

Laura Rita Iotti 
Mónica de Frutos 
Belén Lorenzo-Vidal 
José M. Eiros 

Nocardiosis diseminada

Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España.

Article history

Received: 30 September 2023; Revision Requested: 20 November 2023; Revision Received: 22 November 2023;
Accepted: 19 December 2023; Published: 30 January 2024

Estimado Editor:

Se presenta a mujer de 61 años, diagnosticada de artritis reumatoide en tratamiento crónico con corticoide (metilprednisolona 8 mg/día desde hace 4 años), por mala tolerancia a tratamientos alternativos (inmunosupresores e inmunomoduladores). Consulta en urgencias hospitalarias por dorsalgia de catorce días de evolución que empeora con los movimientos respiratorios. Constantes al ingreso: temperatura 36,4°C, frecuencia cardíaca 95 lpm, PAM 67 mmHG, SaO₂ 92%. Al examen clínico la paciente se encuentra somnolienta, presenta hipofonesis en ambos campos pulmonares, Glasgow 14/15 (apertura ocular a la orden verbal).

Análítica de ingreso: leucocitosis 40.700 con neutrofilia 95%, PCR 334 mg/L, procalcitonina 3,05 ng/mL, bioquímica hepática y renal sin alteraciones significativas. TAC toraco-abdominal sin contraste (paciente alérgica): derrame pleural bilateral, infiltrados pulmonares pequeños y nodulares bilaterales de predominio en lóbulos superiores, alguno cavitado.

La paciente ingresa a Unidad de Vigilancia Intensiva con diagnóstico de sepsis de posible origen respiratorio.

Se solicitan hemocultivos que se positivizan a las 72 horas: 2 viales aerobios positivos, cuya tinción de Gram evidenció bacilos grampositivos ramificados y arrosariados y 2 viales anaerobios que completan el tiempo de incubación resultando negativos. Al tercer día de incubación en estufa de 37°C con atmósfera de 5% de CO₂, en las placas de agar sangre cultivadas de los viales aerobios crecieron colonias blancas mate y rugosas. Se procedió a la identificación del microorganismo mediante técnica molecular de espectrometría de masas por desorción/ionización mediante láser asistida por matriz/tiempo de vuelo (MALDI-TOF Vitek MS[®]): *Nocardia farcinica* (score 99,9%).

La sensibilidad antibiótica se determinó mediante técnica de difusión en gradiente utilizando tiras Etest[®] bioMérieux. Se interpretó antibiograma según Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) 2011 [1] y European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 2023 PK/PD [2] (Tabla 1). Esta cepa se mostró sensible a amoxicilina/clavulánico (CMI 8 mg/L), ceftriaxona (CMI 2 mg/L), imipenem (CMI 0,5 mg/L), ciprofloxacino (CMI 0,38 mg/L), moxifloxacino (CMI 0,125 mg/L), amikacina (CMI 3 mg/L), linezolid (CMI 2 mg/L) y trimetoprim/sulfametoxazol (disco-placa, halo de inhibición 38 mm), y resistente a tobramicina (CMI 1.024 mg/L) y claritromicina (CMI 12 mg/L).

Se realiza además a la paciente otros estudios: cultivos de vigilancia que descartaron la presencia de hongos filamentosos, TAC craneal con numerosas lesiones nodulares en ambos hemisferios compatibles con abscesos cerebrales que impresionan infección por *Nocardia* (Figura 1); oftalmoscopia y ecocardiograma sin alteraciones. No se enviaron al Servicio de Microbiología muestras de tracto respiratorio ni de LCR.

La paciente, con diagnóstico de nocardiosis diseminada inició tratamiento con ceftriaxona y trimetoprim/sulfametoxazol intravenoso durante 6 semanas y posteriormente continuó con trimetoprim/sulfametoxazol oral hasta completar 6 meses. La evolución de la paciente ha sido satisfactoria, es seguida periódicamente en Medicina Interna.

Nocardia farcinica es una bacteria grampositiva, filamentos, aeróbica estricta, débilmente ácido-alcohol-resistente. Tiene una estructura de pared con numerosos ácidos micólicos que condicionan una morfología irregular en la tinción de Gram. Tras la última revisión taxonómica está incluida en el complejo *Nocardia asteroides* perteneciente al orden *Actinomycetes* [3].

