b>Jurado</b>	ii
<b>Dedicatoria</b>	iii
<b>Agradecimiento</b>	iv
<b>Índice</b>	v
<b>Resumen</b>	vi
<b>Abstract</b>	vii
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>II. METODOLOGÍA</b>	12
<b>III. RESULTADOS</b>	14
<b>IV. DISCUSIÓN</b>	19
<b>CONCLUSIONES</b>	26
<b>RECOMENDACIONES</b>	27
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	38

## RESUMEN

**Objetivos:** Identificar cuál es la efectividad y seguridad del linezolid en pacientes con tuberculosis extremadamente resistente derivados al Hospital Nacional Guillermo Almenara en el periodo 2010-2018.

**Metodología:** Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retro-prospectivo y longitudinal de 22 pacientes con TB XDR que recibieron Linezolid, una fluorquinolona, un aminoglucósido y otras drogas de acuerdo a sensibilidad solicitadas en el Instituto Nacional de salud.

**Resultados:** La tasa de curación que se encontró fue de 54.5%. La media de la conversión bacteriológica se presentó a los 106 días (rango 30 -210). Más del 50% de los pacientes convirtieron su Baciloscopia y cultivo al tercer mes y más de 70% de los pacientes convirtieron sus baciloscopias y cultivos durante el quinto mes. La forma de presentación radiográfica más frecuente fue el de caverna pulmonar más un infiltrado alveolar en 18 pacientes, compromiso bilateral se llegó a ver en 16. El promedio del tamaño de la caverna pulmonar al inicio del tratamiento fue de 57 mm (rango de 12.7 a 110.6). Las reacciones adversas que se evidenciaron fueron del tipo leve e infrecuentes; dos presentaron anemia leve y uno de ellos, tanto anemia y leucopenia. Uno solo presentó neuropatía periférica. Ninguno interrumpió tratamiento por problemas de reacción adversa.

**Conclusiones:** Linezolid tiene efectividad en el tratamiento de la TB XDR, la cual es bien tolerada y difícilmente provoca interrupciones.

**Palabras clave:** Aminoglucósido, fluorquinolona, efectos adversos, toxicidad.

## ABSTRACT

**Objectives:** To identify the effectiveness and safety of linezolid in patients with extremely resistant tuberculosis derived from the Guillermo Almenara National Hospital in the 2010-2018 period.

**Methodology:** An observational, descriptive, retro-prospective and longitudinal study of 22 patients with XDR TB who received Linezolid, a fluoroquinolone, an aminoglycoside and other drugs according to sensitivity requested at the National Institute of Health.

**Results:** The cure rate was 54.5%. The average of the bacteriological conversion was presented at 106 days (range 30-210). More than 50% of the patients became Bacilloscopy and culture at the third month and more than 70% of the patients became their Bacilloscopies and cultures during the fifth month month. The most frequent form of radiographic presentation was the pulmonary cavern plus an alveolar infiltrate in 18 patients, bilateral involvement was seen in 16. The average size of the pulmonary cavern at the beginning of the treatment was 57 mm (range of 12.7 to 110.6). The adverse reactions that were evidenced were of the level type and infrequent; Anemia and leukopenia. One only presented peripheral neuropathy. None interrupted the treatment due to adverse reaction problems.

**Conclusions:** Linezolid is effective in the treatment of XDR TB, is well tolerated and hardly causes interruptions

**Keywords:** Aminoglycoside, Fluorquinolone, adverse effects, toxicity.

## INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infectocontagiosa ocasionada por el bacilo de Koch, se podría considerar que es una de las enfermedades que más daño ha causado a la humanidad, tanto por el número de enfermos como el de muertos, se considera que junto al virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) y la malaria son las infecciones más mortíferas para el ser humano (1,2).

La situación actual de la tuberculosis no ha cambiado en comparación a los años anteriores, la incidencia de la TB es que aproximadamente 9 millones de personas se enferman, fallecen anualmente 2 millones y lo que es más grave un tercio de la población del mundo probablemente se encuentre infectada y representan un gran reservorio de la cual continuarán derivando una gran cantidad de enfermos que se consideran casos nuevos que irán aumentando la cadena infectocontagiosa (1-4).

La mayoría de los casos se encuentra en 22 países, según la OMS se ha considerado como prioritarios ya que son los que más carga absoluta de TB tienen y, por lo tanto, deberían tener más apoyo. Curiosamente se debe de informar que el Perú no se encuentra en este grupo (1). Dentro de los cinco, los que más aportan se encuentran la India, China, Sudáfrica, Nigeria e Indonesia. Del total de TB detectados, aproximadamente el 15 % son VIH positivos (1). Aunque el número de casos nuevos se viene incrementando en números absolutos y esto podría ser explicado por el crecimiento de la población mundial, la tasa de TB sigue disminuyendo progresivamente de 1 a 2 % anual dependiendo de cada región y país. Sin embargo, se tiene que tener abundante consideración en la población contagiada con VIH y gérmenes resistentes en los cuales se viene observando un aumentado de incidencia y mortalidad (1). Por otro lado, su

erradicación es un gran objetivo que tiene el mundo y que se impulsó con mucho ímpetu cuando aparecieron los medicamentos y la comunidad médica estuvo ilusionada y convencida que lograría la meta. Sin embargo, actualmente se ha cambiado la palabra de erradicación a eliminación de la TB definida como al menos un caso por un millón de habitantes por año y la prevalencia menos del 1% en la población general (1,2). Estamos lejos de tener esta meta en muchos países del mundo. Entre los países de la región americana que probablemente hayan eliminado la TB se encuentran Costa Rica, Cuba, Chile y Uruguay. No obstante, ninguno logrará eliminar, hasta que los demás países no logren el objetivo (4). Por más rigurosa que sea la definición operacional creemos que será una ilusión que tienen todos los países porque siempre estará latente mientras no se haya eliminado el bacilo de algún espacio del mundo (2,4).

Se creía que la TB es una enfermedad curable si recibía antibiótico en los años 50 gracias al descubrimiento de los fármacos antituberculosos, sin embargo, debido al uso de la medicación indiscriminado se viene presentando resistencia a los medicamentos utilizados. Al principio se presentó resistencia a la estreptomina y el PAS, las dos más antiguas para el tratamiento de la TB. Luego se agregó la resistencia a la isoniacida. Ya que estas fueron las tres primeras utilizadas como parte del esquema que se administró en esa época, El posterior descubrimiento de la rifampicina en 1963 y la generalización de su uso en los años 70, provocó que el bacilo ampliara su resistencia a las dos medicamentos más importantes del esquema antituberculoso (Isoniacida y rifampicina) que hasta ahora son los más fuertes, más potentes y eficaces. En ese momento se acuñó el término de Tuberculosis Multidrogoresistente (TB MDR), esta nueva presentación de la TB se

presentó como epidemia gracias al VIH convirtiéndose como un problema de salud mundial (5).

El Organismo Mundial de Salud (OMS) refiere que aproximadamente se aísla más de 500.000 casos de TB MDR en el mundo, más de la mitad se encuentra en tres países, China, India y Rusia. Además, se calcula que mueren más de 150.000 sin incluir aquellos que no son diagnosticados por no contar con laboratorios (1,5). Además, se estima que aproximadamente 50 millones de personas se encuentran infectadas con bacilos resistentes y si tuvieran la misma probabilidad que tiene la TB sensible por la cual probablemente el 10% de estos infectados se convertirán a enfermedad se desarrollaría un gran problema de salud. (4)

En todo el mundo se han presentado reportes sobre la resistencia antituberculosa, complicando aún más el pronóstico tanto en el diagnóstico como el tratamiento por la ausencia de nuevas drogas. Existe casi en la gran mayoría de los países una carencia de laboratorios que permitan realizar el diagnóstico rápido y el tratamiento oportuno. Es necesario que exista más comprensión de esta enfermedad para prevenir la resistencia y el abordaje del tratamiento del mismo (5). Según el informe publicado por la OMS, sobre vigilancia de estado de resistencia en el mundo se viene presentando un aumento constante y progresivo de la TB resistente (1). Se estimó que son 27 los países que aportan el 85% de la TB MDR, encabezados por la India, China y Rusia, estos tres juntos aportan el 50% de la TB MDR. América Latina aporta el 2% aproximadamente de la TB MDR (1). No debería alarmarnos que la TB MDR condiciona a una aumentada morbimortalidad en países subdesarrollados que vienen presentando aumento de su pobreza, que a su vez se encuentre asociado al incremento del VIH, descuido

de sus programas de tuberculosis, Inmigración desde países de alta endemia de TB (1-3).

