

INFECCIÓ PULMONAR ACOMPANYADA D'HEMOPTISI



Raquel Merino Méndez
(H. de Mataró)
Anna Murgadella Sancho
(H. Dos de Maig)

Presentació del cas








- ❑ Dona de 77 anys, oriünda de Perú.
Resident a Barcelona des de fa més de 10 anys (visites freqüents al seu país)
- ❑ Sense hàbits tòxics.
- ❑ Intolerància a la lactosa.
- ❑ Reacció cutània amb l'administració de cefepime l'any 2010 (proves de reacció cutània a penicil·lines i cefalosporines negatives. Es descarta l'al·lèrgia).



Antecedents patològics:

- Hipertensió arterial → IECAs
- Anèmia crònica multifactorial → Fe
- Hipoacúsia neurosensorial bilateral de 6 anys d'evolució.

Antecedents pneumològics:

- TBC pulmonar als 15 anys (va requerir 1 any d'ingrés).  *Correctament tractada*
- Diversos episodis de Pneumònia per *S.pneumoniae*  *Amoxi/clavulànic*
- Hemoptisis de repetició i bronquiectàsies d'anys d'evolució  *Amchafibrin® si hemoptisi*
- Tres ingressos per sobreinfecció per *Pseudomonas aeruginosa*:
 - 2008  *Ceftazidima i Tobramicina IV*
 - 2009  *Levofloxacino IV*
 - 2010  *Cefepime* *i Tobra IV*
 *Dermatitis. Canvi a Colistina inh*

Motiu de consulta:

- ❑ Acut a urgències amb un quadre de malestar general amb tos persistent i expectoració groguenca acompanyada d'hemoptisi i sensació disneica lleu de 3 dies d'evolució.
- ❑ No febre, no dolor toràctic, ni altra simptomatologia acompanyant.
- ❑ 2 visites en els últims 3 mesos al Servei d'Urgències amb simptomatologia semblant per les quals va rebre un antibiòtic (amoxi-clav i levofloxacino).

Exploració física a Urgències:

- Conscient, orientada, normocolorejada, apirètica (36,5°C).

- RESP:
 - Eupneica
 - Auscultació respiratòria: amb crepitants bilaterals als àpex pulmonars, no sibil·làncies.

- CARD:
 - PA: 135/70, FC: 82 batecs/min.
 - Auscultació cardíaca: rítmica, no bufes.
 - No edemes a EEII.

Proves complementàries (1):

URGÈNCIES:

- ❑ **RX TORAX** (1.6.10): Patró intersticial difús de predomini al lòbul inferior esquerra amb desdibuixament de la silueta cardíaca. Respecte radiografies prèvies, s'observa major afectació i pèrdua de volum pulmonar bilateral.
- ❑ Es decideix ingrés a planta per completar l'estudi.

Proves complementàries (2):

INGRÉS:

□ **Cultiu Espot:**

- Creixement de flora bacteriana mixta. No microorganisme predominant.

□ **Mala evolució de la pacient** (hemoptisi repetides, febre, tos persistent,...) motiu pel qual es realitzen:

■ **TAC TORÀCICA:**

Enfisema bilateral amb predomini dels lòbuls superiors amb retracció, presència d'algun nòdul, signes d'imflamació i engruiximent de l'interstici peribroncovascular i dels septes interlobulillars.

Proves complementàries (3)

- ❑ **FIBROBRONCOSCOPIA** : Faringe normal, cordes vocals mòbils, no restes hemàtiques a la tràquea ni en cap dels arbres bronquials, abundant secreció mucopurulenta.
 - BRONCOASPIRAT:
 - ❑ Inflamacion aguda severa.
 - ❑ Abundant flora bacteriana i polimorfonuclears.
 - TINCIÓ D´AURAMINA:
 - ❑ No s´observen bacils àcid-alcohol resistents.
 - CULTIU LEGIONEL·LA:
 - ❑ Negatiu.
 - CULTIU AEROBI:
 - ❑ No s´observen microorganismes
 - CULTIU FONGS/LLEVATS:
 - ❑ *Nocardia sp*



NOCARDIOSI

Una miqueta de teoria...

