

**Guía para la toma de decisiones  
en la incorporación de medicamentos  
a la *Guía Farmacoterapéutica*  
(GINF)  
- Linezolid -**

**Evaluador : Juan Fco Marín Pozo**

**PROPUESTA DE INCORPORACIÓN DE  
MEDICAMENTOS A LA GUÍA  
FARMACOTERAPÉUTICA DEL SISTEMA SANITARIO  
PÚBLICO DE ANDALUCÍA**

**Datos del evaluador**

Nombre: Juan Francisco Marín Pozo

Hospital: Servicio Farmacia - Complejo Hospitalario Jaén

Dirección: Avda Ejercito Español 10

23007 Jaén

Telf-Fax: 953 299033

Correo electrónico: [jfmarinpozo@yahoo.es](mailto:jfmarinpozo@yahoo.es)

## A. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO Y SU INDICACIÓN

1. Denominación común internacional (DCI), denominación oficial española (DOE) o nombre genérico del principio activo .

**Linezolid (DCI)**

**Denominación química :**

N-[[[(S)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

2. Presentaciones comerciales y laboratorios que las comercializan

**Zyvoxid 2 mg/ml Solución para perfusión intravenosa, 300 ml**

**Zyvoxid 400 mg Comprimidos con cubierta pelicular**

**Zyvoxid 600 mg Comprimidos con cubierta pelicular**

**Zyvoxid 100 mg/5 ml Granulado para suspensión oral, 150 ml**

**Laboratorio Comercializador: Pharmacia Spain (Pfizer)**

3. Indicaciones aprobadas oficialmente en España<sup>1</sup>.

**Zyvoxid está indicado para el tratamiento de las siguientes infecciones, cuando se tenga la certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias Gram positivas sensibles a linezolid.**

- **Neumonía nosocomial**
- **Neumonía adquirida en la comunidad**
- **Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos**

4. Los pacientes para los que se solicita el fármaco son habitualmente atendidos en....



Hospitalización

Hospitales/Unidades de día (o similar) Hospitalización domiciliaria

Ambulatoriamente. En este caso, ¿Es el fármaco de uso hospitalario?

 SI

5. ¿Con qué fármacos y con qué pautas se está tratando ahora la indicación ( o indicaciones) para la que se solicita el fármaco?

**Antibióticos utilizados en este tipo de infecciones en la actualidad incluidos en la G.F.T de Andalucía:**

**Amoxicilina Clavulánico**

**Macrólidos**

**Cefuroxima**

**Cefuroxima axetilo**

**Cefotaxima - Ceftriaxona**

**Levofloxacino**

**Vancomicina - Teicoplanina**

6. Describa según su criterio qué ventajas (de eficacia clínica, de seguridad, económicas, organizativas, etc.) presenta el nuevo fármaco frente a las alternativas actualmente existentes.
-

Es activo frente a microorganismos gram + incluyendo:

- ✓ *S.aureus* incluyendo meticilin-resistentes,
- ✓ *S. Epidermidis*,
- ✓ Estreptococos (incluyendo cepas de *Streptococcus pneumoniae*) penicilin-resistentes,
- ✓ Enterococos (incluyendo cepas de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* Vancomycin-resistentes.

Su biodisponibilidad por vía oral es del 100% por lo que el cambio a vía oral se realiza sin ajuste de dosis. El laboratorio comercializador propugna en su información que el cambio a vía oral puede acortar la estancia hospitalaria de pacientes ingresados.

No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática. Sin embargo en insuficiencia renal grave (CLCR < 30 ml/min) se debe valorar el posible beneficio.

7. ¿Qué desventajas o inconvenientes puede presentar respecto a las alternativas actualmente disponibles?

Linezolid es un inhibidor reversible de la Monoaminoxidasa, por lo que no se debe administrar junto a inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, agonistas del receptor 5-HT1 de serotonina (triptanos), simpaticomiméticos de acción directa o indirecta (incluyendo broncodilatadores adrenérgicos, pseudoefedrina y fenilpropanolamina), vasopresores (ej. epinefrina, norepinefrina), fármacos dopaminérgicos (ej. dopamina, dobutamina), petidina o buspirona.

