



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Nocardiosis pulmonar tratada con tedizolid

Pulmonary nocardiosis treated with tedizolid

Víctor Giménez-Arufe¹, José María Gutiérrez-Urbón¹, Marina Blanco-Aparicio², Enrique Míguez-Rey³, María Isabel Martín-Herranz¹

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Neumología. ³Unidad de Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Sergas, A Coruña. España.

Autor para correspondencia

Víctor Giménez Arufe
Servicio de Farmacia. Complejo
Hospitalario Universitario A Coruña.
Avda. As Xubias, s/n
15009 A Coruña. España.

Correo electrónico:
victor.gimenez.arufe@sergas.es

Recibido el 15 de abril de 2019;
aceptado el 12 de agosto de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11256

Cómo citar este trabajo

Giménez-Arufe V, Gutiérrez-Urbón JM, Blanco-Aparicio M, Míguez-Rey E, Martín-Herranz MI. Nocardiosis pulmonar tratada con tedizolid. Farm Hosp. 2019;43(6):208-10.

Introducción

La nocardiosis es una infección aguda o crónica, frecuentemente diseminada, supurativa o granulomatosa, causada por varios microorganismos del género *Nocardia*, que afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos. El cuadro típico se presenta en forma de neumonía, pero también son comunes las infecciones de piel y del sistema nervioso central. La mortalidad asociada es elevada, oscila entre el 14% y el 40%, y aumenta hasta el 60-100% en los casos con diseminación al sistema nervioso central.

La nocardiosis pulmonar sigue siendo una entidad de diagnóstico difícil por su inespecificidad clínica y radiológica. El diagnóstico se establece a partir de la identificación de las especies de *Nocardia* en los tejidos o en cultivos de muestras obtenidas de las lesiones. La elección del tratamiento debe basarse en el antibiograma.

Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX) es el antimicrobiano de elección para tratar la nocardiosis pulmonar. Otros agentes antimicrobianos con actividad son amikacina, imipenem, meropenem, ceftriaxona, cefotaxima, minociclina, levofloxacino, linezolid, tigeciclina y amoxicilina/ácido clavulánico. La duración del tratamiento generalmente se prolonga de 6 a 12 meses para minimizar el riesgo de recaída¹.

Tedizolid es una oxazolidinona con actividad frente a microorganismos grampositivos, indicado en infecciones de piel y partes blandas con dosis única diaria de 200 mg por vía oral o intravenosa durante 6 días^{2,3}. La experiencia de tedizolid en el tratamiento de la nocardiosis pulmonar es anecdótica pero prometedora, debido a la buena actividad *in vitro*⁴ y a la elevada biodisponibilidad oral, a pesar de la escasa evidencia en tratamientos prolongados.

Nuestro objetivo es describir la eficacia y seguridad del tratamiento prolongado con tedizolid en un caso de nocardiosis pulmonar.

PALABRAS CLAVE

Oxazolidinonas; Nocardiosis; Larga duración; Tedizolid; Efectos adversos.

KEYWORDS

Oxazolidinones; Nocardiosis; Long Term Treatment; Tedizolid; Adverse reactions.