Introducció

- ❑ Malaltia invasora causada actinomicets del gènere ***Nocardia***.
- ❑ Els actinomicets són bacteris gram positius aerobis que formen hifes ramificades.
- ❑ La Nocardiosi es considera una **infecció oportunista**, però 1/3 part dels que s'infecten són immunocompetents¹
- ❑ Produeix diferents síndromes característics, amb major freqüència **pneumonia** i malalties disseminades (sobretot SNC)
- ❑ Altres: cel·lulitis, síndrome limfocutani, actinomicetoma i queratitis

¹ Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. Philadelphia 2010.

Taxonomia

- La malaltia humana s'ha vinculat a diverses espècies d'aquest microorganisme:
 - *N. asteroides* complex → responsable del 80% dels casos de malaltia invasora (també de malaltia sistèmica i del SNC)
 - *N. farcinica* → és menys freqüent però més virulenta, dissemina més fàcilment i té la tendència de ser molt resistent als antimicrobians
 - *N. brasiliensis* → comporta malaltia limitada a la pell
 - *N. otitidiscaviarium* (anteriorment *N. Caviae*) i *N. transvalensis* → es vinculen a malaltia no cutània
 -

Epidemiologia






- Les espècies de *Nocardia* són habitants habituals del terra on contribueixen a la degradació de la matèria orgànica
- **Vies de transmissió:**
 - Inhalació
 - Ingesta d'aliments contaminats
 - Inoculació directa del organisme
 - Nosocomial
- És més freqüent en adults que en nens, i en homes més que en dones
- Cada any es diagnostiquen en Estats Units uns 1000 casos (podria ser més)
- Existeixen diferències en quant a la distribució de les diferents espècies de *Nocardia* arreu del món.

Patogènia

- ❑ La pneumònia i la malaltia disseminada es desencadenen per la **inhalació** dels micel·lis fragmentats
- ❑ Les nocàrdies han desenvolupat diverses propietats que els permeten sobreviure a l'interior dels fagòcits
- ❑ Els neutròfils fagociten aquests microorganismes i limiten el seu creixement, però no poden eliminar-los eficaçment
- ❑ La **immunitat cel·lular** és molt important pel control definitiu i l'eliminació d'aquests microorganismes

Factors de risc

▣ Deficiències en la immunitat mediada per cèl·lules:

- Corticoteràpia 
- Limfoma 
- Trasplantament 
- SIDA (< 250 CD4/μl) 
- Altres: DM, alcoholisme, anti-TNF, TBC, MPOC... 

Manifestacions clíniques:

Malaltia de les vies respiratòries

- ❑ Tos important, amb poca quantitat d'esput dens i purulent, no pudent
- ❑ Febre, anorèxia, pèrdua de pes i malestar general (la dispnea, el dolor pleural i la hemoptisis són rars)
- ❑ Acostumen a produir-se remissions i exacerbacions al llarg de diverses setmanes
- ❑ Patró radiològic: infiltrats de diferents mida i amb densitat moderada. Són freqüents nòduls solitaris o múltiples. Els infiltrats i els nòduls solen cavitat-se
- ❑ Pot propagar-se a teixits adjacents