Se trata de bacterias saprófitas, habitualmente presentes en el suelo que se adquieren principalmente tras la inhalación de micelios bacterianos y, en nuestro medio, se ha documentado una mortalidad global del 25% y una incidencia anual de la

Correspondencia:
Laura Rita Iotti
Servicio de Microbiología y Parasitología, Hospital Universitario Río Hortega,
C. Dulzaina, 2, 47012, Valladolid, España.
E-mail: lrriotti@saludcastillayleon.es

Tabla 1 Interpretación de sensibilidad antibiótica de *Nocardia* a los antimicrobianos ensayados

	CMI (mg/L)	Punto de corte CLSI (mg/L)		Punto de corte EUCAST (mg/L)	
		S	R	S	R
Amoxicilina/clavulánico	8	≤8/4	≥32/16	≤2	>8
Ceftriaxona	2	≤8	≥64	≤1	>2
Imipenem	0,5	≤4	≥16	≤2	>4
Ciprofloxacino	0,38	≤1	≥4	≤0,25	>0,5
Moxifloxacino	0,125	SD	SD	≤0,25	>0,25
Amikacina	3	≤8	≥16	≤1	>1
Linezolid	2	≤8	–*	≤2	>2
Tobramicina	1.024	≤4	≥16	≤0,5	>0,5
Claritromicina	12	≤2	≥8	IE	IE
Halo inhibición (mm)					
Trimetoprim/sulfametoxazol	38	SD	SD	IE	IE

*No se han identificado aislados de *Nocardia* con CMI mayor a 8 mg/L. SD: sin datos en la bibliografía revisada; IE: evidencia insuficiente.

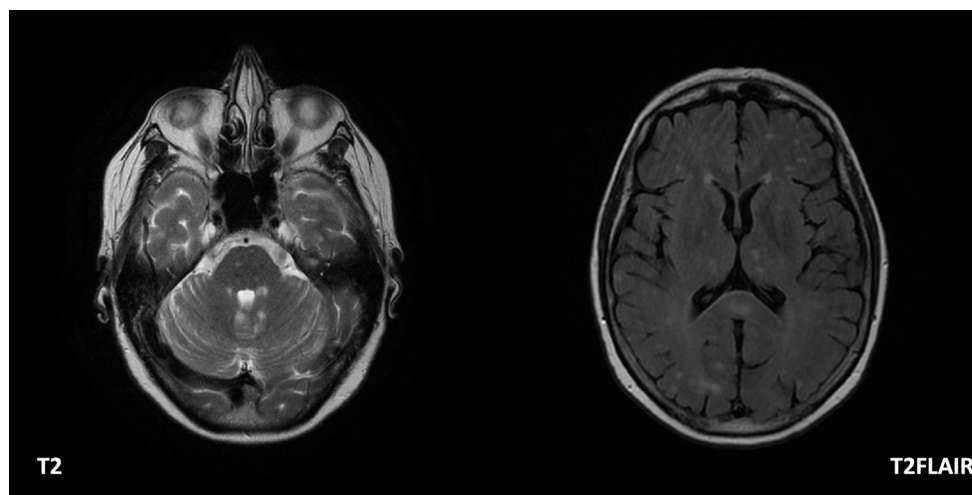


Figura 1 Múltiples lesiones nodulares hiperintensas en T2/T2 FLAIR en unión sustancia gris- blanca, esplenio del cuerpo calloso, tálamos y en el cerebelo, en relación con abscesos por *Nocardia*.

enfermedad de 0,4 casos por 100.000 habitantes [4,5].

La nocardiosis es una infección oportunista que afecta a personas con algún tipo de inmunosupresión celular (neoplasia sólida o hematológica), tratamiento con corticoides sistémicos, infección por virus de inmunodeficiencia humana, pacientes con fibrosis quística [5], post trasplante de células hematopoyéticas [6,7] y recientemente ha sido descrita la coinfección nocardiosis – COVID-19 [8].

Sus manifestaciones son variadas y puede presentarse de

forma aguda o más frecuentemente con una clínica larvada en el tiempo [8]. *N. farcinica*, produce afección pulmonar subaguda con imagen de condensación o nódulos cavitados, y, tras su diseminación, bacteriemia, abscesos cerebrales, infección cutánea y prácticamente afectación de cualquier órgano. La típica imagen extrapulmonar es un absceso subagudo [5] y en infecciones del sistema nervioso central, los abscesos cerebrales son los más frecuentes, en contraste con la meningitis y ventriculitis que son raras [9].

La mayoría de los aislados de *Nocardia* spp. se obtienen de muestras respiratorias y el diagnóstico etiológico de esta entidad por métodos convencionales es lento y reviste cierta dificultad [10].