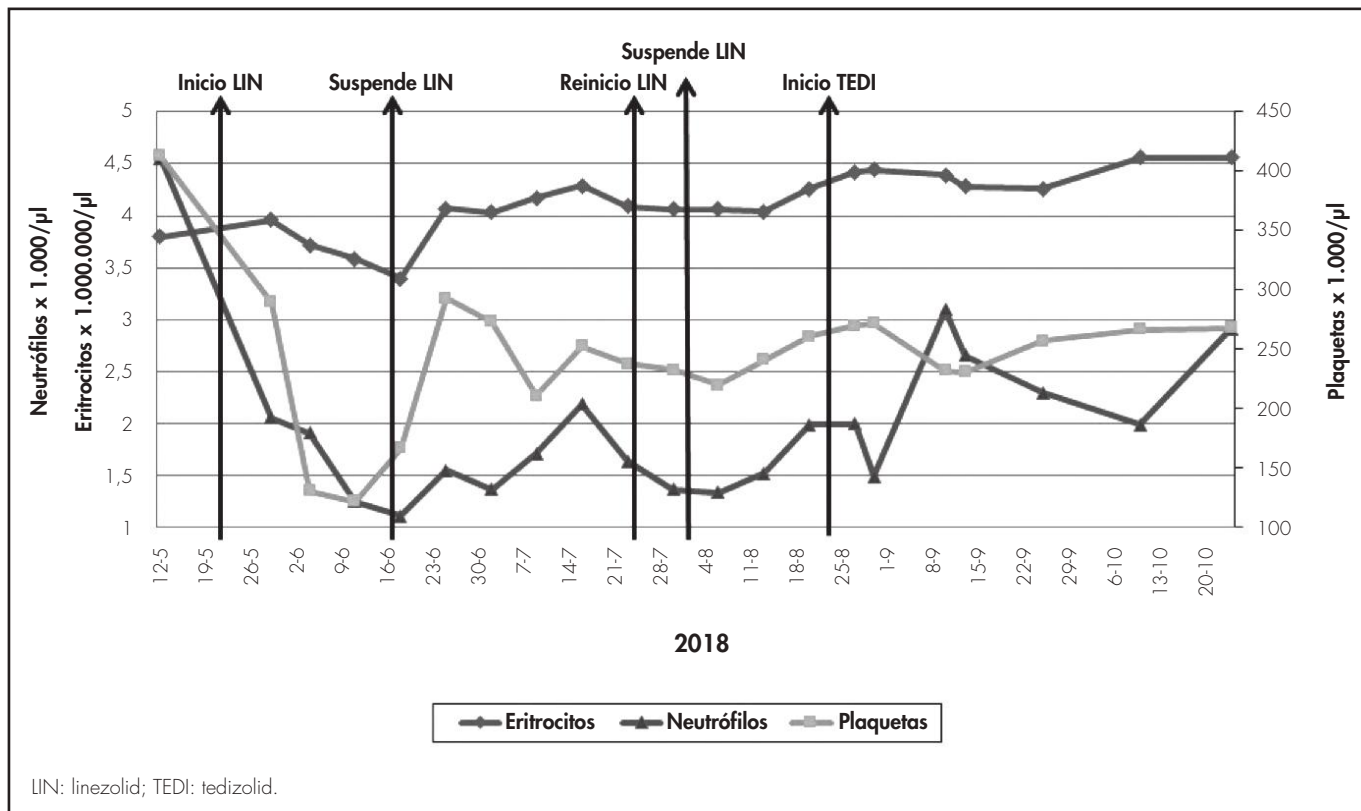
Descripción del caso

Mujer de 47 años, en tratamiento con un agonista β_2 adrenérgico en combinación con un corticoide inhalado por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Sin otros antecedentes de interés y función renal normal. La paciente había retornado de Venezuela, donde presentó clínica de al menos 10 meses de evolución de tos con expectoración hemoptoica escasa, astenia y pérdida de al menos 10 kg de peso, acompañada de sensación disnea con ejercicios moderados. Se realizó una tomografía computarizada (TC) de tórax, donde se observó una lesión cavitada y abscesificada en el lóbulo inferior izquierdo, sugestiva de patología infecciosa, adenopatías hiliomedastínicas pequeñas, homogéneas, probablemente inflamatorias y granulomas calcificados y no calcificados en el lóbulo superior derecho. Se realizó la biopsia, que descartó neoplasia y solo confirmó componente inflamatorio agudo, por lo que se asumió el diagnóstico de nocardiosis pulmonar no filiada. Se decidió iniciar tratamiento ambulatorio con TMP/SMX en marzo de 2018, que se suspendió el 21 de abril tras presentar una erupción cutánea eritematosa generalizada, no pruriginosa ni dolorosa, así como ictericia cutánea y ocular y coluria.

Ingresó en nuestro hospital el 8 de mayo por hepatotoxicidad por TMP/SMX y persistencia de la lesión pulmonar. Al no conseguir aislar y determinar la especie de *Nocardia*, se decidió iniciar cobertura antibiótica con imipenem y amikacina. Tras la administración de amikacina se manifestó una erupción cutánea y se sustituyó por linezolid 600 mg/12 h. La paciente pasó a seguimiento por Hospitalización a domicilio el 23 de mayo con infusores de imipenem, linezolid oral y su tratamiento inhalado habitual. El 15 de junio presentó anemia, trombocitopenia y neutropenia, por lo que se decidió mantener imipenem y suspender linezolid hasta la recuperación de las alteraciones hematológicas.



Figura 1. Variación temporal del recuento de células sanguíneas y el tratamiento con oxazolidinonas.



El 24 de julio se reinició linezolid con dosis reducida de 600 mg diarios, presentando a la semana nuevas alteraciones, por lo que se volvió a suspender. La paciente continuó en tratamiento con imipenem en monoterapia hasta el día 23 de agosto, cuando se decidió cambiar a tedizolid 200 mg/24 h por vía oral. La paciente refirió buena tolerancia a tedizolid y ningún efecto adverso. Las posteriores analíticas realizadas mostraron una recuperación paulatina de las alteraciones hematológicas hasta alcanzar valores normales.