Manifestacions clíniques: Malaltia de les vies respiratòries



Diagnòstic

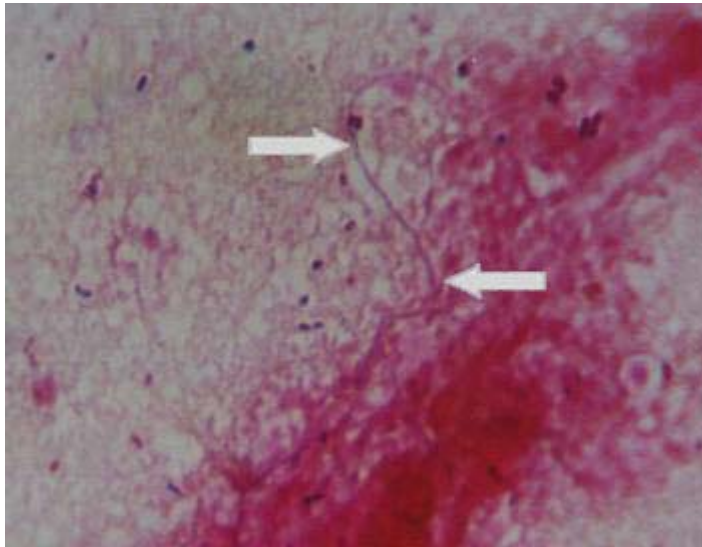


▣ **Primer pas:** estudi de l'**esput**

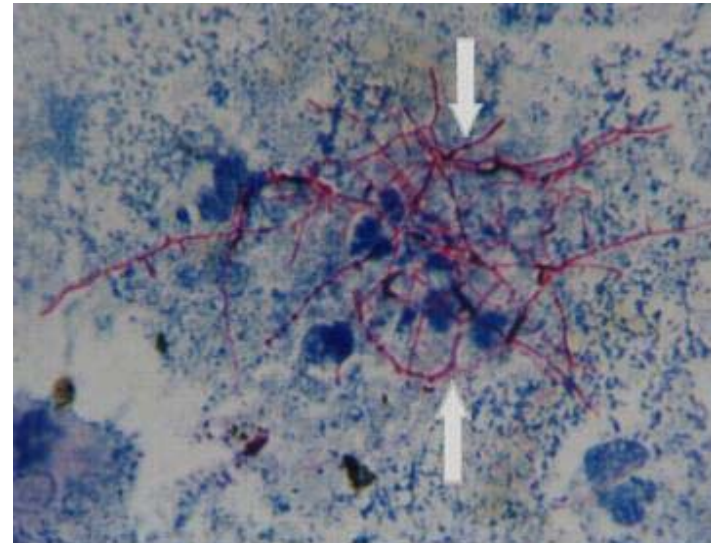
- Tinció amb tècnica de plata per buscar filaments G+ amb forma de rosari, ramificats o corbs
- Si extensió negativa; prendre mostres de teixits lesionats o fer broncoscòpia o aspiració pulmonar
- Cultiu de l'esput en condicions aeròbies i/o parafina: creixen de manera relativament lenta, les colònies poden trigar fins a 2 setmanes

▣ **Exploració física completa** per valorar possibilitat de disseminació (més proves complementàries)

Diagnòstic



Tinció gram



Tinció Metenamina de plata

Diagnòstic

Cultius esput positiu en:	Significació
Inmunodeprimits	Malaltia
Inmunocompetents sense malaltia evident	Observació
ULL!!! Colonització, infecció transitòria o contaminació	

- ❑ Les espècies del gènere *Nocardia* són difícils de diferenciar entre sí. Per la identificació definitiva i les proves de susceptibilitat es recomana enviar la soca a un laboratori de referència.
- ❑ Els resultats de sensibilitat, que ajuden a identificar les espècies contribueixen a orientar el tractament en casos difícils

Tractament

SULFAMIDES

- ❑ Tractament de 1era línia:
Cotrimoxazol (trimetropim 10-15 mg/Kg/dia)
- ❑ S'administra per via iv durant el 1er mes i es manté per vo fins a completar 4-6 mesos (12 mesos si afectació SNC, malaltia disseminada).
- ❑ Excel·lent penetració en la majoria de teixits
- ❑ **E. adversos:** rx d'hipersensibilitat, risc de toxicitat hematològica.

