



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Epidemiología y manifestaciones clínicas de la infección por especies de *Nocardia* en Tarragona, 1997 a 2008: *Nocardia cyriacigeorgica* es un patógeno emergente

Olga Portolá^a, Ramón Guitart^b, Frederic Gómez^{c,e}, Montserrat Olona^{d,e}, Francesc Vidal^{a,e}, Antoni Castro^{b,e,*} y Grupo de Estudio de la Nocardiosis

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, Universitat Rovira i Virgili (URV), Tarragona, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, URV, Reus, Tarragona, España

^c Servicio de Microbiología, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, URV, Tarragona, España

^d Unidad de Epidemiología y Preventiva, Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, URV, Tarragona, España

^e Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Tarragona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de septiembre de 2008

Aceptado el 9 de febrero de 2009

On-line el 23 de mayo de 2009

Palabras clave:

Nocardia
Epidemiología
Infección respiratoria
Infección cutánea

Keywords:

Nocardia
Epidemiology
Respiratory tract infection
Skin infection

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por *Nocardia* son infrecuentes y la experiencia clínica es limitada.

Métodos: Se describen las características clínicas de 22 pacientes (17 varones) con infección por *Nocardia* atendidos entre 1997 y 2008.

Resultados: La edad media fue de $63,2 \pm 19,2$ años. Las formas clínicas más frecuentes fueron infecciones respiratorias (15 de 22: 8 bronquitis y 7 neumonías, el 68%) en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (10 de 22, el 45%) y cutáneas (4 de 22, el 19%). Las infecciones fueron causadas por 7 especies de *Nocardia* distintas y las predominantes fueron *N. asteroides* (n = 6), *N. abscessus* (n = 4) y *N. cyriacigeorgica* (n = 4). Se obtuvo informe de sensibilidad en 16 de 22 aislamientos y en todos ellos la especie de *Nocardia* era sensible a cotrimoxazol. *N. cyriacigeorgica* causó infecciones respiratorias, 2 bronquitis y 2 neumonías con una tasa de mortalidad del 50%.

Conclusión: La forma clínica más común de infección por *Nocardia* es la infección del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC. Se observa un incremento de la identificación de infecciones por *N. cyriacigeorgica*.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemiology and clinical manifestations of infection due to *Nocardia* species in Tarragona, 1997–2008: *Nocardia cyriacigeorgica* is an emerging pathogen

ABSTRACT

Introduction: *Nocardia* infections are uncommon, and the clinical experience with this pathogen is limited.

Methods: We describe the clinical characteristics of a series of 22 patients (17 men) with *Nocardia* infection seen between 1997 and 2008.

Results: Mean age was $63,2 \pm 19,2$ years. The most common clinical forms observed were lower respiratory tract infection (15/22, 68%, 8 bronchitis and 7 pneumonia) mainly in patients with chronic obstructive pulmonary disease (10/22, 45%), and skin involvement (4/22, 19%). Seven different *Nocardia* species were recovered, the most common being *N. asteroides* (n = 6), *N. abscessus* (n = 4), and *N. cyriacigeorgica* (n = 4). Sensitivity studies, available in 16/22 patients, showed that all *Nocardia* were sensitive to cotrimoxazole. *N. cyriacigeorgica* caused respiratory infections (2 bronchitis and 2 pneumonia) with a mortality rate of 50%.

Conclusion: The most common clinical form of *Nocardia* infection is a lower respiratory tract infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Infections by *N. cyriacigeorgica* are increasing.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las nocardias son actinomicetos aerobios grampositivos, saprofitos habituales del suelo y el agua^{1,2}. Las infecciones por *Nocardia* se adquieren generalmente a través de inhalación o

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antoni.castro@urv.cat (A. Castro).

inoculación percutánea a partir de fuentes ambientales. La manifestación más común de nocardiosis adquirida por vía inhalatoria es la infección pulmonar. Ocurre frecuentemente en pacientes inmunodeprimidos o afectados de comorbilidad pulmonar crónica subyacente, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, sarcoidosis crónica o bronquiectasias³. Frecuentemente, estos pacientes tienen una larga e intensa historia de exposición a corticoides. Asimismo, los pacientes que presentan cáncer, alcoholismo, diabetes mellitus o infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más vulnerables a las infecciones pulmonares o diseminadas por *Nocardia*³⁻⁶. Por el contrario, la nocardiosis primaria cutánea afecta frecuentemente a pacientes inmunocompetentes y *Nocardia brasiliensis* es la especie más frecuentemente aislada¹. La incidencia de nocardiosis en EE. UU. se ha estimado entre 500 y 1.000 nuevos casos anuales, aunque estos datos son inciertos pues la dificultad en el diagnóstico y el hecho de que no es una enfermedad de declaración obligatoria pueden conducir a una infraestimación de las cifras reales¹. En este artículo se presenta una serie de 22 casos de nocardiosis diagnosticados en 2 centros hospitalarios de una misma área sanitaria entre 1997 y 2008, con el objetivo de describir la epidemiología y las características clínicas.