La sensibilidad de *Nocardia* spp a los antibióticos puede variar según los aislados, lo que obliga a llevar a cabo pruebas de sensibilidad para guiar un tratamiento específico. En general trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco de elección, la respuesta clínica casi siempre es satisfactoria; en formas diseminadas se asocia a imipenem o amikacina. Puede ser resistente a cefalosporinas de tercera generación, claritromicina y aminoglucósidos (excepto amikacina) [3,5]; esta resistencia y la tendencia a diseminarse son causas de elevada mortalidad en individuos infectados [10].

Las infecciones por *Nocardia* pueden recurrir, lo cual implica que la terapia ha de ser prolongada (entre 6 y 12 meses) e implica vigilar a los pacientes por lo menos 6 meses tras la finalización del tratamiento [5]. El diagnóstico precoz y la administración de tratamiento dirigido pueden reducir la mortalidad de los pacientes [9].

Desde el año 2012 hasta el 2022 según datos de nuestro Servicio de Microbiología se han diagnosticado dos casos de nocardiosis, comportándose como una infección infrecuente, estrechamente asociada a alteración inmunitaria de los pacientes afectos.

N. farcinica es un microorganismo propenso a la diseminación sobre todo al sistema nervioso central (SNC).

Respecto al tratamiento, con frecuencia, es resistente a cefalosporinas, por lo que solo se recomienda su uso sólo tras la determinación de sensibilidad en el antibiograma; se recuerda la excelente actividad de trimetoprim/sulfametoxazol; este antimicrobiano tiene buena penetración a SNC y debe usarse de manera prolongada en infecciones diseminadas; además se sugiere su combinación inicial con imipenem o amikacina en estas últimas.

Se ha de recordar finalmente, que la combinación de factores de riesgo, imágenes pulmonares sospechosas y aislamiento de *Nocardia* procedente de alguna muestra clínica, debe sugerir estudios de extensión en la búsqueda de otros focos infecciosos de la enfermedad.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Covadonga Sales Fernandez, médico radiólogo, por su aporte en la interpretación de las imágenes.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiae, and Other Aerobic Actinomycetes, 2nd edition. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011 Mar. Report No.: M24-A2.
2. European Committee on antimicrobial susceptibility testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 13.0. 2023. Disponible en: <http://www.eucast.org>.
3. Murray P, Rosenthal, Pfaller M. Microbiología Médica. Nocardia y bacterias relacionadas. En: Microbiología Médica, Séptima Edición. ELSEVIER, 2013, p. 228-34.
4. Artero A, Treviño A, Eiros J.M, de Mendoza C, Oteo J.A, Barreiro Pablo P, del Pozo J.L, Soriano V. Nocardiosis y Actinomycosis. En: Manual de Enfermedades Infecciosas y Terapia Antimicrobiana, Primera Edición. Unir Editorial, 2022, p. 302-09.
5. Fauci A.S, Jameson J.L, Kasper D.L, Hauser S.L, Longo D.L, Loscalzo J. Nocardiosis. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. Editorial Interamericana, 2020.
6. Grupo de Estudio Europeo para *Nocardia* en Trasplante de Células Hematopoyéticas. *Nocardia* Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Multicenter International Retrospective Study of the Infections Diseases Working Group of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Clin Infect Dis. 2022;75(1):88-97. doi:10.1093/cid/ciab866.
7. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Diadi-Prat J, Mounié D, Boiron P, Lortholay O, Rodriguez-Nava V. Pruebas de susceptibilidad a antibióticos e identificación de especies de aislados de *Nocardia*: un análisis retrospectivo de datos de un laboratorio experto francés, 2010-2015 Clin Microbiol Infect. 2019;25(4):489-495. doi: 10.1016/j.cmi.2018.06.013
8. Ortiz J, Jover F, Ortiz de la Tabla V, Delgado E. Pulmonary nocardiosis after covid-19 infection: case report and literature review. Rev Esp Quimioter 2023;36(4): 421-424. doi:10.37201/req/132.2022
9. Ratish B, Wilson A, Warriar A, Babu R, Ahammadunny R, Joy S. Nocardia farcinica ventriculitis and meningitis in an immunocompromised man with Crohn's disease. Infect Dis Now. 2021;51(6):572-574. doi: 10.1016/j.idnow.2020.11.011
10. Leli C, Moretti A, Guercini F, Cardaccia A, Furbetta L, Agnelli G, Bistoni F, Mencacci A. Fatal *Nocardia farcinica* bacteremia diagnosed by matrix-assisted laser desorption-ionization time of flight mass spectrometry in a patient with myelodysplastic syndrome treated with corticosteroids. Case Rep Med. 2013;2013:368637. doi: 10.1155/2013/368637