Tractament

TERÀPIA COMBINADA

- ❑ Si el pacient presenta immunosupressió greu; es pot afegir amikacina o un betalactàmic (cefotaxima 6g/dia, ceftriaxona 1-2g/dia o imipenem 2g/dia)
- ❑ En casos greus i sense antibiograma: cotrimoxazol + amikacina (10-15mg/Kg/24h) + betalactàmic
- ❑ Aquests fàrmacs també estan indicats en cas d'intolerància o al·lèrgia al cotrimoxazol

Tractament

AMIKACINA

- ❑ *In vitro* amikacina presenta activitat enfront d'algunes espècies de *Nocardia* (excepte *N. farcinica*)
 - Cefotaxima, ceftriaxona i cefuroxima
 - Bona penetració i baixa toxicitat
- ❑ **Efecte sinèrgic** quan s'associa amb cefalosporines 3a generació
 - *In vitro* presenten activitat significativa enfront d'algunes espècies de *Nocardia* (excepte *N. farcinica*, *N. transvalensis* i *N. otitidiscaviarum*)
- ❑ S'utilitza habitualment en el tractament de pacients amb nocardiosis, especialment en immunodeprimits
- ❑ En cas de nefro i **ototoxicitat** → **alternativa**: cefalosporines 3a generació

Tractament

CARBAPENEMS¹

- ❑ *In vitro* **imipenem** es mostra altament efectiu en front a totes les espècies de *Nocardia* (excepte *N. brasiliensis*)
- ❑ Efecte additiu quan s'administra concomitantment amb cotrimoxazol
- ❑ Un règim inicial a base d'imipenem i amikacina es pot recomanar com a tractament de primera línia en nocardiosis pulmonar
- ❑ **Meropenem**; bona alternativa en cas de nocardiosis cerebral
- ❑ **Ertapenem**; no mostra activitat

¹ Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennetts principles and practice of infectious diseases. Philadelphia 2010.

Tractament: alternatives

MINOCICLINA

- ❑ Baix índex terapèutic
- ❑ Efectiva en monoteràpia, en combinació amb altres ATB, com a teràpia seqüencial o en pacients al·lèrgics a cotrimoxazol
- ❑ **Dosis:** 100-200 mg/12h
- ❑ **E. adversos:** digestius, símptomes vestibulars i lupus medicamentós

Tractament: alternatives

LINEZOLID

- ❑ És actiu en front la majoria de les espècies i s'ha utilitzat amb èxit en diverses formes clíniques
- ❑ **Dosis:** 600 mg/12h (iv, vo)
- ❑ **E. adversos:** digestius, elevació d'enzims hepàtics, alteracions hematològiques (anèmia, leucopènia, trombocitopènia)...

TIGECICLINA

- ❑ **Dosis:** dosis inicial de 100 mg seguida de 50 mg/12h
- ❑ **Efectes adversos:** nàusees, vòmits, diarrea, dolor abdominal, cefalea, mareig, hiperbilirrubinèmia, prurit, erupció



NOCARDIOSI

Tornant amb la nostra
pacient...

Resultats:

CULTIU
FONGS/LLEVATS:
Nocardia sp



IDENTIFICACIÓ
ANTIBIOGRAMA

MICROORGANISME 1 : *Nocardia otitidiscaviarum*

AMPICILINA	R
AMOXI/CLAV.	R
CEFOTAXIMA	R
IMIPENEM	R
ERITROMICINA	R
GENTAMICINA	S
TOBRAMICINA	S
AMIKACINA	S
VANCOMICINA	R
RIFAMPICINA	R
CIPROFLOXACINA	R
COTRIMOXAZOL	S
TETRACICLINA	S
LINEZOLID	S
TIGECICLINA	S



Tractament (1):

- COTRIMOXAZOL:
 - 10-15 mg/kg/dia (de TMP)
 - Pes: 50kg. Dosif: 500-750mg/dia TMP
 - S'instaura pauta IV de cotrimoxazol 800/160mg/8h (1er mes). A partir dels 30 dies es pot passar a via oral.
 - Durada tractament: 6 mesos.
 - Després de 15 dies de tractament, la pacient experimenta erupció cutànica compatible amb exantema fixe pigmentari.
 - EFP: Lesió eritemato-violàcia circular o oval que recidiva habitualment sempre al mateix lloc amb la readministració del medicament causal²
 - Tractament: Polaramine 2mg (1-1-1) i crema tòpica amb corticoides.
 - Aturada del tractament amb cotrimoxazol



² Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin* 1999; 17:537-58.