Produce mielosupresión en tratamientos de mas de 10-14 días, el laboratorio recomienda la realización de controles hematológicos en los pacientes tratados con linezolid.

En los ensayos clínicos publicados se ha desarrollado resistencia a Linezolid en cepas que microorganismos que previamente eran sensibles.

La utilización de Linezolid en otras indicaciones como bacteriemias, osteomielitis, endocarditis ocasionadas por bacterias gram + debe gestionarse como “uso Compasivo”. Sin embargo dado que estos tipos de infección son muy comunes, su empleo puede generalizarse con el consiguiente incremento en el coste del tratamiento de estos pacientes.

8. ¿Cree que sería de interés conocer la opinión de alguien en especial sobre la inclusión del fármaco en la Guía Farmacoterapéutica?

**Infeciosos**

## **B. EVIDENCIA SOBRE EFICACIA Y SEGURIDAD.**

9. Relacione seguidamente los ensayos clínicos en los que basa su solicitud y que considere de mayor calidad, seleccionando **sólo** aquellos que se hayan realizado en la indicación para la que Vd. solicita el medicamento.

Por favor, adjunte una fotocopia legible de cada uno de los trabajos.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Stevens DL (2000)	Randomized Comparison of Linezolid (PNU-100766) versus Oxacillin-Dicloxacillin for Treatment of Complicated Skin and Soft Tissue Infections. Antimicrob Agents Chemother 2000;44(12):3408-13
Rubinstein E (2001)	Linezolid (PNU-100766) versus Vancomycin in the Treatment of Hospitalized Patients With Nosocomial Pneumonia: A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Clin Infect Dis, 2001;32:402-12
San Pedro GS (2002)	Linezolid versus ceftriaxone/cefepodoxime in patients hospitalized for the treatment of <i>Streptococcus pneumoniae</i> pneumonia. Scand J Infect Dis. 2002;34(10):720-8.
Stevens DL (2002)	Linezolid versus Vancomycin for the Treatment of Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Infections. Clin Infect Dis. 2002;34:1481-90
Wible K (2003)	Linezolid versus cefadroxil in the treatment of skin and skin structure infections in children. Pediatr Infect Dis J. 2003 Apr;22(4):315-23.

10.- Ahora le vamos a pedir que haga un pequeño resumen de la evidencia que arrojan los ensayos arriba mencionados. Para ello le rogamos que rellene la tabla que figura más abajo

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO		RESULTADOS				
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado (Pacientes evaluables clínica o microbiológicamente)	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	diferencia (IC 95%)	Complicaciones/reacciones adversas
Stevens DL (2000)	Randomizado, doble ciego, incluye 826 pacientes con infección de piel y tejidos blandos. Fueron evaluados 819 <i>S aureus, Strep pyogenes, Strep agalactiae</i> Linezolid 600 mg/12 h IV N=400	Dicloxacilina 2g/6h IV N=419	Curación clínica %	88,6	85,8	2,8 (-2,5 8,2) ns	Los efectos adversos fueron similares pero Linezolid presentó una mayor incidencia de: Hipertensión 3,3% Dolor de cabeza 5,5% Vómitos 3,3%
			Curación bacteriológica	88,1	86,1	2 (-5,6 9,7) ns	
Rubinstein E (2001)	Randomizado, doble ciego en 396 pacientes afectados de neumonía Nosocomial Linezolid 600 mg/12 h IV-ORAL N= 381	Ceftriaxona 1 g/12h Cefpodoxima 200 mg/12 h N=366	Duración Tratamiento (días) (media ± des. Estándar)	13,4 ± 5,4	13,4 ± 6		70,4% pacientes Linezolid tuvieron al menos un evento adverso frente a 74,1% de Vancomicina Diarrea fue el más común 9,4% Linezolid frente a 7,8% Vancomicina.
			Curación clínica %	66,4	68,1	-1,7 (-14,9 11,3)	
San Pedro GS (2002)	Randomizado, no ciego en 747 pacientes afectados de neumonía comunitaria, con énfasis en <i>Strep pneumoniae</i> Linezolid 600 mg/12 h IV + Aztreonam 1-2g/8 IV N= 203	Vancomicina 1 g/12h IV + Aztreonam 1-2g/8h IV N=193	Curación bacteriológica	67,9	71,8	-3,9 (-22,8 15)	Mayor incidencia de efectos adversos en el grupo de Linezolid p= 0,0002.
			Duración Tratamiento (días) (media ± des. Estándar)	11,6 ± 3,4	10,6 ± 3,1		
			Curación clínica % (1)	86,3 (2)	82,1	ns	
			Curación bacteriológica (1)	87	81,8	ns	
			Duración Tratamiento (días) (media ± des. Estándar)	11	11		

AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO			RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado (Pacientes evaluables clínica o microbiológicamente)	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	diferencia (IC 95%)	Complicaciones/ reacciones adversas
Stevens DL (2002)	Randomizado, abierto no ciego en 460 pacientes con infección por <i>S aureus</i> meticilin-resistentes.  Infección piel y tejidos blandos, neumonía y urinaria, podía estar asociadas a bacteriemia. <u>Excluye:</u> pacientes con endocarditis, otomielitis, feocromocitoma, hipertiroidismo, hipertensión no controlada, neoplasias con y sin metástasis.	Vancomicina 1 g/12h IV N= 220	Curación clínica %	73,2	73,1	0,1 (-16,6 16,8)	Mayor incidencia de náuseas, vómitos, diarrea relacionadas con Linezolid frente a Vancomicina.
			Curación bacteriológica	58,9	63,2	- 4,3 (-22,2 13,7)	
Wible K (2003)	Randomizado, ciego, controlado en 445 pacientes pediátricos con Infección piel y tejidos blandos en pacientes pediátricos: (5 – 11 años)	N= 231	Duración Tratamiento (días) (media ± des. Estándar)	12,6 ± 7,1	11,3 ± 6,7	No significativas	Efectos gastrointestinales aparecieron en ambos grupos no encontrándose diferencia significativa.
			Curación clínica %	91	90		
			Curación bacteriológica	89,6	88,8		
			Duración Tratamiento (días) (media ± des. Estándar)	12,6 ± 7,1	12,6 ± 7,1		
	Linezolid 600 mg /12 h ORAL	Cefadroxilo 500 mg/12 h ORAL					

OTROS ENSAYOS NO PUBLICADOS PERO RECOGIDOS EN REVISIONES (Drugs2001; 61 (4):525-551 y Prescrire 2002;22(233): 735-9							
AUTOR, AÑO	TRATAMIENTO			RESULTADOS			
	Pauta del tratamiento	Pauta del control	Variable principal de resultado (Pacientes evaluables clínica o microbiológicamente)	Resultado grupo tratamiento	Resultado grupo control	diferencia (IC 95%)	Complicaciones/ reacciones adversas
Mangano (2000)	Randomizado doble ciego y controlado con placebo Infección de piel y tejidos blandos n= 183		Curación clínica %	94,4	85,3	No significativa	
	Linezolid 600 mg IV/ORAL	Flucoxacilina 2 g/IV	Curación bacteriológica	93,3	89,3		
	ó placebo/6 horas N=96	(500 mg PO+Placebo/6 h) N= 87	Duración Tratamiento (días) (media)	11,8	12,2		
De Prescrire	Simple ciego Neumonía comunitaria N= 540		Curación clínica %	84,5	89,9	No significativa	
	Linezolid 200 mg ORAL	Cefpodoxime 400 mg ORAL	Curación bacteriológica	86	87,5		
			Duración Tratamiento (días) (media)	11	11		

(1) Análisis de pacientes clínica o bacteriológicamente evaluables según criterios de FDA, Prescrire 2002;22 (333):735-8

(2) Los autores concluyen que Linezolid es más efectivo en caso de neumonía asociada a bacteriemia, pero el estudio no está diseñado para analizar esta variable, luego la conclusión debería ser evaluada en un estudio diseñado para tal fin.



