

perencia en la utilización de este nuevo fármaco en el tratamiento de un paciente adulto afectado de fibrosis quística con colonización persistente por SARM, a pesar de múltiples tratamientos intravenosos con vancomicina, y con deterioro progresivo de su función pulmonar.

Paciente de 34 años diagnosticado de fibrosis quística a la edad de 22 años, con genotipo delta F508/R334W, afectación pulmonar grave y colonización crónica por *P. aeruginosa*. En marzo de 1999, el paciente presentó un cuadro clínico compatible con una exacerbación pulmonar, por lo que requirió ingreso hospitalario y se inició tratamiento con oxigenoterapia, fisioterapia respiratoria, salbutamol, ceftazidima, tobramicina por vía intravenosa y resto del tratamiento habitual. A las 72 h el paciente no mejoraba y persistía la fiebre, entonces se instauró tratamiento con esteroides (metilprednisolona) y bromuro de ipratropio en nebulización. En la muestra de esputo obtenida al ingreso crecieron SARM sensibles a vancomicina, teicoplanina y fosfomicina y *P. aeruginosa* resistente a ceftazidima y sensible a imipenem y tobramicina. En ese momento se inició tratamiento por vía intravenosa con vancomicina e imipenem, suspendiendo la ceftazidima. A partir de entonces la mejoría del enfermo fue satisfactoria, estableciéndose el alta a los 21 días con un FEV<sub>1</sub> de 1.190 ml (31%). Desde marzo del 1999 hasta marzo del 2002 ha presentado en los cultivos de esputos rutinarios SARM y *P. aeruginosa*, precisando en dicho período siete ciclos intravenosos con vancomicina, meropenem y tobramicina. Ha presentado flebitis continuas, por lo que en ocasiones ha requerido la instauración de un catéter central o vía central de acceso periférico. En mayo del 2002 el enfermo presentó un nuevo cuadro de exacerbación pulmonar. En esta ocasión se instauró tratamiento con linezolid, 600 mg/12 h por vía oral; ceftazidima, 2 g/12 h por vía intravenosa y tobramicina, 500 mg/24 h también por vía intravenosa, mejorando el paciente de forma rápida y satisfactoria. En el año siguiente no se ha aislado SARM en las muestras de esputo sistemáticas, y únicamente el paciente ha requerido un solo ciclo de tratamiento antibiótico intravenoso.

Aunque la presencia de SARM como colonizador en la vía aérea del enfermo no implica necesariamente un aumento en la morbilidad, sí es importante la limitación en las opciones terapéuticas disponibles ante posibles reagudizaciones de la sintomatología pulmonar, ya que la resistencia a meticilina, además de implicar la ineficacia

de todos los antibióticos betalactámicos, suele ir ligada a mecanismos de resistencia a otros grupos de antibióticos como quinolonas o aminoglucósidos, siendo el tratamiento intravenoso con vancomicina el preferido para tratar las exacerbaciones pulmonares<sup>6</sup>. No existe consenso sobre el modo de afrontar las exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística colonizados por SARM<sup>1</sup>. La utilización de vancomicina presenta los inconvenientes de ser exclusivamente de uso intravenoso ocasionándose flebitis en el 10% de los casos, frecuentes efectos ototóxicos y nefrotóxicos habitualmente potenciados con la administración concomitante de aminoglucósidos, de amplio uso en fibrosis quística. Su uso continuado puede ejercer un posible efecto en la selección de cepas con sensibilidad disminuida a los gluco péptidos (cepas GISA). La aparición del linezolid presenta una alternativa prometedora para el tratamiento de la infección pulmonar por SARM en pacientes afectados de fibrosis quística. Las oxazolidinonas ejercen su acción antibacteriana interfiriendo en la síntesis proteica por un mecanismo de acción único entre los antibacterianos disponibles actualmente, por lo que es improbable la aparición de resistencia cruzada con otros antimicrobianos que también actúan inhibiendo la síntesis de proteínas. Su actividad sobre *S. aureus* es buena e independiente de la sensibilidad o no a otros antibióticos, de modo que en un amplio estudio de ámbito mundial sobre infecciones por *S. aureus*, ninguna de las más de 15.000 cepas estudiadas presentaba una concentración inhibitoria mínima (CIM) superior a 4 mg/dl, considerándose todos ellos como sensibles<sup>7</sup>. Entre las características farmacocinéticas del linezolid destacan la elevada biodisponibilidad, permitiendo una rápida terapia secuencial, y las escasas interacciones con otros fármacos, característica de importancia en enfermos que habitualmente precisan de gran cantidad de medicamentos como son los afectados de fibrosis quística. La dosificación que se debe utilizar en este grupo de enfermos no está bien establecida (aumento de distribución de los fármacos e insuficiencia pancreática). En un reciente trabajo<sup>8</sup> se determinaron las concentraciones séricas y en esputo de linezolid en 11 pacientes con fibrosis quística que recibieron la dosis estándar de 600 mg cada 12 h por vía oral, concluyéndose que la penetración del fármaco en esputo fue buena, pues se alcanzan niveles medios superiores a la CIM requerida para inhibir el crecimiento de SARM. En nuestro caso, utilizamos la misma dosis y por vía oral, observán-