Dentro de este sombrío panorama ha aparecido una nueva epidemia que es la Tuberculosis Extremadamente Resistente (TBC XDR), definida cuando se aísla un germen que es resistente a Isoniacida, Rifampicina, una quinolona y al menos un inyectable de segunda línea (kanamicina, amikacina o capreomicina) (1,6). La TB XDR se llegó a descubrir a raíz de una publicación que realizaron en Sudáfrica en el año 2009 en la cual 52 de 53 pacientes VIH, fallecieron, llegando ellos a tener una sobrevivencia de solo 16 días posterior a su diagnóstico, Actualmente son más 58 los países que han notificado casos y podría considerarse una pandemia ya que se viene presentando en todo el mundo. (1,6)

En el Perú, en el año 2017 la TB tuvo una prevalencia mayor 100 por 100 000 habitantes, mientras que su incidencia fue mayor de 90 por cada 100 000 habitantes para ese mismo año, estas cifras convierten al Perú como uno de los países con mayor carga de TB en América Latina. En números absolutos solo se reportaron más de 30 000 enfermos nuevos, de estos aproximadamente el 60 % se encuentra en Lima y Callao. Además, reporta más de 1 100 casos de TB MDR ubicándonos como el país con mayor número casos confirmada de la región (3,6). La TB XDR representa de 5 a 10% de todas las TB MDR (3) y la gran mayoría se encuentra en Lima y Callao convirtiéndose en un gran problema de salud Pública ya que según los últimos reportes de la OMS la TB XDR se viene incrementando (2-3).

La Red Asistencial Almenara (RAA) no tiene una población adscrita, en teoría toda la que está adscrita a la RAA podría atenderse en el HNGAI ya sea por referencia o emergencia. Esta Red está integrada por más de 22 Centros

Asistenciales y IPRES que atienden a una población de 1 433 670 asegurados que potencialmente podrían atenderse en el Hospital, esta población se encuentra dentro de la jurisdicción de 11 distritos de la provincia de Lima y la mayor parte de ellos son consideradas zonas de muy alto riesgo de TB-MDR Y XDR (7-9).

Los 10 distritos de Lima con mayor tasa de prevalencia de tuberculosis son El Agustino, La Victoria, Santa Anita, Ate-Vitarte, San Juan de Lurigancho, Lima Cercado, Rímac, Lince, Comas y San Juan de Miraflores. Casi todos se encuentran dentro del ámbito geográfico de La RAA. Además, un 80% de los casos de TB-MDR y XDR se hallan en Lima y aquellos con mayor incidencia son San Juan de Lurigancho, Ate-Vitarte, El Agustino, Santa Anita y La Victoria (3).

El año 2014, en EsSalud se registró más de 5 000 casos de tuberculosis entre la población asegurada a nivel nacional. En el año 2014, la Red Asistencial Almenara registró aproximadamente 1 400 casos de tuberculosis y es la que ocupa el primer lugar en casos de tuberculosis reportados en EsSalud. En el año 2017, en la RAA reportó 88 nuevos casos de TB MDR y XDR. Ese año la tasa nacional de TB MDR fue de 16 x100 000 habitantes, en EsSalud fue de 12.3 x100, 000 y en la RAA 6.26 x100, 000 asegurados. Se debe mencionar que la mayoría de los pacientes con TB resistente son atendidos en HNGAI (7-9).

Sobre la incidencia y prevalencia, las estadísticas de TB en el HNGAI son desgraciadamente las peores de la institución. Sus tasas de incidencia duplican la tasa promedio de la propia institución, igualan a las tasas del país en general, Además lidera en casos de TB MDR y XDR (7-9).

Todo paciente con TB XDR debe de recibir un tratamiento Individualizado según sus resultados de su sensibilidad, es decir, debe de recibir drogas de segunda

línea que a diferencia de las de primera línea son más tóxicas, menos efectivas y con más reacciones no deseadas. En el mundo entero, se viene impulsando la creación de muchas drogas nuevas, es a través de ensayos clínicos que el linezolid se viene convirtiendo como parte importante del tratamiento de la TB XDR representando en una de las últimas oportunidades para los pacientes (10).

Entre las drogas nuevas antituberculosas que se viene utilizando debido al incremento de la resistencia, se encuentra el linezolid que pertenece a la clase de fármaco oxazolidinonas. Fue una de las primeras drogas que se llegó a comercializar de este grupo y suele normalmente utilizarse para el uso de gérmenes que tienen muy ampliada su resistencia (11).

Su principal mecanismo de acción es inhibir la síntesis proteica y evitar la formación del complejo de iniciación (hasta ahora es el único antibiótico que actúa en este nivel). Inhibe la síntesis proteica al unirse al sitio P (23s) de la subunidad ribosomal 50s e impedir que se forme el complejo ribosomal-fMet.tRNA. Llega a ser considerado un medicamento bactericida. Es así que estudios *in vitro* han demostrado que es tan efectivo como la isoniacida, se espera que las bacterias no puedan generar resistencia sin embargo *in vivo* si se ha demostrado su resistencia para el enterococo y estafilococo. (12,13).

El efecto microbactericida del Linezolid se alcanza cuando las concentraciones plasmáticas se encuentran por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) durante el tiempo. Además de depender de la relación entre la Concentración tiempo del área bajo la curva (AUC) y la CMI. es decir, Cuando la relación AUC / CMI permanezcan durante el tiempo mayor a 100, esto se logra en la mayoría de los casos cuando se administra a 600mg cada 12 horas, La idea de administrar la mayor dosis de linezolid tratando de mantener el mayor tiempo por

encima de la CMI se siente limitada por las reacciones adversas severas que condiciona, de ahí de plantear que existe un umbral bien reducido en conseguir la dosis adecuada que asegure un efector bactericida potente y que este no me condiciones reacciones adversa severas. Existe abundante información que cuando el linezolid es administrado mayor o igual a 600 mg cada 12 horas reportan abundantes reacciones adversas de ahí que en este momento no se tenga con mucha claridad la dosis adecuada administrar por lo tanto no hay objetivos farmacocinética (PK) / Farmacodinámicos (PD) universalmente aceptados para maximizar la eficacia o efectividad y seguridad de linezolid en la terapia de la TB.

En lo que se refiere a su farmacocinética se puede administrarse independientemente de los alimentos ya que este medicamento se absorbe muy bien después de administrarse vía oral. se ha confirmado que tiene buena biodisponibilidad, vía oral, cercanas al 100%, es por esta razón que la dosificación oral o intravenosa es la misma. Alcanzando el nivel plasmático al unirse a las proteínas hasta en un 31%. además, cuenta con una excelente penetración tisular, Llegando a tener una Concentración máxima ( $C_{máx.}$ ) en los tejidos plasmática de 15–27 mg / L, con un tiempo máximo de ( $T_{máx.}$ ) de 0.5–2 h y una vida media de 3.4–7.4 h. (14,15).

Los buenos resultado que puede condicionar está droga se sienten disminuidos por los efectos tóxicos que genera (16). Los efectos más comúnmente vistos son las neuropatías ópticas (17) y periféricas (17,18), mielosupresión, reacciones cutáneas, náuseas, pérdida de apetito, estreñimiento, insomnio, dolor de cabeza, confusión y fiebre (19-21). De presentación rara puede aparecer reacciones

alérgicas, colitis pseudomembranosa, trombocitopenia y acidosis láctica. El linezolid puede condicionar una inhibición de la enzima monoamino oxidasa, por lo que debería evitarse el consumo excesivo de alimentos ricos de tiramina y otras aminas (como bebidas alcohólicas, hígado de pollo o vaca, quesos añosos, extractos de levadura) porque podrían condicionar riesgos de crisis hipertensivos o el síndrome serotoninérgico (19-22).

