

### Linezolid e infección del tracto urinario

#### Sr. Director:

La orina es, con diferencia, la muestra clínica que más frecuentemente se envía al laboratorio de microbiología para el cultivo y antibiograma de microorganismos productores de infecciones del tracto urinario (ITU)<sup>1</sup>. La ITU es una de las infecciones más frecuentes, tanto en el ámbito hospitalario como extrahospitalario. Su frecuencia varía en función de diversos factores tales como la edad, el sexo o condiciones del tracto urinario. Los microorganismos más implicados en nuestro medio son *Escherichia coli* (47%), *Proteus mirabilis* (7%), *Enterococcus faecalis* (6%), *Klebsiella pneumoniae* (5%), seguidos de estafilococos, estreptococos y *Corynebacterium* spp.<sup>2</sup>, con un aumento de la incidencia de infección por microorganismos grampositivos<sup>3</sup>. Los estafilococos tienen una especial importancia por su resistencia a meticilina (hasta un 40%-50% en especies diferentes a *Staphylococcus aureus*) y la aparición de cepas con sensibilidad disminuida a glucopéptidos<sup>4</sup>. Otro problema importante en aumento son las infecciones por enterococos, un patógeno nosocomial o no, entre los que destaca *Enterococcus faecium*, resistente a penicilina y glucopéptidos, lo que aún no es un problema real en nuestro medio. Linezolid pertenece a un nuevo grupo terapéutico, las oxazolidinonas, que inhiben la síntesis de proteínas en la fase inicial, por lo que no se espera que muestre resistencia cruzada con otros antibióticos<sup>5,6</sup>. A concentraciones séricas tiene actividad bacteriostática frente a microorganismos grampositivos, aunque bactericida frente a estreptococos y neumococos. La absorción y eliminación de linezolid no se ve afectada por la toma de alimentos, edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática moderada. Hasta la fecha han sido comunicadas raras resistencias de *S. aureus* y enterococos debido a mutaciones acumulativas de bajísima frecuencia<sup>7-9</sup>. Por todo ello podría ser una alternativa real en el tratamiento antibiótico de las ITU. En este trabajo

TABLA 1  
**Selección de 80 microorganismos procedentes de cultivos monomicrobianos de orina de sujetos con sospecha de infección del tracto urinario**

Microorganismo	Número	CMI ( $\mu\text{g/ml}$ )***			Difusión en disco***
		Rango	CMI <sub>90</sub>	CMI <sub>50</sub>	
<i>S. aureus</i> meticilín sensible	8	1-2	2	2	28-35
<i>S. aureus</i> meticilín resistente	3	2-3	3	3	26-30
<i>S. coagulasa</i> negativo meticilín sensible	4	1-1,5	1,5	1	32-35
<i>S. coagulasa</i> negativo meticilín resistente	13	0,19-3	2	0,5	27-45
<i>Enterococcus</i> spp.*	29	0,38-3	2	1,5	25-37
<i>S. agalactiae</i> **	19	0,5-1,5	1,5	1	25-55
<i>Corynebacterium</i> spp.	4	0,38-2	2	0,38	27-40

\* Incluye *E. faecalis* (n = 26) y *E. faecium* (n = 3); \*\* incluye una cepa de *Helcococcus* spp.; \*\*\* sensible: CMI  $\leq$  4 mg/l; halos de inhibición  $\geq$  21 mm.

se analiza la sensibilidad a linezolid de microorganismos grampositivos aislados de muestras de orina en sujetos con ITU. Para ello se seleccionaron 80 microorganismos (tabla 1) procedentes de cultivos monomicrobianos de orina de sujetos con sospecha de ITU (16 enfermos intrahospitalarios y 64 extrahospitalarios). La identificación y el estudio de sensibilidad a antibióticos diferentes a linezolid se realizó según procedimientos ya descritos<sup>2</sup>, y se conservaron en leche descremada a  $-40^{\circ}\text{C}$  hasta la realización del estudio. Se utilizó un inóculo estandarizado al 0,5 de la escala de McFarland y agar Mueller-Hinton (Biomedics, España) para el análisis de la sensibilidad a linezolid. En el caso de *Corynebacterium* spp. y *Streptococcus agalactiae* se utilizó agar suplementado con un 5% de sangre de cordero (Biomedics). Para determinar la sensibilidad a linezolid se utilizó el método de difusión con discos de 30  $\mu\text{g}$  (Oxoid, England) y tiras de E-test (AB-Biodisk, Sweden) con concentraciones entre 0,16 y 256  $\mu\text{g/ml}$ . La lectura se realizó tras 24 horas de incubación a  $37^{\circ}\text{C}$  en atmósfera aerobia. Para la realización, lectura e interpretación de los resultados se siguieron las normas del NCCLS—*National Committee for Clinical Laboratory Standards*— (2002). Los resultados obtenidos se reflejan en la tabla 1. No se detectaron cepas resistentes.