### Utilidad del linezolid en la fibrosis quística

**Sr. Editor:** *Staphylococcus aureus* es un colonizador habitual de las vías respiratorias de individuos con fibrosis quística, siendo el más frecuentemente implicado en la edad infantil y pasando a ser en la edad adulta el segundo patógeno tras *Pseudomonas aeruginosa*. La presencia de cepas resistentes a meticilina (SARM) es un problema de frecuencia creciente y variable entre diferentes centros, que refleja las tasas de resistencia a meticilina propias de cada hospital en el que radica la Unidad de Fibrosis Quística, ya que la adquisición de este tipo de cepas es fundamentalmente nosocomial<sup>1</sup>. Recientemente se han comercializado nuevos fármacos frente a microorganismos grampositivos<sup>2,3</sup>, entre ellos se encuentra el linezolid, primer miembro del grupo de las oxazolidinonas disponible en el mercado<sup>4</sup>. Entre las características propias del fármaco figura el presentar una biodisponibilidad oral prácticamente del 100%, lo que, junto a su perfil microbiológico, hacen de este fármaco una prometedora opción terapéutica para el tratamiento de las infecciones pulmonares por SARM<sup>5</sup>. Presentamos nuestra ex-

dose una rápida mejoría clínica y funcional, así como la desaparición, probablemente temporal, del germen tras un año del tratamiento con linezolid.

En los enfermos con fibrosis quística, el contar con un fármaco con alta actividad antimicrobiana y con bioequivalencia entre las administraciones intravenosa y oral es de importancia al facilitar la administración intravenosa domiciliaria, modalidad terapéutica ampliamente utilizada en este grupo de pacientes. El poder sustituir uno de los antibióticos intravenosos por otro de administración oral, y de eficacia al menos igual, presenta una importante simplificación del proceso, facilitando la aceptación por parte del paciente.

En la actualidad no contamos con estudios que comparen tratamientos de exacerbaciones en fibrosis quística por SARM con vancomicina y linezolid; en cambio, son varios los trabajos en los que se evalúan ambos fármacos en la neumonía nosocomial por SARM. En una de las publicaciones<sup>9</sup> más significativas se concluye que el tratamiento inicial con linezolid se asocia a tasas de supervivencia y curación clínica significativamente superiores, llegando a recomendar un tratamiento empírico inicial con linezolid en los pacientes con riesgo de infección por SARM. En la fibrosis quística, la erradicación de los gérmenes colonizantes es difícil, por lo que es mandatoria la realización de ciclos repetidos, por lo que el uso continuado de linezolid debería revisarse con precaución por el riesgo de mielosupresión si su uso es superior a las 2 semanas<sup>10</sup>.

Otro aspecto que debe tenerse en cuenta es el elevado coste de adquisición del linezolid. Existen publicaciones en las que se comparan el resto de costes asociados a los tratamientos con linezolid y vancomicina en distintas enfermedades, mostrándose en la neumonía nosocomial asociada a ventilador como una alternativa coste-efectiva a la vancomicina<sup>11</sup>, siendo la variable coste de hospitalización la que fundamentalmente tiene a favor del linezolid en estos estudios farmacoeconómicos.

Por último, y a pesar de la dificultad de desarrollo de resistencias al linezolid *in vitro*, ya se ha descrito el hallazgo de una cepa de *S. aureus* resistente al linezolid (CIM de 32 µg/ml) en un paciente con peritonitis tras diálisis peritoneal y 30 días de tratamiento con linezolid<sup>12</sup>. En el enfermo con fibrosis quística, las vías respiratorias constituyen un ecosistema único en el que la aparición de resistencias a múltiples antibióticos (especialmente en *P. aeruginosa*) se ve facilitada por di-

versos factores, por lo que la precaución nos debe conducir a hacer un uso racional de un antibiótico con gran potencial pero de consecuencias en la fibrosis quística aún poco conocidas.

Rosa María Girón-Moreno<sup>a</sup>,  
Luis M. Ruiz-Velasco<sup>b</sup>  
y Ventura Buendía<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Fibrosis Quística.  
Hospital Universitario de la Princesa.

<sup>b</sup>Área de Laboratorio. Clínica Moncloa.

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología.  
Hospital Universitario de la Princesa.  
Madrid. España.

### Bibliografía

1. Thomas S, Gyi K, Gaya H, Hodson M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: impact at a national cystic fibrosis centre. *J Hosp Infect* 1998;40:203-9.
2. Picazo JJ, Betriu C. Perfil microbiológico de linezolid. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 1:8-14.
3. Pigrau C. Oxalidionas y glucopéptidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:157-65.
4. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med* 2003; 138:135-42.
5. Bouza E, Muñoz P. Linezolid: pharmacokinetic characteristics and clinical studies. *Clin Microbiol Infect* 2001;4:75-82.
6. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Sole A, Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2002;38:376-85.
7. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smaeyevsky J, Bell J, Jones RN, et al. SENTRY Participants Group. Survey of infections due to *Staphylococcus species*: Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2001;15:32(Suppl 2):S114-32.
8. Saralaya D, Peckham D, Hulme B, Tobin C, Denton M, Conway S, et al. Serum and sputum concentrations following the oral administration of linezolid in adult patients with cystic fibrosis. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:325-8.
9. Wunderink R, Rello J, Cammarat S, Cross-Dabrera C, Kollef M. Linezolid vs vancomycin: analysis of two double-blind studies of patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia. *Chest* 2003;124:1789-97.
10. Smith P, Birmingham M, Noskin G, Meagher A, Forrest A, Rayner C, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of linezolid for treatment of resistant Gram-positive infections in cancer patients with neutropenia. *Annals of Oncology* 2003;14:795-801.
11. Shorr AF, Susla GM, Kollef MH. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004;32:137-43.
12. Tsioufas S, Gold HS, Sakoulas G, Eliopoulos GM, Wennersten C, Venkataraman L, et al. Linezolid resistance in a clinical isolate of *Staphylococcus aureus*. *Lancet* 2001;358: 207-8.