Resultats Antibiograma:

▣ ANTIBIOGRAMA:

MICROORGANISME 1 : *Nocardia otitidiscaviarum*

AMPICILINA	R
AMOXI/CLAV.	R
CEFOTAXIMA	R
IMIPENEM	R
ERITROMICINA	R
GENTAMICINA	S
TOBRAMICINA	S
AMIKACINA	S ←
VANCOMICINA	R
RIFAMPICINA	R
CIPROFLOXACINA	R
COTRIMOXAZOL	S
TETRACICLINA	S ←
LINEZOLID	S
TIGECICLINA	S

Tractament (2):

- ❑ **Minociclina** 100mg/12h (intolerància digestiva de 200mg/12h) + **Amikacina** 10-15 mg/Kg/24h (750 mg/dia) IV.

- ❑ La Minociclina és una de les tetraciclines amb millor penetració pulmonar (concentració en esput després de l'administració oral)³

- ❑ **Seguiment clínic (20 dies post-tractament):**
 - Pacient simptomàtica i amb empitjorament clínic (esput mucopurulent, febrícula nocturna...).
 - FBC: Abundants secrecions espesses i mucopurulentes.
 - Els cultius d'esput seriats i els del BAS van seguir sent positius per *N.otitidiscaviarum*.
 - Es va obtenir un nou antibiograma amb el mateix resultat que el primer.

³Bryce R. Smith, Jack L. LeFrock. *Bronchial Tree Penetration of Antibiotics*. *Chest* 1983; 83:904-908.

Resultats Antibiograma:


▣ ANTIBIOGRAMA:


MICROORGANISME 1 : Nocardia Otitidiscaviarum

AMPICILINA	R
AMOXI/CLAV.	R
CEFOTAXIMA	R
IMIPENEM	R
ERITROMICINA	R
GENTAMICINA	S
TOBRAMICINA	S
AMIKACINA	S
VANCOMICINA	R
RIFAMPICINA	R
CIPROFLOXACINA	R
COTRIMOXAZOL	S
TETRACICLINA	S ←
LINEZOLID	S ←
TIGECICLINA	S

Tractament (3):

□ Nou tractament:

 Linezolid 600mg/12h OR⁴ i Minociclina 100mg/12h OR
Tt ambulatori

 Mala tolerància digestiva linezolid OR → IV
Hospital de dia (dll-dv) i HADO (caps de setmana)

⁴John E. Conte, Jeffrey A. Golden, Juliana Kipps, Elizabeth Zurlinden. Intrapulmonary Pharmacokinetics of linezolid. Antimicrobials agents and chemotherapy 2002; vol 46 n°5: 1475-1480.

Tractament (3):

Seguiment clínic (2 mesos post-tractament):

- Bona evolució clínica: menys tos i expectoració, no febre,...
- Aparició d'efectes adversos:

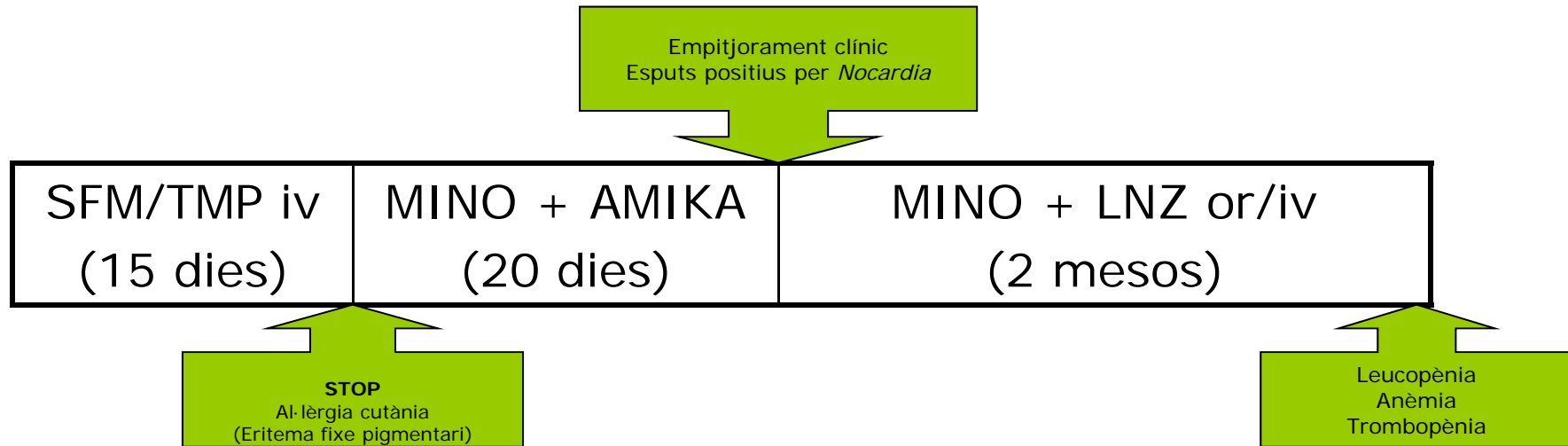
LEUCÒCITS	*	1,89 10e9/L	(4,00-11,00)	←
ERITRÒCITS		3,89 10e12/L	(3,80-5,80)	
HEMOGLOBINA	*	108 g/L	(120-160)	←
ERITRÒCITS FRACCIÓ (HEMATÒCRIT)		0,36 L/L	(0,35-0,45)	
ERITRÒCITS (VCM)		91,30 fL	(80,00-96,00)	
HEMOGLOBINA (HCM)		29,30 pg	(27,50-33,20)	
HEMOGLOBINA (CCMH)	*	321 g/L	(325-350)	
ERITRÒCITS COEF.VARIACIÓ(RDW,ADE)		15,80 %	(12,00-16,00)	
PLAQUETES	*	110 10e9/L	(140,0-400,0)	←
PLAQUETES VOLUM ENTÍTIC (VPM)		10,80 fL	(8,00-13,00)	

LINEZOLID



Replanteig

Resum cronològic:



MICROORGANISME 1 : *Nocardia Otitidiscaviarum*

AMPICILINA	R
AMOXI/CLAV.	R
CEFOTAXIMA	R
IMIPENEM	R
ERITROMICINA	R
GENTAMICINA	S
TOBRAMICINA	S
AMIKACINA	S
VANCOMICINA	R
RIFAMPICINA	R
CIPROFLOXACINA	R
COTRIMOXAZOL	S
TETRACICLINA	S
LINEZOLID	S
TIGECICLINA	S

Reunió multidisciplinària

(Micro, pneumo, MI, SF):

-Desensibilització a Cotrimoxazol.

-Tigeciclina IV + Tobra IV

Tractament (4):

□ Desensibilització a Cotrimoxazol:

- Recerca bibliogràfica.
- Existeixen diversos protocols de desensibilització: difereixen en via d'administració (or/iv) i durada (llarga 8-60h o curta 5h)



1130-6343/2006/30/4/254
FARMACIA HOSPITALARIA
Copyright © 2006 ARAN EDICIONES, S. L.