Existe varias publicaciones que hacen referencia que el grupo que tienen dentro de su esquema linezolid tienen mayor éxito en su tratamiento (terminarlo o considerarse curado). Además, de presentar una pronta conversión negativa de baciloscopias y cultivo. A su vez se demostró que el grupo que recibe linezolid cierra su cavidad más prontamente. Hasta el momento no existe todavía unanimidad cual debiera ser la dosis adecuada que equilibre la eficacia y su toxicidad. Sin embargo, se viene utilizando 600mg una vez por día. Si se presentara alguna complicación debiera disminuirse a 400 y 300mg por día si se presentara alguna complicación grave, en niños y personas de bajo peso se puede indicar medicación de acuerdo a su peso de 10mg/kg hasta 600mg como dosis máxima, siempre debe de estar acompañado de piridoxina que es la vitamina B6 mientras esté recibiendo linezolid (23-26).

En el año 2016 se realizó una revisión sistemática, metaanálisis el cual tuvo como objetivo evaluar la evidencia existente sobre la eficacia y seguridad del linezolid en los pacientes con TB MDR y XDR, La revisión se realizó desde 2000 hasta el 2016. Concluyendo que la eficacia de linezolid tiene una opción viable, aunque tiene que realizarse una monitorización de los efectos adversos que condiciona tales como la mielosupresión y neuropatía (27).

En el año 2015, se realizó otra revisión sistemática, un metaanálisis para evaluar la eficacia, la seguridad del Linezolid en los pacientes con TB resistente, la revisión se efectuó hasta el 2014. La búsqueda arrojó 15 estudios que abarcó aproximadamente 367 pacientes, casi en un 83% se curaron; por tanto, tuvo un resultado favorable. La mortalidad fue menor en pacientes que recibieron >600mg que los que recibieron <600mg. En la evaluación de seguridad, Un grupo de 31% presentó neuropatía y anemia en un 21%. El grupo que recibió menos de 600 significativamente tuvo menos efectos adversos. Concluyendo que el Linezolid es opción muy prometedora y se requiera estudios rdbdomizados, controlados y aleatorizados para evaluar la dosis y la frecuencia (28).

En el año 2015, se publicó en China un estudio prospectivo, multicéntrico y aleatorizado sobre la eficacia, seguridad y efectividad del linezolid con una población de 65 pacientes con TB XDR se llegó a la conclusión que la quimioterapia que lleva Linezolid en los pacientes con TB XDR cierran significativamente las cavernas, aumentan las tasas de conversión de Bk de esputo y mejora la tasa de éxito del tratamiento (29).

En el año 2015, en Beijín, China se realizó un estudio con 16 pacientes con TB XDR en el cual se examinó los datos clínicos y seguridad del uso de Linezolid en el cual se pudo demostrar 11 de los 16 pacientes (69%) habían completado su tratamiento de manera satisfactoria con buenos resultados de conversión bacilos copia negativo, mejora radiológica y catalogados al alta como curados, sin embargo tres pacientes todavía seguían recibiendo Linezolid llegando a tener

mejora clínica y radiológica y dos pacientes persistieron baciloscopias positivo, llegando a presentar deposiciones sueltas como reacción adversa. Estos datos informan que el linezolid es una droga que tiene buena eficiencia y tolerancia para el tratamiento de pobladores chinos (30).

En el año 2013, se publicó en Tailandia un estudio retrospectivo en 24 pacientes con TB MDR Y XDR que recibieron en su quimioterapia la droga de linezolid. La tasa de conversión negativa fue de 53,5 días, el tiempo promedio de tratamiento fue 19,1 meses, 15 de 24 pacientes se curaron, 5 de los pacientes presentaron neuropatía periférica y óptica. Se concluyó que el linezolid tiene buena respuesta terapéutica con reacciones adversas por la cual sugiere que se use con precaución (31).

En el año del 2012, en vista de la ausencia de información se realizó una revisión sistemática por Sotgiuet *et al.*, un metaanálisis sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del Linezolid en pacientes con TB MDR y XDR. Se encontró 12 estudios (11 países de tres continentes) de los cuales ocho fueron retrospectivos-observacionales y cuatro, prospectivos, ninguno fue aleatorizado, ni ciego, solo uno tuvo un grupo control; se reclutó 121 pacientes, el 32.5% tuvo TB XDR, el 92.5% negativizaron su baciloscopias y el 93,5 % negativizaron su cultivo, el promedio de conversión de baciloscopia y cultivo fue de 43.5 y 61 días respectivamente. No se encontró diferencias significativas cuando se usa más de 600 mg versus aquellos que reciben menos de 600 mg no se reporta las drogas que acompañaban al Linezolid, sin embargo, casi el 25% de los pacientes se le sometió a cirugía. Casi en un 58,9% de los pacientes reportaron efectos adversos

que las asociaron al linezolid. Los efectos adversos que se llegaron a evidenciar es de anemia (38.1%), neuropatía periférica (47.1%), trastornos gastrointestinales (16.7%), neuritis óptica (13.2%) y trombocitopenia (11.8%). los efectos adversos fueron mayores cuando la dosis superaba los 600mg. la conclusión que llegan es que linezolid tiene una excelente eficacia, pero se tiene que tener cuidado con lo efectos adversos que condicionan (32).

En el año 2009, se publicó un estudio observacional retrospectivo no aleatorizado sobre la seguridad, tolerabilidad y eficacia del linezolid. En este trabajo se llegó a reclutar 195 pacientes con TB MDR y XDR. Se realizó en cuatro países europeos, De los 195 pacientes solo 85 recibieron linezolid. De estos, 35(41.2%) experimentaron efectos adversos tales como polineuropatía, anemia y trombocitopenia, requirieron interrupción en 27(77%) casos. La gran cantidad de pacientes presentaron su reacción adversa en los 60 primeros días de tratamiento. Se concluye que linezolid mejora la conversión negativa de la baciloscopias y el pronóstico de los pacientes (33).

La TB MDR y XDR se viene convirtiendo en un gran problema mundial, en el Perú se viene incrementando, es así que en el último reporte de la OMS el Perú se encuentra en uno de los países que más aporta de TB MDR y XDR al mundo, a pesar de tener número absoluto pequeños. La TB XDR es un problema, ya que en un 80% de todas la TB XDR se concentra en la provincia de Lima, reflejando una falla en el control que se debería tener para disminuir su propagación e incremento progresivo, Además, se tiene la necesidad de usar drogas nuevas que se encuentran en el grupo 5 para asegurar buenos esquemas de tratamiento,

siendo los medicamentos del grupo 5 muy costosas, con mucha toxicidad y menos efectividad. El linezolid es una droga que debe de incluirse en aquellos pacientes que no puedan recibir otro tipo de medicación según su prueba de sensibilidad. En el Perú, esta droga solo tiene autorización por el momento solo para TB XDR y todavía no se tiene estudios peruanos acerca de la efectividad y seguridad.

El objetivo principal de este trabajo es el de Identificar cuál es la efectividad y seguridad del linezolid en pacientes con tuberculosis extremadamente resistentes en la Red Asistencial de Almenara (RAA). Los otros objetivos es el demostrar la condición de los resultados del tratamiento de los pacientes con TB XDR que recibieron linezolid, Determinar el tiempo de conversión de baciloscopias durante el tratamiento con Linezolid en pacientes con TBC XDR, Determinar el porcentaje de pacientes convertidos de baciloscopia y cultivo durante el tratamiento con linezolid en TBC XDR. Describir las características radiológicas de la TB XDR en la RAA y conocer cuáles son los principales efectos adversos que condiciona el linezolid durante en tratamiento de la TB XDR en RAA.

## METODOLOGÍA

El estudio realizado fue de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal de cohorte única. La cohorte única estuvo formada por pacientes con TB XDR que ingresaron al tratamiento desde el año 2010 al 2018, a los cuales se les hizo un seguimiento de su tratamiento para medir la efectividad y seguridad del linezolid.

En cuanto a la población de estudio, se trabajó con pacientes asegurados que laboran en empresas que se encuentran en el área de influencia de la RED Asistencial Almenara de Essalud, cuyo periodo fue desde el 2010-2018.

Para el cálculo del tamaño de muestra utilizamos el programa Granmo para el cual se usó un intervalo de confianza de 95%, una precisión de 0.08, una proporción de enfermos de TB XDR de 5%(Calculando del reporte del total de pacientes con TB sensible que es de aproximadamente 1200) y dio como resultado un tamaño de muestra de 21 casos de TB XDR.