Pacientes y métodos

Se presenta un estudio observacional descriptivo retrospectivo de una serie de pacientes afectados de infección por *Nocardia*. Se diagnosticó y trató a los pacientes en el Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII y en el Hospital Universitari de Sant Joan de Reus. Se trata de 2 hospitales docentes de 350 y 270 camas respectivamente, que proporcionan atención a una población aproximada de 300.000 habitantes como hospitales generales básicos y de 700.000 habitantes como hospitales de referencia. Ambos hospitales disponen de cohortes de pacientes infectados por VIH (unos 800 pacientes en total) y en uno de ellos se efectúan trasplantes de progenitores hematopoyéticos (unos 10 anuales). Se incluyó a los pacientes mayores de 14 años diagnosticados de infección por *Nocardia* en el período comprendido entre enero de 1997 y junio de 2008.

Las cepas de *Nocardia* se aislaron a partir de medios de cultivo no selectivos para bacterias aerobias. Las colonias sospechosas por su crecimiento típico en micelio aéreo, se identificaron presuntamente mediante tinciones de Gram y de Kinyoun modificada⁷. Posteriormente, se remitieron a un laboratorio de referencia para su identificación final con las técnicas convencionales fenotípicas (pruebas bioquímicas y de sensibilidad antibiótica)⁷⁻⁹ o secuenciación del 16S ácido desoxirribonucleico ribosómico^{10,11}. El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante la técnica de Etest (AB Biodisk) en placas de agar Mueller Hinton suplementado con sangre, y se interpretó la concentración mínima inhibitoria a las 48 h de incubación según los criterios suministrados por el proveedor (AB Biodisk).

El diagnóstico de infección por *Nocardia* se estableció cuando este microorganismo se identificó en una muestra clínica de un paciente sintomático. Para las definiciones de las distintas variables y categorías analizadas se usaron los criterios clínicos habituales¹². Para el cálculo de la gravedad de las enfermedades de base se utilizó el índice de comorbilidad de Charlson, sin considerar la edad¹³. En aquellos pacientes en los que la infección por *Nocardia* fue la causa principal de muerte, la mortalidad se consideró directamente relacionada.

La descripción de las variables se efectuó mediante media y desviación estándar (DE) para variables continuas, y mediante frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas. Se calculó la incidencia de infecciones por *Nocardia* por períodos de 6

meses (enero de 1997 a junio de 2008) en la población de referencia (número de infectados en el año $\times 10^5$ sobre el número de habitantes) y de aislamientos (número de pacientes con cultivo positivo a nocardia sobre el total de pacientes con cultivo). Para evaluar la variación intersemestral en la incidencia, se utilizó la distribución de Poisson para estudio de episodios raros. El grado de significación estadística aceptado fue $p \leq 0,05$. Las variables y datos se trataron mediante el paquete estadístico SPSS PC 11.5.

Resultados

Durante el período de estudio se aisló *Nocardia* en muestras clínicas de 22 pacientes. Las principales características demográficas y clínicas se describen en la tabla 1. Durante el período de estudio se observaron notables variaciones anuales en la incidencia y el número de pacientes diagnosticados de infección por *Nocardia* (datos no mostrados, disponibles si se solicitan). Al menos 7 especies de *Nocardia* distintas fueron causantes de las infecciones de los pacientes de esta serie, y las más comunes fueron *N. asteroides* (n = 6), *N. abscessus* (n = 4) y *N. cyriacigeorgica* (n = 4). No se observó ninguna correlación entre las especies de *Nocardia* y la forma de presentación clínica. Las 2 formas clínicas más comunes fueron infección de vías respiratorias bajas (15 pacientes: 8 bronquitis y 7 neumonías) e infección de piel y tejidos blandos (4 pacientes). Todos los pacientes con infección respiratoria presentaban una o más comorbilidades asociadas y las más frecuentes fueron EPOC, corticoterapia y neoplasia activa. Globalmente, 19 pacientes (86%) presentaban comorbilidades que

Tabla 1

Características demográficas y clínicas de infección por *Nocardia* en 22 pacientes