10. ¿Existen otros trabajos que no cumplan los criterios anteriormente exigidos (no ensayos clínicos controlados, o ensayos para otras indicaciones distintas de la solicitada), pero que Vd. desee aportar por alguna razón?. Por favor, indique la cita, un breve resumen y la razón por la que considera que el trabajo es importante para la evaluación.

*Estos dos trabajos recogen la experiencia de tratamientos en Uso Compasivo en diferentes tipos de infección. Al no ser estudios comparativos presentan muchas carencias metodológicas por lo que los datos deben ser tenidos en cuenta siempre desde una visión parcial. Se resumen a título informativo, pues muy probablemente, serán los casos para los que se solicite su uso en la mayoría de los hospitales y que serán motivo de consulta a los servicios de farmacia.*

**Birmingham MC et al. Linezolid form the treatment of Multidrug-Resistant, Gram-Positive Infections: Experience from a Compassionate-Use Program. Clin Infect Dis 2003; 36:159-168**

796 pacientes con 828 tratamientos con Linezolid a dosis de 600 mg/12h IV u ORAL.

Tipos de infección: Bacteriemia: 45,7%  
 Relacionada con la vía de infusión: 14,1%  
 Endocarditis: 4,8%  
 Intra-abdominal: 15,1%  
 Osteomielitis: 10,7%  
 Infección tracto respiratorio bajo: 5,6%  
 Tracto urinario: 5,4%  
 Otras: 4,3%

En un 22% de los casos falló la terapia con Vancomicina y en un 19% había fallado la terapia con Quinuprisitna-Dalfopristina.

Duración tratamiento, rango 1-196 días

556 tratamientos duración ≤ 28 días, media 14 días.

272 tratamientos duración ≥ 28 días media 53,8 días.

Resultados en pacientes evaluables:

	Clínicamente	Microbiológicamente
Total población	573	377
Curación	420 (73,3%)	315 (83,6%)
Fallo tratamiento	39 (6,8%)	52 (13,8%)
Indeterminado	114 (19,9%)	10 (2,6%)

Efectos adversos: Trastornos gastrointestinales 9,8%  
 Trombocitopenia 7,4%  
 Descenso de hemoglobina y hematocrito 4,1%  
 Reacciones cutáneas: 4,0%

Durante el desarrollo del programa 10 pacientes desarrollaron resistencia a Linezolid. Los microorganismos causantes de la misma fueron *E faecium* y *E faecalis*

**Moise PA et al. The efficacy and safety of linezolid as treatment for Staphylococcus aureus infections in compassionate use patients who are intolerant or who have failed to respond to vancomycin. J Antimicrob Chemother 2002; 50:1017-1026**

Este trabajo hace un análisis parcial de los casos de infección por *S aureus* del programa de Uso compasivo.

Parte de los 796 casos y 828 tratamientos del trabajo anterior, de los cuales selecciona los 183 pacientes y 191 infecciones causadas por *S aureus*.

Fallo tratamiento Vancomicina: (40 casos)

- El paciente recibió al menos 5 días la dosis apropiada de Vancomicina.
- Si persistía el aislamiento de microorganismos del sitio de infección.
- Y si se mostraban los signos y síntomas de infección o aparecían nuevos desde la valoración inicial del paciente.

Intolerancia Vancomicina: (151 casos)

- Evento adverso tal como dermatitis exfoliativa, anafilaxis o neutropenia que necesite discontinuación del tratamiento.