Para la selección de la muestra se tuvo que tomar todos los casos derivados a RAA identificados como TB MDR o XDR desde el año 2010 hasta el 2018 para completar el tamaño de muestra calculado. De un total de 684 historia clínicas revisadas que contaban con el diagnóstico de TB MDR se le aplicó los siguientes criterios de Inclusión: Paciente asegurado, paciente cuenta con el diagnóstico de TB XDR según la prueba de sensibilidad Lowenstein-Jensen (LJ) y el esquema de tratamiento que recibió cuenta con linezolid. Se encontró en total 42 pacientes que contaban con el diagnóstico de TB XDR. Sin embargo cuando se les aplicó los criterios de exclusión como el que no contaban con historia clínica completa, Paciente menor a los 18 años, se tuvo que desacatar a 20 pacientes

quedándonos con solo 22 que cumplieron con los criterios, todos los pacientes recibieron linezolid 600 mg cada 24 horas como parte de su esquema ampliado de tratamiento, adaptados de acuerdo a sus pruebas de sensibilidad LJ que fueron realizadas en su totalidad el Instituto Nacional de Salud (INS). Los esquemas de tratamiento fueron diseñados de acuerdo a las normas indicadas en las guías de la Organización Mundial de la Salud, la mayoría contaba con más de 4 a 5 drogas, además de linezolid, todos tenían dentro de su esquema una quinolona y un aminoglucósido. Posteriormente, se trasladó la información de la historia clínica y un programa de archivos de imágenes tomográficas y radiográficas al instrumento de la ficha de recolección de datos, se llegó a recolectar información como el de las características clínicas, condiciones comorbidas, valores microbiológicos de baciloscopia y cultivo, características radiográficas, datos que evaluaron la seguridad y tolerabilidad mediante revisiones mensuales del conteo sanguíneo completo y los reportes clínicos mensuales de neuropatías. La información mencionada sirvió para la posterior elaboración de la base de datos; se utilizó el programa de SPSS versión 21, previamente para el análisis se realizó un control de calidad de todos los registros obtenidos con la ficha.

## RESULTADOS

Las características encontradas en estos 22 pacientes las describimos en la tabla 1. El sexo predominante encontrado fue de 17 varones y solo cinco damas. La edad promedio encontrada fue de 44 (rango de 22 a 69 años). El número de meses promedio de tratamiento que recibieron fue de 14.8 meses con un mínimo de 2 meses y un máximo de 28 meses. Ningún paciente recibió tratamiento mayor a 600mg por día. Cinco de los pacientes recibieron linezolid durante todo su tratamiento; cinco solo en su primer semestre; cuatro hasta el segundo y tres hasta el tercero. Solo un paciente fue seropositivo para VIH. El índice de masa muscular tuvo una media de 19.7 con un mínimo de 12.6 y un máximo de 24.6. Las condiciones de ingreso y egreso fueron de 12 considerados curados, cinco en tratamiento, cuatro lo abandonaron y uno llegó a fallecer. El promedio de tiempo en meses en el cual refirieron mejora clínica fue el de tercer mes (rango 2 -6); a 20 se les administró la medicación a través de un catéter Port, solo a uno por vía oral; dos presentaron infección de Catéter Port y siete requirieron, como parte de su tratamiento, una resección pulmonar; cinco se sometió a cirugía desde los 6 a 12 meses y dos pasados los 12 meses.

La conversión de la baciloscopia y la del cultivo se indican en el Tabla 2. La mayoría de los pacientes en un total de 12 ingresaron al tratamiento con baciloscopias de una cruz, siete pacientes tuvieron tres cruces y tres, dos. La

media de la conversión bacteriológica se presentó a los 106 días de tratamiento con un mínimo de 30 días y un máximo que reportó hasta el séptimo mes.

**Tabla 1.** Características de los pacientes con tuberculosis extremadamente resistentes reclutados en el Hospital Almenara desde el 2010-2018

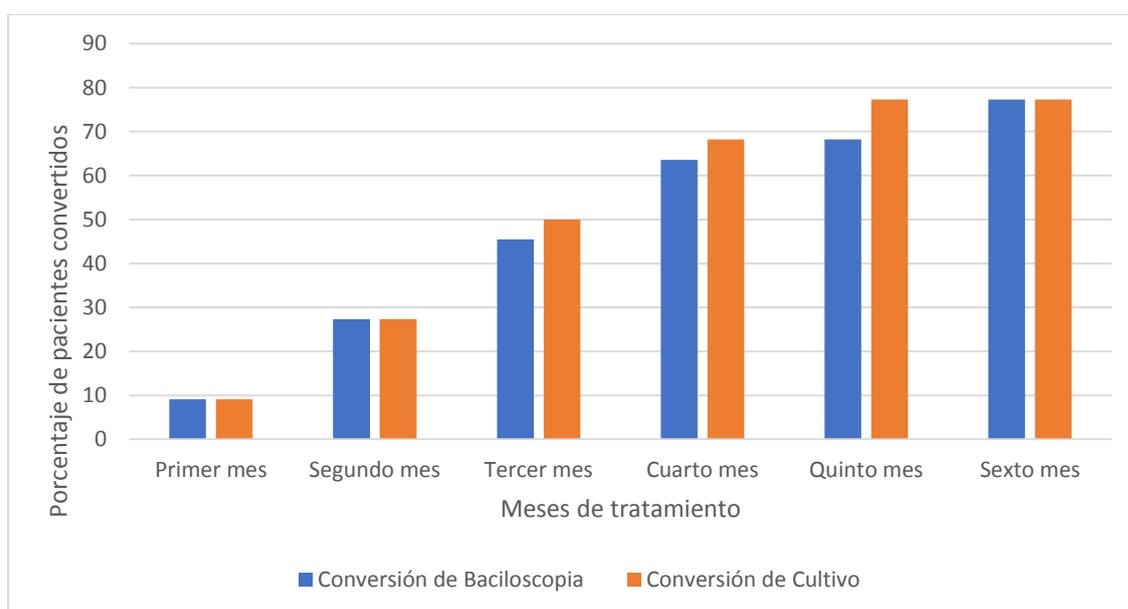
Características	N(%) o Media (IQR)
Sexo Masculino	17(77,4)
Años	42(22-69)
Duración de tratamiento en meses	14.8(2-28)
Total de semestres con linezolid	
Primer semestre	5(22.7)
Segundo semestre	4(18.2)
Tercer semestre	3(13.6)
Cuarto o más semestres	10(45.5)
Dosis de Linezolid baja dosis	22(100)
VIH Positivo	1(4.5)
Índice de Masa Muscular ( Kg/M <sup>2</sup> )	19,7 (12.6-24.6)
Condición del resultados del tratamiento de los pacientes con TB-XDR	
Curado	12(54.5)
Abandono	4(18.2)
Fallecido	1(4.5)
En tratamiento	5(22.7)
Mes en el cual refieren mejora clínica	3.19 (2-6)
Uso de Catéter Port	20 (90.9)
Infección de Catéter	2(9.1)
Cirugía Resección pulmonar	7(31.8)
Momento en el cual se sometió la cirugía	
Cirugía a los 6 a 12 meses de tratamiento	5/7 ( 71.4)
Cirugía pasado los 12 meses de tratamiento.	2/7 (9.1)

Fuente: Historias clínicas del servicio de Neumología de Hospital Nacional Guillermo Almenara.

En el gráfico 1 describimos la evolución mensual de la conversión de la baciloscopia como la del cultivo. En el primer mes, dos de los pacientes realizaron conversión de baciloscopia y cultivo. En el segundo, seis negativizaron su

baciloscopias y cultivo. En el tercero, 10 tuvieron sus baciloscopias negativas y 11 negativizaron sus cultivos. Durante el cuarto mes a 14 se les encontró una baciloscopia negativa y 15 tenían sus cultivos negativos. El seguimiento baciloscópico y cultivo negativo del quinto mes fue de 15 y 17, respectivamente, y en el sexto mes 17 negativizaron sus baciloscopias y 16 sus cultivos.

Gráfico 1. Pacientes con tuberculosis extremadamente resistente que presentaron conversión negativa de la baciloscopia y cultivo en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2010-2018



Fuente: Historias clínicas del servicio de Neumología de Hospital Nacional Guillermo Almenara

La forma de presentación radiográfica (Tabla 3) que se observó con más frecuencia fue el de caverna pulmonar más un infiltrado alveolar en 18 pacientes, el infiltrado alveolar solo en dos pacientes, Nódulo pulmonar en un paciente, el de neumotórax en uno solo. El compromiso bilateral se llegó a ver en 16 pacientes. El promedio del tamaño de la caverna pulmonar al inicio del tratamiento fue de 57 mm, llegando a tener un mínimo 12.7 mm y un máximo de 110.6 mm. El promedio del tamaño de la caverna pulmonar después de 6 meses de tratamiento fue de 40 mm. Con rango del mínimo 11.4 mm y un máximo de 101.5 mm.