A los dos meses desde el inicio del tratamiento con tedizolid (seis meses de tratamiento total), la paciente se encontraba asintomática desde el punto de vista respiratorio y con valores hematológicos en rango (Figura 1). En la última TC realizada se observó mejoría radiográfica, con una lesión de aspecto cicatricial, sin contenido líquido ni signos de abscesificación.

Discusión

Se describe un caso de utilización con éxito de tedizolid durante dos meses para el tratamiento de nocardiosis pulmonar, ante las limitadas opciones terapéuticas después de descartar las alternativas de elección por desarrollo de toxicidad.

Las oxazolidinonas son una alternativa interesante por su buena actividad *in vitro* frente a la mayoría de las especies de *Nocardia* y su amplia biodisponibilidad por vía oral. Existe experiencia clínica limitada de la utilización de linezolid, pero su potencial está restringido por el desarrollo de mielotoxicidad en tratamientos de larga duración⁵. Tedizolid muestra una actividad *in vitro* similar o superior a linezolid frente a *Nocardia* spp.⁴, aunque la experiencia de su uso en nocardiosis es anecdótica. Matin *et al.* publicaron un caso clínico del tratamiento con éxito de un paciente con nocardiosis cerebral que completó tratamiento durante seis

meses con tedizolid asociado a TMP/SMX sin desarrollar toxicidad hematológica⁶.

La mielosupresión puede ser el aspecto limitante del tratamiento prolongado con tedizolid. En los estudios pivotaes, que limitan la duración a seis días^{2,3}, la incidencia de alteraciones hematológicas comparada con la de linezolid, expresada en porcentaje de pacientes con recuento por debajo del límite de normalidad durante el periodo de tratamiento, fueron trombocitopenia (6,4% versus 12,5%; $p=0,0016$), neutropenia (1,9% versus 3,3%; $p>0,5$) y anemia (28,9% versus 31,3%; $p>0,5$)⁷. Más recientemente, el Registro de Efectos Adversos de la Food and Drug Administration recoge una incidencia similar de trombocitopenia entre linezolid y tedizolid⁸.

No existen estudios sobre la eficacia y seguridad de tedizolid en tratamientos prolongados y la experiencia se limita a muy pocos casos clínicos descritos. Una serie de 24 pacientes que recibieron tedizolid para infecciones por micobacterias durante una mediana de 101 días (rango 15-369 días) registró como efectos adversos 5/24 neuropatía periférica, 3/24 rigidez muscular asociada a metoclopramida, sugestiva de toxicidad por serotonina, y 1/24 trombocitopenia, anemia y leucopenia⁹. Un caso clínico recoge el tratamiento durante 18 meses con tedizolid para el tratamiento de una infección recurrente por *Staphylococcus aureus* sin alteraciones hematológicas¹⁰.

Este caso aporta la experiencia de uso de tedizolid en el tratamiento de un paciente con nocardiosis con eficacia y ausencia de mielotoxicidad.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microb Pathog.* 2018;114:369-84. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.012
2. Prokocimer P, De Anda C, Fang E, Mehra P, Das A. Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial. *JAMA.* 2013;309:559-69. DOI: 10.1001/jama.2013.241
3. Moran GJ, Fang E, Corey GR, Das AF, De Anda C, Prokocimer P. Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomized, double-blind, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):696-705. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70737-6
4. Brown-Elliott BA, Wallace RJ Jr. In Vitro Susceptibility Testing of Tedizolid against Isolates of *Nocardia*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61(12):e01537-17. DOI: 10.1128/AAC.01537-17
5. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, *et al.* Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis.* 2003;36:313-8. DOI: 10.1086/345907
6. Matin A, Sharma S, Mathur P, Apewokin SK. Myelosuppression-sparing treatment of central nervous system nocardiosis in a multiple myeloma patient utilizing a tedizolid-based regimen: a case report. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49(4):488-92. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2016.11.032
7. Shorr AF, Lodise TP, Corey GR, De Anda C, Fang E, Das AF, *et al.* Analysis of the phase 3 ESTABLISH trials of tedizolid versus linezolid in acute bacterial skin and skin structure infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):864-71. DOI: 10.1128/AAC.03688-14
8. Lee EY, Caffrey AR. Thrombocytopenia with tedizolid and linezolid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01453-17. DOI: 10.1128/AAC.01453-17
9. Kim T, Wills A, Markus A, Prevots DR, Olivier KN. Safety and Tolerability of Long Term Use of Tedizolid for Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(Suppl 1):S77. DOI: 10.1093/ofid/ofw172.440
10. Nigo M, Luce AM, Arias CA. Long-term Use of Tedizolid as Suppressive Therapy for Recurrent Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Graft Infection. *Clin Infect Dis.* 2018;66(12):1975-6. DOI: 10.1093/cid/ciy041