Una cuestión fundamental es conocer la concentración que esta sustancia alcanza en orina. La eliminación por orina de linezolid, según el fabricante, es de un 30% de la dosis. Dado que ésta es de 600 mg cada 12 horas tenemos una dosis en orina de 180 mg que proporciona una concentración de 3,58 mg/l. Esta concentración se ha calculado mediante la aplicación de datos farmacocinéticos en un modelo extravasal. Teniendo en cuenta que se elimina un 30% por la orina como fármaco activo, la fracción de biodisponibilidad sería del 0,3%. Sabemos que el volumen de distribución es de 45 litros aproximadamente y que el aclaramiento es de 80 ml/min o, lo que es lo mismo, 4,8l/h, lo que nos da un valor de la constante de eliminación Kel, según la fórmula Kel:  $\text{cl/vd}$ , de  $0,106666\text{h}^{-1}$ . Se sabe también que la dosis inicial es de 600 mg y se llega a una con-

centración máxima en sangre a las 1,03 horas ( $T_{\text{máx}}$ ). Si se aplica la fórmula  $C_{\text{máx}} = (\text{FD}/\text{VD}) \cdot e^{-\text{Kel} \cdot T_{\text{máx}}}$  el valor resultante es de  $C_{\text{máx}}$  3,5836 mg/l, por lo que permitiría su empleo en determinados casos de ITU debida a microorganismos resistentes o en enfermos alérgicos a otros antibióticos.

Ante los datos microbiológicos y farmacológicos obtenidos, y dado que es un fármaco de uso controlado, pensamos que linezolid, cuando se emplea en el tratamiento de infecciones de tejidos y bacteriemias, puede participar en la prevención de la ITU de estos enfermos y debe ser evaluado en un estudio clínico.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Gutiérrez J, Rodríguez M, Morales P, Piédrola G. Importancia del riesgo de contaminación de las muestras de orina para el diagnóstico de infección del tracto urinario en un hospital de tercer nivel. *Rev Invest Clín* 2000;52:581-3.
- Daza R, Gutiérrez J, Piédrola G. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from patients with community-acquired urinary tract infections. *Int. J. Antimicrob Agents* 2001;18:211-5.
- Onda H, Wagenlehner R, Lehn N, Naber KJ. *In vitro* activity of linezolid against gram-positive uropathogens of hospitalized patients with complicated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18:263-6.
- García J, Muñoz J. Epidemiología de la resistencia de grampositivos en España. *Enferm Infecc Microbiol Clín* 2002;1:1-7.
- Zurenko GE, Yagi B, Schaadt R, Allison JW, Kilburn JO, Glickman SE, et al. *In vitro* activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrobial Agents Chemother* 1996;40:839-45.
- Marchese A, Schito G. The oxazolidinones as a new family of antimicrobial agents. *Clin Microbiol Infect* 2001;7(Suppl 4):66-74.
- Tsiodras S, Gold H, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358:207-8.
- Prystowsky J, Siddiqui F, Chosay J, Shinabarger DL, Millickap J, Peterson LR, et al. Resistance to linezolid: characterization of mutations in rRNA and comparison of their occurrences in vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrobial Agents Chemother* 2001;45:2154-6.
- Herrero A, Issa N, Patel P. Nosocomial spread of linezolid resistant, vancomycin resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002;11:346.

M. Palanca Giménez, J. Gutiérrez Fernández,  
 A. Sorlózano Puerto y G. Piédrola Angulo  
 Departamento de Microbiología. Hospital Universitario San Cecilio.  
 Universidad de Granada.