**Tabla 2.** Resultados de las baciloscopias y cultivos de los pacientes con tuberculosis extremadamente resistente reclutada en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2010-2018

Variable	N(%) o Media (IQR)
<b>Baciloscopia antes del tratamiento.</b>	
Tres cruces (+++)	7(31.8)
Dos cruces(++)	3(13.6)
Una cruz (+)	12(54.5)
<b>Promedio de días de conversión de baciloscopias a negativa</b>	106 (30-210)
<b>Número de personas que realizaron Conversión de la baciloscopia</b>	
Número de personas convertida en el primos mes	2 (9.1)
Número de personas convertida en el segundo mes	6(27.3 )
Número de personas convertida en el tercer mes	10(45.5)
Número de personas convertida en el Cuarto mes	14(63.6)
Número de personas convertida en el Quinto mes	15(68.2)
Número de personas convertida en el sexto mes	17(77.3)
<b>Número de personas que realizaron conversión del cultivo</b>	
Número de personas convertidos en el primer mes	2(9.1)
Número de personas convertidos en el Segundo mes	6(27.3)
Número de personas convertidos en el tercer mes	11(50)
Número de personas convertidos en el cuarto mes	15(68.2)
Número de personas convertidos en el quinto mes	17(77.3)
Número de personas en el sexto mes	17(77.3)

Fuente: Historias clínicas del servicio de Neumología de Hospital Nacional Guillermo Almenara.

**Tabla 3.** Resultados radiográficos de los pacientes con tuberculosis extremadamente resistentes reclutados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2010-2018

Variable	N(%) o Media (IQR)
<b>Formas de presentación radiográfica.</b>	
Mixta (Caverna e infiltrado alveolar)	18(81)
Infiltrado alveolar sola	2(9.1)
Neumotórax	1(4.5)
Nódulo pulmonar	1(4.5)
Compromiso unilateral	6(27.3)
Compromiso bilateral	16(72.7)
Promedio de la cavitación inicial(mm)	57(12.7-110.6)
Promedio de la cavitación después de 6 meses de tratamiento (mm)	40(11.4-101.5)

Fuente: Historias clínicas del servicio de Neumología de Hospital Nacional Guillermo Almenara

Se evidenció que la reacción adversa más frecuente asociado al linezolid fue la hematológica y la neurológica. Dentro de las hematológicas la más frecuente fue el de anemia leve en un 9.1% (2/22) y la presentación conjunta de anemia y leucopenia se presentó en 4.5%(1/22). La reacción adversa neurológica más frecuente fue el de neuropatía periférica en 4.5% (1/22). La reacción adversa gastroenterológica más frecuente fue el de náuseas en un 72.7%(16/22) y en segundo lugar, náuseas y vómitos en 13.6% (3/22).

**Tabla 4.** Efectos adversos encontrados en los pacientes con tuberculosis extremadamente resistentes reclutados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen 2010-2018

Efectos Adversos	Efecto reportado (%)
<b>Hematológica.</b>	
Anemia leve	9.1 (2/22)
Leucopenia más anemia	4.5 (1/22)
<b>Gastroenterológica</b>	
Náuseas	72.7 (16/22)
Náuseas y vómitos	13.6 (3/22)
<b>Neurológica</b>	
Neuropatía periférica	4.5 (1/22 )

Fuente: Historias clínicas del Servicio de Neumología de Hospital Nacional Guillermo Almenara

## DISCUSIÓN

Si se comparan los pacientes con TB pansensibles con los pacientes con TB-MDR y XDR resulta evidente que los resultados serán significativamente peores a corto y largo plazo debido al prolongado tratamiento de 18-30 meses, la dificultad de tolerar los efectos secundarios, la inexistencia de fármacos bactericidas potentes, la toxicidad de los medicamentos de segunda línea utilizados para el tratamiento. Además, la TB resistente tiene peores resultados de éxito de curación de pacientes, mayor tasa de recaídas y de abandono, y mayor mortalidad. Se han realizado varios estudios en la cual se plantea que probablemente el panorama no es tan sombrío, datos realizados incluso en Perú por Mendoza (6,1) refieren tiene una tasa de curación de 60% en pacientes no VIH. Existe publicaciones que el linezolid es un medicamento que se utiliza como una de las drogas nuevas y probablemente una de las principales que explique una tasa de curación relativamente alta. Sin embargo, el problema de la toxicidad ampliamente reportado en varios estudios que condiciona el linezolid como es el caso de la mielosupresión de la medula ósea, neuropatía periférica y óptica que limitan el uso como droga antituberculosa. Varios autores informan que los esquemas de tratamiento que cuenten con esta droga condicionan una conversión exitosa de cultivo y esputo, algunos reportan altas tasas de efectos secundarios que limitan el uso del mismo condicionando la interrupción y abandono.

El presente trabajo confirma lo planteado que la droga estudiada es una alternativa para este grupo de pacientes que tienen amplio patrón de resistencia,

desde que se demostró que linezolid in vitro tiene una buena actividad bactericida contra el *Mycobacterium*, faltan trabajos de investigación que corroboren la efectividad en el campo. A pesar de todo lo planteado no hay ensayos clínicos que evalúan la eficacia en vivo.

Esta serie de casos relativamente grande en Perú que evalúa el uso de linezolid para el tratamiento de TB XDR desde el 2010 hasta 2018, Informamos sobre 22 pacientes que recibieron linezolid 600 mg cada 24 horas, cuyo tratamiento promedio resultó en 14.8 (2-28) meses; la gran mayoría de estos pacientes aproximadamente en un 60% (13/22) recibieron más de 12 meses y un 45.5% (10/22), completamente. Se evidenció que un porcentaje relativamente alto 54.5%(12/22) presentó curación. Este porcentaje de curación coincide con los trabajos realizado en Perú por Bonilla et al. (36), cuyos resultados tuvieron una tasa de curación del 46% en pacientes con TB –XDR. Además, si los comparamos con los tres metaanálisis Cox 2012 (15), Sotgiu 2012 (32) y Zhang 2015 (28) que se realizaron tratando demostrar la efectividad del linezolid se encontrará porcentajes de curación más altos y esto podría explicarse por el tipo paciente que ellos tomaron fue indistinto de su resistencia, es decir tomaron pacientes que no necesariamente eran TB- XDR. Un solo (4,5%) paciente llegó a fallecer y este paciente contaba con la comorbilidad de la infección de virus de la inmunodeficiencia adquirida factor que ensombrece el pronóstico no atribuible a la mala efectividad de la medicación. Sobre la información de fracaso al tratamiento hasta el momento no contamos con el reporte de pacientes que fracasaron al esquema, creemos que probablemente se encuentren en el dato de los abandonos que para nuestra serie fue relativamente

alto en un 18,2% que se explicaría principalmente por problemas administrativos probablemente por la pérdida de seguro institucional.

Inicialmente existía el temor de encontrar elevado número de fracasos y abandonos debido a la ampliada resistencia, comorbilidades, extensas lesiones, deficiencia de drogas, toxicidad y reacciones adversas; se suponía que estos pacientes con TB XDR no presentarían conversión de las baciloscopias definiéndose el mismo como el viraje que se presenta en la baciloscopia positiva a negativa y manteniéndose posteriormente negativas hasta completar el tratamiento.