Tipos Infección y Resultados en pacientes evaluables clínicamente:

	Total pacientes (%)	Eficacia (%)
Hueso y Articulaciones	52 (27,2%)	18/46 (39,1%)
Piel y tejidos blandos	48 (25,1%)	32/44 (72,7%)
Bacteriemia	40 (20,9%)	18/24 (75%)
Tracto Respiratorio inferior	24 (12,6%)	11/19 (57,9%)
Endocarditis	9 (4,7%)	3/5 (60%)
Otras	18 (9,3%)	13/13

Efectos Adversos:

- Gastrointestinales: 18,8%
- Descenso recuento plaquetas: 10,5%
- Reacciones dermatológicas: 6,8%
- Descenso hematocrito: 4,7%

11. Existe algún estudio sistemático que compare este fármaco con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo una revisión sistemática, un análisis de decisión o un metaanálisis?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

× si.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Anónimo	Linezolid (Zyvoxid®). Prescrire 2002;22(233): 735-9
Perry C	Linezolid. A Review of its Use in the Management of Serious Grm-Positive Infections. Drugs 2001; 61(4): 525-551

**Se incorporan los ensayos publicados en estas revisiones en punto 9.**

## C.- EFECTIVIDAD

12. ¿Cree Vd. que los resultados de los ensayos clínicos anteriores se pueden trasladar a la atención habitual en nuestro ámbito? ¿Podría existir algún factor que condicionara la efectividad del tratamiento, como por ejemplo, disponibilidad de pruebas diagnósticas o de medidas de soporte de los enfermos, características clínicas o sociales diferentes de nuestros enfermos respecto a los de los ensayos clínicos, efectos de la curva de aprendizaje, etc.?

**Son trasladables .**

**A la hora de valorarlos es importante conocer la incidencia de resistencia, en nuestro ambiente, hacia los antibióticos que son primera elección en el tratamiento de las infecciones por *S aureus* meticilin-resistentes, como es el caso de la Vancomicina y Teicoplanina. Existen casos de microorganismos resistentes a Vancomicina pero que son sensibles a Teicoplanina, son los “Van A” y “Van B”.**

## D. EVALUACIÓN ECONÓMICA

13. Para la indicación propuesta, y en el ámbito de su especialidad, por favor, especifique si Vd. cree que el nuevo fármaco:

**Reemplazará parcialmente al tratamiento actual (algunos subgrupos de pacientes se beneficiarán del nuevo fármaco mientras que otros seguirán con el tratamiento hasta ahora habitual)**

14. Estimación del número de pacientes/año en los que se utilizaría el medicamento en un hospital medio.

**Dependería de la incidencia en cada hospital de la infección por *S aureus*.**

15. ¿Existe algún estudio de evaluación económica, del tipo coste-efectividad, coste-utilidad, etc., para este fármaco?. Por favor, reseñe más abajo la cita bibliográfica y aporte una fotocopia.

✘ si.

1ºAUTOR	CITA BIBLIOGRAFICA
Li, 2001	Comparison of length of hospital stay for patients with known or suspected methicillin-resistant Staphylococcus species infections treated with linezolid or Vancomycin. A randomized Multicenter trial. <i>Pharmacotherapy</i> 2001, 21(3):263-274.
Wilke, 2002	Effects of Linezolid on Hospital Length of Stay Compared With Vancomycin in the Treatment of Methicillin-Resistant, Staphylococcus Infections. <i>Intl J Of Technology Assesment in Health Care</i> 2002; 18(3):540-554

(Ambos trabajos están basados en el mismo ensayo clínico, Stevens DL 2002)

## Resumen Estudio:

**Tipo Estudio:** Minimización de Costes, desde la perspectiva del proveedor de servicios sanitarios (hospital EEUU).

**Promotor estudio.** Laboratorio Pharmacia

**Población del Ensayo (Stevens 2002):** 460 pacientes con infección confirmada o sospecha de infección debida a especies de Staphylococcus meticilin-resistentes. Los tipos de infección recogidos fueron, piel y tejidos blandos, neumonía y otras. Se comparaba la influencia sobre la estancia hospitalaria en los grupos tratados con Linezolid 600 mg/12 h por vía IV seguido de ORAL, comparado con Vancomicina 1g/12 horas por vía IV.