FARM HOSP
Vol. 30, N.º 4, pp. 254-259, 2006
ORIGINAL BREVE

Desensibilización de cotrimoxazol, rifampicina y penicilina G en nueve pacientes con hipersensibilidad previa

M. Pujal Herranz, M. Roca Massa, P. Domínguez Tordera, C. Codina Jané, J. Ribas Sala

Servicio de Farmacia. Hospital Clínic. Barcelona

*Protocol de Gluckteins i cols.
(1995)*

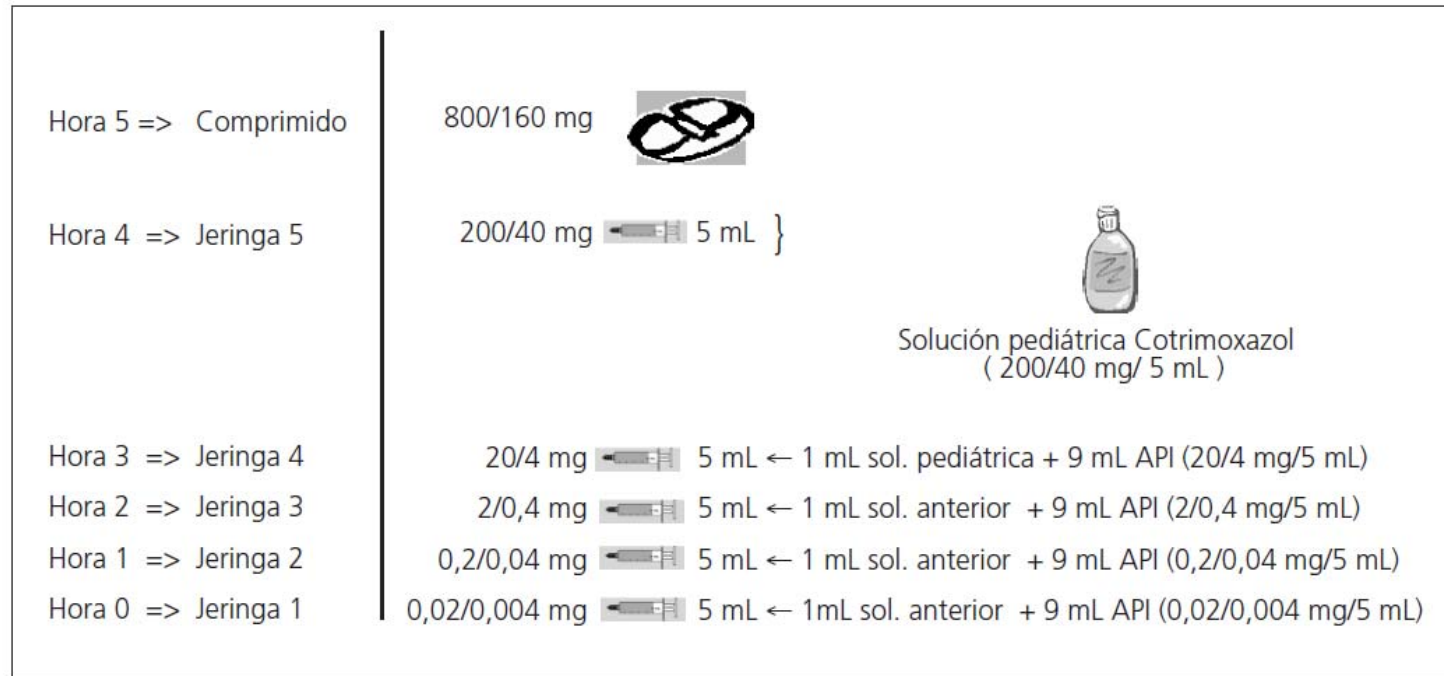


Fig. 1. Protocolo de Gluckstein y cols. de desensibilización a cotrimoxazol. Proceso de administración (izquierda). Técnica de elaboración de las tomas en orden inverso a la administración (derecha).

Via: Oral

Durada: 5 hores

Segons diversos estudis, ha resultat ser el protocol més ràpid i còmode dels utilitzats en la pràctica clínica, presentant igual eficàcia i major factibilitat que els de règim IV o de llarga durada.