En el presente trabajo se evidenció que la mayoría de los pacientes presentaron una media de conversión negativa a los 106 (30-210). Coincide con los datos clínicos que los médicos expertos realizan en sus exámenes al catalogar a los pacientes con mejora clínica que nuestro trabajo reportó de 3,19 meses (Tabla 2). si los comparamos con el metaanálisis de Zhang 2015 (28) que encontró una media de conversión para el cultivo de 87,4 días se concluiría que es relativamente alta, Schechter et al. (35). Realizó una de las publicaciones más grande en Estados Unidos (EEUU) en la cual documentó a 30 paciente con TB XDR que recibieron linezolid 600 mg cada 24 horas, 29 pacientes llegaron una conversión negativa en la séptima semana, Roongruangpitayaku et al. (31) publicó en Tailandia un estudio retrospectivo de 24 pacientes con TB XDR que recibieron Linezolid su tasa de conversión negativa fue de 53,5 días. Sotgiuet et al. (32), realizó un metaanálisis en pacientes con TB MDR y XDR se encontró 12 estudios por la cual se reclutó 121 pacientes, el 32.5% de los reclutados tuvieron

TB XDR, el promedio de conversión de baciloscopias y cultivo fue de 43.5 y 61 días, respectivamente. En un estudio realizado por Xu et al. (21), se evidenció que todos los pacientes (n = 18) que recibieron linezolid tuvieron un cultivo negativo a las séptima semanas de tratamiento durante su hospitalización. Sin embargo, después del alta, solo nueve pacientes (50%) lograron el éxito del tratamiento mientras que tres y dos pacientes recayeron y fracasaron al tratamiento, respectivamente. Por todo lo nombrado en esta investigación, se encuentra una media de conversión incrementada lo que podría explicarse en primer lugar por la baciloscopias de inicio en porcentaje alto de 31,8%(7/22) de los pacientes que ingresaron a este estudio tuvieron baciloscopias tres cruces que representarías esas TB XDR que se les diagnostica rápidamente con pruebas de sensibilidad rápidas o por la gran extensión de resistencia a drogas de segunda línea que el tratamiento previo no condiciona a disminución de cruces de baciloscopias, en segundo lugar forma de presentación radiográfica en su totalidad de los pacientes llegaron a presentar un caverna pulmonar más un infiltrado alveolar extenso y el tamaño de la caverna pulmonar al inicio de tratamiento fue 57 mm (12,7-110,6) que representa una presentación severa de la caverna que plantea incluso manejo quirúrgico; para nuestra serie 31,8%(7/22) de los paciente requirió como parte de su tratamiento una resección pulmonar. En tercer lugar, hubo un grupo que en los primeros años del uso de esta droga se tenía el temor a su toxicidad y efectos pobres, los altos costos, la parte burocrática en la compra del medicamentos nuevos, el uso de catéter, la colocación de los mismos, el no contar con áreas de aislamiento adecuado en el hospital, etc. condicionaron a la irregularidad en su administración y discontinuidad del mismo En cuarto lugar, se

encuentra como un factor de confusión las drogas que acompañan al linezolid que dependerán de su patrón de resistencia que tenga el germen.

Además, en este trabajo tanto la baciloscopia como el cultivo al tercer mes de tratamiento ya se contaba con que el 50% de los pacientes ya habían realizado conversión negativa y a partir de quinto y sexto el porcentaje de conversión de las baciloscopias y cultivos de los pacientes en tratamiento entran a un periodo de meseta. Aproximadamente al sexto de tratamiento 70% de los pacientes ya habían presentado conversión. Éstos datos son comparables al ensayo clínico Tang (37) en la que reporta que para el brazo que recibió la droga de linezolid su tasa de convertidores fue de 78.8% que fue estadísticamente significativamente comparado con el grupo control. sin embargo, existe otros trabajos que demuestran más altas tasas de convertidores como el de Agyeman AA et al. (27) realizó un metaanálisis en la cual incluye 23 estudios en 12 países reclutando 507 pacientes, de estos aproximadamente el 57% tuvo una TB XDR refiriendo que su tasa de convertidores de cultivo fue de 88,45%. Sotgiuet et al. (32), en un metaanálisis describe que su tasa de convertidores fue de 92.5% para la baciloscopia y 93.5% para el cultivo. Cox 2012 (15) en su metaanálisis también refiere tasas de convertidores en 97.86%. Estas tasas de convertidores es relativamente alta comprada con nuestro estudio y podría ser explicada por los mismos argumentos que planteo por el alto tiempo conversión de la baciloscopia y cultivo.

Se plantea que el linezolid genera el cierre de las cavernas pulmonares es así que Tang () en su ensayo clínico en la cual conto con un grupo experimental de 32 pacientes con TB- XDR hace referencia cierre de cavidades en el grupo linezolid

fueron de 72.7%, 60.6%, 66.7% y 69.7% al final del sexto, duodécimo, decimoctavo y decimocuarto mes, respectivamente. Sin embargo, para nuestro estudio en la cual un 81% (18/22) presentó un compromiso mixto de una caverna más infiltrado alveolar. Evidenciándose en un 73% (16/22) un compromiso bilateral. Encontrándose un promedio de la cavitación antes de tratamiento de 57 mm (12,7-110,6) frente a esta presentación radiológica era muy probable que el esquema agregado junto con linezolid pueda tener éxitos de cierre durante su tratamiento ya que en la gran mayoría de estos pacientes desde el inicio ya tenían la indicación quirúrgica para el manejo de sus cavernas, esto estaría asociado con el grupo de pacientes que tuvo baciloscopias tres cruces y dos cruces. Además, creemos que para poder cumplir con el objetivo de medición de cierre tendría que realizarse durante un trabajo experimental, por la logística que condiciona la solicitud de Tomografías periódicas durante su tratamiento.

En este trabajo, a diferencia de otros como el de Migliori et al. (33) que reportó una discontinuación de medicación en 37.6%(32/85) por efectos secundarios se evidenció un porcentaje relativamente bajo de abandono en un 18,2% (4/22) que se explicaría principalmente por problemas administrativos probablemente por la pérdida de seguro institucional que por causas de tipo de toxicidad que sugiera interrupción de medicación por efectos secundarios, la explicación es multifactorial, en primer lugar, probablemente se deba a la dosis consensuada de baja toxicidad que genera el uso de 600 mg cada 24 horas ya que en la mayoría de las publicaciones que reportan alta toxicidad utilizaron dosis aprobadas por FDA de 600 mg cada 12 horas; en segundo lugar, el número de casos no tuvo muchos pacientes con la comorbilidad VIH que además de la inmunosupresión condiciona a neuropatía ya sea por la misma enfermedad o la interacción

medicamentosa que se presenta por los antirretrovirales (TARGA) que usan, en tercer lugar, la profilaxis con piridoxina de 150 mg cada 24 horas que puede haber mitigado el efecto de la toxicidad a la médula ósea. La reacción adversa asociada a linezolid que se encontraron con más frecuencia fue el de la anemia leve en un 9.1% y la presentación conjunta de anemia y leucopenia se presentó en 4.5% que no requirió manejo médico como transfusión o uso de factores estimulantes y las neuropatías en 4.5% que se controlaron con el manejo que se brinda durante las evaluaciones periódicas con que se someten estos pacientes. Es importante resaltar que existen tan pocos medicamentos nuevos que se agrega a la medicación antituberculosa cuando se plantea un esquema de tratamiento, más todavía cuando se trata de una tuberculosis secundaria que tiene el antecedente de haber utilizado drogas de segunda línea, por lo que justificamos, lo crucial que resulta de evaluar y manejar todas las complicaciones que puedan condicionar esta droga para no interrumpir su administración en este tipo tan difícil de tuberculosis.

Referir que este trabajo refleja las condiciones del campo en nuestro país que cuenta con elevadas tasas de tuberculosis extremadamente resistente, que además cuenta con limitados recursos. Entre las dificultades que se encontraron para la realización de este trabajo fue contar con pacientes que todavía no culminaba su tratamiento, es difícil atribuir efectividad en aquellos que tienen muy ampliada su resistencia, haber estado ya expuestos a drogas de segunda línea y considerar que la efectividad se debió exclusivamente a esta droga, sabiendo que recibieron esquemas de tratamiento de más de 4 a 5 que tienen un patrón en común de administrar una quinolona y un inyectable.

Se tiene la seguridad que este grupo de pacientes en la cuales reciben medicación costosa debieran implementarse de manera muy estricta la terapia directamente observada y durante sus primeros meses debiera incluso permanecer hospitalizado asegurando la administración de la misma por vía endovenosa; sin embargo, esto no fue posible para todos los casos, existió diferentes tipos de problemas de índole logístico, compra, costo alto, ausencia de salas de aislamiento, monitorización en domicilio de diferentes, adquisición de drogas vía oral, desafiliación a seguro, etc.; no obstante, se cree que el grupo que enrolamos para fines de nuestro estudio si se cumplió con lo necesario en lo que refiere a sus datos de manera satisfactoria y que el hecho que la proporción de mínimos efectos adversos que vimos en esta serie de casos no se debió al incumplimiento de la administración del linezolid.