### **Resultados:**

En caso de neumonía, infección urinaria, bacteriemias y otras infecciones que no fuesen de piel y estructuras relacionadas, la duración de la estancia hospitalaria fue similar en ambos grupos.

En el caso de infecciones de piel y tejidos blandos se produjo una disminución en la duración de la estancia hospitalaria de aproximadamente 5 días, en el grupo de Linezolid hubo mayor proporción de pacientes que fueron dados de alta hospitalaria 30% frente al 19% en el grupo de Vancomicina ( $p=0,005$ ). La duración de la terapia IV fue significativamente más corta en el grupo de Linezolid (5,6 días,  $p=0,001$ ).

Sin embargo la duración total de la terapia fue más corta en el grupo de Vancomicina (1 a 2 días).

**Análisis de Sensibilidad:** Los resultados se muestran según intención de tratar. Si se tienen en cuenta los pacientes evaluables clínicamente (si se eliminan o no se tienen en cuenta la duración de las estancias y datos de pacientes perdidos), los resultados fueron similares a los obtenidos en caso de que esos datos no fueran eliminados.

**Conclusión del autor:** Concluyen que se produce una disminución de costes asociada al cambio de Linezolid por vía IV a ORAL pues se produciría una disminución de las estancias hospitalarias de 2,5 días ajustando los resultados por las variables del estudio según el modelo basado en Análisis multivariante de supervivencia.

16. Coste total del tratamiento completo con el fármaco. (Si es de uso crónico, especificar el coste por mes, si la duración del tratamiento es muy variable, especificar el coste por día)

17. Coste del tratamiento estándar actual. Diferencias de coste absoluto

Se considerará una duración media del tratamiento según los ensayos clínicos en 12 días.

	Coste tratamiento	Diferencia coste (Linezolid-Referencia)
Linezolid 600 mg/12 horas IV u ORAL	1553.28 €	0 €
Teicoplanina 400 mg/12 h (3 dosis) resto / 24 h	513.11 €	1040.17 €
Vancomicina 1g /12 h IV	98.16 €	1455.12 €

18. Estimación de posibles ahorro/coste adicionales que puedan derivarse.  
**El ahorro estimado se puede cifrar en 2,5 días de estancia hospitalaria en caso de infecciones debidas a *S aureus* meticilin-resistentes (Ver apartado 15), ajustado según un modelo de análisis de supervivencia multivariante.**

## E.- DICTAMEN:

**D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas:**

Linezolid debería reservarse al tratamiento de infecciones bien documentadas por microorganismos Vancomicin-Resistentes.

Nota del Evaluador: En los ensayos clínicos publicado no se ha encontrado diferencia en cuanto a efectos adversos con Vancomicina, incluso ligeramente superiores para Linezolid. Sin embargo en los criterios de inclusión y solicitud a las comisiones de Infecciones se establece como criterio de uso la nefrotoxicidad de Vancomicina. Esta nefrotoxicidad de Vancomicina si bien se ha descrito, lo ha sido en relación a, sobre todo, su asociación con otros fármacos con clara evidencia de nefrotóxicidad.

Entre los criterios de fallo terapéutico a Vancomicina en el programa de uso compasivo se encuentra el que la Vancomicina se administre al menos durante cinco días a la dosis apropiada y continúen los signos de infección, si bien este extremo debería confirmarse microbiológicamente ante la posibilidad de existencia de infecciones mixtas.

En este mismo Programa solo 7 de 151 casos de intolerancia a Vancomicina se debieron a nefrotoxicidad.

Por otra parte si, en los ensayos publicados, en los datos del programa de uso compasivo, se han desarrollado resistencia a Linezolid, implicaría su utilización con la evidencia suficiente que muestre: 1º la aparición de resistencia a Vancomicina y que el microorganismo es susceptible a Linezolid.