NO EFICAÇ

Amb la tercera administració:
aparició d'eritema
fixe pigmentari

Tractament (4):

□ Nocardia Otitidiscaviarum		
□	AMPICILINA	R
□	AMOXI/CLAV.	R
□	CEFOTAXIMA	R
□	IMIPENEM	R
□	ERITROMICINA	R
□	GENTAMICINA	S
□	TOBRAMICINA	S ←
□	AMIKACINA	S
□	VANCOMICINA	R
□	RIFAMPICINA	R
□	CIPROFLOXACINA	R
□	COTRIMOXAZOL	S
□	TETRACICLINA	S
□	LINEZOLID	S
□	TIGECICLINA	S ←

Després del fracàs de la desensibilització:

Tobramicina 300 mg/24h IV

(5-7mg/kg/dia)

+

Tigeciclina 50mg/12h (D*: 100mg)

Bona penetració pulmonar (C pulmonars 8,6 vegades majors que les sèriques⁵)



Seguiment clínic (1 mes i mig després):

□ **Mala evolució clínic** de la pacient: secrecions hemoptoiques, febrícula, astènia, MEG,...

⁵Gotfried MH, Rodvold KA, Cwik M et al. An open-label clinical evaluation of tigecycline (TGC) concentration in selected tissues and fluids (abstract) Clin Pharmacol Ther. 2005;77:98

Evolució clínica:

□ TAC toràcica:

- Aparició de noves àrees d'infiltrats a l'arbre bronquial i en els camps pulmonars compatibles amb activitat infecciosa. Aparició de 2 imatges d'aspecte similar a Aspergilomes.

□ Cultius seriats d'esput:

- *Nocardia otitidiscaviarum* (igual perfil de resistències).

□ FBC:

- S'observen les imatges d'aspecte aspergiloma i textura cotonosa i s'extreu mostra per cultivar (creixement de *Nocardia*)

□ TAC craneal:

- Sense troballes patològiques d'interès.

Nou Replanteig:

□ Dosi insuficient de Tigeciclina?



- No hi ha evidència científica en quant a l'administració de dosis superiors (100mg/12h)
- L'experiència disponible està relacionada amb casos concrets de pacients crítics sense tractaments a llarg termini.
- Es desconeix EEAA a llarg termini de dosis superiors a les autoritzades en fitxa tècnica. Es descarta la seva administració en el nostre cas (6 mesos de tractament).



Resultats antibiograma:

MICROORGANISME 1 : *Nocardia Otitidiscaviarum*

AMPICILINA	R	
AMOXI/CLAV.	R	
CEFOTAXIMA	R	
IMIPENEM	R	
ERITROMICINA	R	
GENTAMICINA	S	
TOBRAMICINA	S	
AMIKACINA	S	
VANCOMICINA	R	
RIFAMPICINA	R	
CIPROFLOXACINA	R	
COTRIMOXAZOL	S	X
TETRACICLINA	S	
LINEZOLID	S	✓
TIGECICLINA	S	X

Tractament (7):

- **Minociclina** 100 mg/12h  *Bona activitat davant Nocardia*
- **Linezolid** 600 mg/12h  *Bona activitat davant Nocardia*
Es va retirar la primera vegada per toxicitat hematològica. Es decideix reiniciar i en cas de nova toxicitat: tractar símptomes (GSF, EPO,...)

- **Tobramicina nebulitzada**⁶ 
 - Indicació off-label*
 - Bona penetració pulmonar i FK (tt ambulatori)*
 - Minimització d'efectes adversos a curt i llarg termini,*
- **Durada:** 6 mesos de tractament
- **Seguiment clínic (5 mesos després):**
 - Bona resposta: Absència de simptomatologia respiratòria, no febre, no hemoptisi,...
 - Cultius d'esput negativitzats, remissió radiològica,...
 - Bona tolerància al tractament (leucopènia lleu i anèmia lleus sense necessitat de tt complementaris)

⁶Baranda F, Gómez A, Gómez B. Antibioterapia inhalada en otras enfermedades respiratorias. Arch Bronconeumol. 2011; **47(Supl 6)**:24-29



*Gràcies per la
vostra atenció...*