Existen varias limitaciones en este estudio en un primer momento no se contó con el dato del grupo de pacientes que tuvieron TB XDR secundaria, es decir paciente que ya recibieron medicación antituberculosa por más de 30 días, ya que este grupo de pacientes probablemente ya estuvo expuesto a drogas de segunda línea y probablemente ya ampliaron resistencia a las drogas anteriormente administradas esto dificulta la confirmación de esquema con fármacos nuevos, en segundo lugar, el grupo tuvo en su totalidad, excepto uno, el antecedente de VIH este factor ensombrece más el pronóstico y condiciona a más mortalidad, abandono, recaídas y más efectos adversos por las interacciones medicamentosas que se presentan con los antiretrovirales y la misma enfermedad de inmunosupresión. Todo lo planteado podría explicar el hecho que en nuestro estudio el linezolid se presente tan efectivo y seguro en su uso. En

tercer lugar, la dosis óptima en la cual se maximice su efectividad y minimice su toxicidad todavía no se encuentra consensuado, para fines en nuestro estudio en su totalidad se administró 600 mg cada 24 horas, dosis que no generó mucha toxicidad, pero que probablemente disminuyó nuestra efectividad que buscábamos encontrar.

Resaltar que la mejor manera de adquirir buenos datos de calidad sobre la efectividad y seguridad de un fármaco (o una combinación de drogas) en el tratamiento de la TB es realizar estudios de ensayos clínicos aleatorizados (ECA), es muy complicado ejecutarlos no solo por los problemas éticos, sino por el logístico, económico, sistémico y por lo que anteriormente estuvieron expuestos a drogas de segunda línea.

## CONCLUSIONES

El linezolid indicado como 600 mg cada 24 horas es bien tolerado y es un medicamento coadyuvante efectivo en los esquemas de tratamiento diseñados de acuerdo a su prueba de sensibilidad para TB extremadamente resistente.

El linezolid es una alternativa en el manejo de los pacientes con TB-XDR llegando a tener buena efectividad condicionando a un porcentaje de curación de 54,5% como medicamento coadyuvante en los esquemas y además de condicionar a baja mortalidad.

El Linezolid genera un tiempo de conversión negativa ya sea en día o meses de la baciloscopia y cultivo relativamente corta, para nuestro trabajo, el tiempo medio fue de 106 días.

El Linezolid genera un porcentaje de convertidores relativamente alto en pronto tiempo y persiste durante su tratamiento; para nuestro estudio, este porcentaje fue de 77.3%.

Las características radiológicas más frecuentes fueron el de caverna más infiltrado pulmonar encontrando que estas eran de grandes dimensiones y se presentaban de forma bilateral.

Los efectos adversos que se evidenciaron fueron leves, no requirieron suspensión, ni abandono.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda que se use el linezolid hasta completar todo el tratamiento, con la monitorización que deba tener por los efectos adversos que condiciona.

Es importante realizar trabajos de investigación y/o ensayos controlados ECAS que fundamenten la efectividad y la seguridad.

Se sugiere encontrar la dosis adecuada del linezolid que pueda disminuir el tiempo de conversión y a su vez generar menos toxicidad.

Realizar estudios de mayor población y pacientes específicos con tuberculosis XRD que puedan encontrar el porcentaje de conversión.

Para evaluar la disminución del diámetro de las cavernas como producto del efecto del medicamento en estudio, se considera que la mejor investigación que se debería realizar es la de un ensayo clínico.

Es necesario administrar bajas dosis de linezolid, las necesarias como para que no pierdan el efecto micobactericida ni muchas como para que genere más reacción adversa.

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. OMS. Global Tuberculosis Report 2017[Internet], Geneva: © World Health Organization 2017. [Consultado 30 Jun 2018]  
Disponible en:  
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259366/1/9789241565516-eng.pdf>
2. Organización Panamericana de la Salud. La tuberculosis en la Región de las Américas[Internet], Washington, DC. 2014. [Consultado 30 Jun 2018]  
Disponible en:  
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/2014-cha-informe-regional-tb.pdf>
3. Ministerio de Salud de Perú. Análisis Situacional epidemiológica de la tuberculosis en el Perú 2015 [Internet]. Lima, Perú: Edición electrónica, febrero 2016. [Consultado 30 Jun 2018]  
disponible en:  
<http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3446.pdf>
4. Farga V, Caminero J. Tuberculosis. 3era Edición. Santiago de Chile. Mediterráneo. Ltda. 2011.
5. Chang KC, Nuermberger E, Sotgiu G, Leung CC. New drugs and regimens for tuberculosis. *Respirology* [Internet].2018. [consultado 24 May 2018]. 1(13). Disponible en: <https://doi.org/10.1111/resp.13345>
6. Mendoza A, Gotuzzo E. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR): historia y situación actual. *Acta méd. Peruana*[Internet]. 2008. [consultado 30 Jun 2018]; 25(4): 236-246.  
Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172008000400011&lng=es.](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172008000400011&lng=es)
7. Essalud. Essalud detecto cerca de 6 mil casos de Tuberculosis durante el año 2016 [Internet]. Lima-Perú: Essalud; 27 de marzo del 2017 [consultado el 04 de mayo 2018]. Disponible en:  
<http://www.essalud.gob.pe/essalud-detecto-cerca-de-6-mil-casos-de-tuberculosis-durante-el-ano-2016/>
8. Custodio E, Chirinos L. Situación de la Tuberculosis en la Red Asistencial Almenara-Es salud 2014.*Revista del Cuerpo Médico HNGAI*.2014; 4(2).

9. Unidad de salud Ocupacional HNGAI. Diagnostico Situacional de seguridad y salud en el trabajo en la RAA. Informe técnico Nro. 020 –USO-2012.
10. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant Tuberculosis, 2011 Update [Internet]. Geneva: © World Health Organization 2011. [Consultado 30 Jun 2018]  
Disponible en:  
[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf)
11. Ministerio de Salud. Uso de linezolid para el tratamiento de la Tuberculosis XDR [Internet]. Perú-Lima. Unidad de Análisis y Generación de Evidencia en Salud Pública (UNAGESP) 2012. [Consultado 30 May 2018] Disponible en:  
[http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/Nota%20T%C3%A9cnica%202012%20%206\\_%20Uso%20de%20Linezolid%20para%20el%20tratamiento%20de%20la%20Tuberculosis%20XDR.pdf](http://www.ins.gob.pe/repositorioaps/0/4/jer/evidencias/Nota%20T%C3%A9cnica%202012%20%206_%20Uso%20de%20Linezolid%20para%20el%20tratamiento%20de%20la%20Tuberculosis%20XDR.pdf).
12. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S, Arbex MA, Munoz-Torrico M, Duarte R, *Et al*, New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2018 [Consultado 30 May 2018] ; 44(2):153-160. Disponible en:  
<http://www.scielo.br/pdf/jbpneu/v44n2/1806-3756-jbpneu-44-02-00153.pdf>
13. Brown AN, Drusano GL, Adams JR, Rodriguez JL, Jambunathan K, Baluya DL, *Et al*, Preclinical Evaluations To Identify Optimal Linezolid Regimens for Tuberculosis Therapy. *MBio* [Internet]. 2015 [Consultado 30 Jul 2018]; 6(6):e01741-15. Disponible en:  
<http://mbio.asm.org/content/6/6/e01741-15.full.pdf+html>
14. Kamp J, Bolhuis MS, Tiberi S, Akkerman OW, Centis R, de Lange WC, *Et al*, Simple strategy to assess linezolid exposure in patients with multi-drug-resistant and extensively-drug-resistant tuberculosis. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2017 [Consultado 30 Jul 2018]; 49 (6):688-694.  
Disponible en: [https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579\(17\)30104-8/pdf](https://www.ijaaonline.com/article/S0924-8579(17)30104-8/pdf)
15. Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant Tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012 [Consultado 30 Jul 2018]; 16(4):447-54.  
Disponible en:

<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2012/00000016/00000004/art00006;jsessionid=2ikgaacp1eyys.x-ic-live-02#>

16. Srivastava S, Magombedze G, Koeuth T, Sherman C, Pasipanodya JG, Raj P, *Et al*, Linezolid Dose That Maximizes Sterilizing Effect While Minimizing Toxicity and Resistance Emergence for Tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2017 [Consultado 30 Jul 2018]; 61(8). pii: e00751-17. Disponible en:  
<http://aac.asm.org/content/61/8/e00751-17.full.pdf+html>
17. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, Thi SS, Isaakidis P. Linezolid-Associated Optic Neuropathy in Drug-Resistant Tuberculosis Patients in Mumbai, India. *PLoS One* [Internet]. 2016 [Consultado 24 Jul 2018]; 11(9):e0162138. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5017632/>
18. Narita M, Tsuji BT, Yu VL. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2007 [Consultado 24 Jul 2018];27(8):1189-97. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1592/phco.27.8.1189>.
19. Gerson SL, Kaplan SL, Bruss JB, Le V, Arellano FM, Hafkin B, *Et al*, Hematologic effects of linezolid: summary of clinical experience. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2002 [Consultado 24 Jul 2018]; 46(8):2723-6. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127358/>
20. Metaxas EI, Falagas ME. Update on the safety of linezolid. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2009 [Consultado 24 Jul 2018];8(4):485-91. Disponible en:  
<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740330903049706?journalCode=ieds20>.
21. Xu HB, Jiang RH, Li L, Xiao HP. Linezolid in the treatment of MDR-TB: a retrospective clinical study. *Int J Tuberc Lung Dis* [Internet]. 2012 [Consultado 24 Jul 2018];16(3):358-63. Disponible en:  
<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2012/00000016/00000003/art00014>

22. Garcia-Prats AJ, Rose PC, Hesselning AC, Schaaf HS. Linezolid for the treatment of drug-resistant tuberculosis in children: a review and recommendations. *Tuberculosis (Edinb)* [Internet]. 2014[Consultado 30 Jul 2018]; 94(2): 93-104. Disponible en:  
[https://www.tuberculosisjournal.com/article/S1472-9792\(13\)00170-4/fulltext](https://www.tuberculosisjournal.com/article/S1472-9792(13)00170-4/fulltext).
23. Koh WJ, Kang YR, Jeon K, Kwon OJ, Lyu J, Kim WS, Shim TS. Daily 300 mg dose of linezolid for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: updated analysis of 51 patients. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2012 [Consultado 30 jun 2018];67(6):1503-7. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/jac/article/67/6/1503/692528>
24. Anger HA, Dworkin F, Sharma S, Munsiff SS, Nilsen DM, Ahuja SD. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000-06. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2010 [Consultado 30 jun 2018];65(4):775-83. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/jac/article/65/4/775/829648>
25. Bolhuis MS, van Altena R, Viggiani P, Piana A, Spanevello A, Migliori GB. Efficacy and safety of meropenem-clavulanate added to linezolid-containing regimens in the treatment of MDR-/XDR-TB. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 [Consultado 30 jun 2018];41(6):1386-92. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Efficacy+and+safety+of+meropenem-clavulanate+added+to+linezolid-containing+regimens+in+the+treatment+of+MDR-%2FXDR-TB>.
26. Dauby N, Muylle I, Mouchet F, Sergysels R, Payen MC. Meropenem/clavulanate and linezolid treatment for extensively drug-resistant tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2011[Consultado 30 may 2018];30(9):812-3. Disponible en:  
<https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=21378593>.
27. Agyeman AA, Ofori-Asenso R. Efficacy and safety profile of linezolid in the treatment of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*[Internet]. 2016[Disponible 30 Jun 2018]; 15:41. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4917997/>

28. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, Liu Y. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thoracic Dis* [Internet]. 2015 [Consultado 30 may 2018];7(4):603-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419320/pdf/jtd-07-04-603.pdf>.
29. Shenjie T, Lan Y, Xiaohui H, Xia Z, Gang L, Xin L, *et al*, Efficacy Safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study of china. *Eur Respir J* [Internet]. 2015 [Consultado 30 may 2018]; 45: 161-170. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/4923/7b404fba88f7d9bdc958aacf4bc438836882.pdf>
30. Liu Y, Bao P, Wang D, Li Y, Tang L, Zhou Y, *et al*. Clinical outcomes of linezolid treatment for extensively drug resistant tuberculosis in Beijing, China: a hospital-based retrospective study. *Jpn J Infect Dis* [Internet]. 2015 [Consultado 30 may 2018] ; 68(3) : 244-7. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/68/3/68\\_JJID.2014.222/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/yoken/68/3/68_JJID.2014.222/_article)
31. Roongruangpitayakul C, Chuchottaworn C. Outcomes of MDR/XDR-TB patients treated with linezolid: experience in Thailand. *J Med Assoc Thai*[Internet]. 2013 [Consultado 30 may 2018] ; 96(10):1273-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Outcomes+of+MDR%2FXDR-TB+patients+treated+with+linezolid%3A+experience+in+Thailand>.
32. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JW, Anger HA, Caminero JA, *Et al*, Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* [Internet]. 2012 [Consultado 30 may 2018] ;40(6):1430-42. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/40/6/1430.full.pdf>
33. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, Sotgiu G, Zellweger JP, Skrahina A, *Et al*. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 [Consultado 30 may 2018]; 34(2):387-93. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/34/2/387.full.pdf>

34. Mitnick CD, Shin SS, Seung KJ, Rich ML, Atwood SS, Furin JJ, *Et al.* Comprehensive treatment of extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*[Internet]. 2008 [Consultado 30 may 2018]; 359 (6):563-74.  
Disponibile en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2673722/>
35. G.F. Schechter, C. Scott L, True A, Raftery J, Flood, S. Mase. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases*[Internet]. 2010 [Consultado 30 may 2018]; Volume 50, Issue 1, 1, Pages 49–55. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/cid/article/50/1/49/312081>
36. Bonilla CA, Crossa A, Jave HO, Mitnick CD, Jamanca RB, Herrera C, *Et al.*, Management of extensively drug-resistant tuberculosis in Peru: cure is possible. *PLoS One*. [Internet]. 2008 [Consultado 30 may 2018] ; Aug 13;3(8):e2957. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18698423?report=docsum>
37. Tang S, Yao L, Hao X, Zhang X, Liu G, Liu X, *Et al.*, Efficacy, safety and tolerability of linezolid for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J*. [Internet]. 2015 [Consultado 30 may 2018] Jan;45(1):161-70.  
Disponibile en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25234807>

## ANEXOS

### Anexo 1. Instrumentos de recolección de datos

#### FICHA TÉCNICA

Registro n.º:

- I. Edad:        años
- II. Sexo:  
Masculino ( )  
Femenino ( )
- III. Dosis de linezolid        :        mg
- IV. Duración de tratamiento con linezolid en meses:        meses.
- V. Antecedente de VIH    si ( ) no ( )
- VI. Peso ( ) Talla ( ) IMC ( )
- VII. Tiempo de conversión de Baciloscopia:        días
- VIII. Tiempo de conversión de cultivo:        días.
- IX. Mes en cual refiere mejoría.....
- X. Uso Catéter Port        si ( ) no ( )
- XI. Presento Infección de catéter si ( ) no ( )
- XII. Sometieron a Cirugía si ( ) no ( )
- XIII. Momento en el cual le sometieron a cirugía  
6 a 12 meses        si ( ) no ( )  
Pasado los 12 meses si ( ) no ( )
- XIV. Baciloscopia antes del tratamiento:  
Tres cruces    si ( ) no ( )  
Dos cruces    si ( ) no ( )  
Una cruz        si ( ) no ( )  
Paucibacilar si ( ) no ( )
- XV. Promedio en días de la conversión baciloscopia negativo.....
- XVI. Formas de presentación radiográfica  
Mixta si ( ) no ( )  
Infiltrado alveolar si ( ) no ( )  
Infiltrado intersticial si ( ) no ( )  
Neumotórax si ( ) no ( )

Nódulo pulmonar si ( ) no ( )

Otros si ( ) no ( )

**XVII.** Compromiso pulmonar radiográfico

Unilateral si ( ) no ( )

Bilateral si ( ) no ( )

**XVIII.** Promedio del tamaño de caverna

Inicio.....mm.

Posterior de 6 meses.....mm.

**XIX.** Efecto adverso registrado:

.....  
.....  
.....

**XX.** Razón por la que discontinuo tratamiento con linezolid:

.....  
.....  
.....

**XXI.** Condición actual del paciente durante el estudio cuando uso Linezolid

Curado ( )

Abandono ( )

Fracaso ( )

En tratamiento ( )