Características demográficas y clínicas	
Número de pacientes Varón/mujer	17 (77%)/5 (23%)
Edad media años (\pm desviación estándar)	63,2 (\pm 19,2)
Procedencia urbana/rural	18 (82%)/4 (18%)
Comorbilidad	19 (86%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	10
Neoplasia activa	6
Quimioterapia/radioterapia concomitante	3
Corticoterapia habitual	6
Tuberculosis pulmonar previa y lesiones residuales	4
Diabetes mellitus	3
Hepatopatía crónica	3
Usuario de drogas por vía parenteral	3
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	2
Enolismo crónico	1
Silicosis pulmonar	1
Polimialgia reumática	1
Fibrosis quística	1
Lupus eritematoso sistémico	1
Clínica	
Respiratoria:	15 (68%)
Bronquitis/neumonía	8 (53%)/7 (47%)
Cutánea	4 (18%)
Ósea/articular	1 (4,5%)
Diseminada	2 (9%)
Especies aisladas	
<i>Nocardia asteroides</i>	6 (27%)
<i>Nocardia abscessus</i>	4 (18%)
<i>Nocardia cyriacigeorgica</i>	4 (18%)
<i>Nocardia transvalensis</i>	1 (4,5%)
<i>Nocardia farcinica</i>	1 (4,5%)
<i>Nocardia veterana</i>	1 (4,5%)
<i>Nocardia otitidiscaviarum</i>	1 (4,5%)
<i>Nocardia</i> sp.	4 (18%)
Evolución clínica	
Curación/mortalidad	15 (68,5%)/7 (31,5%)

Tabla 2Características generales de los 4 pacientes infectados por *Nocardia cyriacigeorgica*

Forma clínica	Edad	Sexo	CCI	Comorbilidad	Evolución
Neumonía*	52	V	6	Neoplasia activa (<i>oat cell</i> pulmonar) Corticoterapia habitual Diabetes mellitus	2
Neumonía	81	V	2	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Diabetes mellitus Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1
Bronquitis*	78	M	4	Corticoterapia habitual Lesiones residuales por TBC pulmonar Diabetes mellitus	2
Bronquitis	63	V	6	Neoplasia activa (carcinoma tímico metastásico) Quimioterapia paliativa	1

CCI: índice de comorbilidad de Charlson; V: varón; M: mujer; TBC: tuberculosis. Evolución: 1, curación; 2, muerte.

* Colonización por *Aspergillus* spp.

comportaban inmunosupresión y coexistía más de una comorbilidad en 16 pacientes (72%). La media (desviación típica) del índice de comorbilidad Charlson fue de 2,95 (2.95) y los límites fueron de 0 a 11. Se dispuso de estudios de sensibilidad en 16 de 22 aislamientos de *Nocardia* (73%) y todas las cepas aisladas fueron sensibles a cotrimoxazol. Ninguno de estos pacientes había recibido cotrimoxazol en los últimos meses. Siete de los 22 pacientes estudiados fallecieron (31,5%), 6 estaban afectados de infección respiratoria (2 de neumonía y 4 de bronquitis bacteriana) y uno con nocardiosis diseminada.

Discusión

Los datos corroboran que las infecciones por *Nocardia*, con la excepción de las que afectan a la piel, se producen generalmente en personas con enfermedades de base predisponentes²⁻⁶, pues más del 80% de los pacientes presentaba un índice de comorbilidad de Charlson elevado. La bronquitis, la neumonía y la infección de piel y anexos, esta última usualmente con el antecedente de un traumatismo local previo, resultaron las formas de presentación clínica más comunes.

La especie de *Nocardia* más frecuente en esta serie fue *N. asteroides* seguida de *N. abscessus* y *N. cyriacigeorgica*. Debe destacarse el impacto emergente de las infecciones por *N. cyriacigeorgica*, especie de nocardia categorizada recientemente¹⁴ y que se ha asociado en la mayoría de los casos a enfermedades pulmonares, infección por VIH o inmunosupresión yatrogénica, cuya incidencia ha aumentado en los últimos años¹⁵. Se ha indicado que la incidencia real de esta especie podría ser mayor de la descrita, en parte debido a que los algoritmos habituales para la identificación fenotípica de las especies de nocardia son limitados en la práctica¹⁵. En esta serie, los pacientes presentaban infecciones respiratorias (2 bronquitis y 2 neumonías), y tenían una importante comorbilidad asociada (tabla 2). Adicionalmente, 2 de los pacientes estaban colonizados por *Aspergillus*, y en ambos casos se descartaron formas invasivas. Se ha comunicado que las infecciones por *N. cyriacigeorgica* tienen un pronóstico desfavorable y algunos autores sugieren tratar las infecciones por esta especie de *Nocardia* con una combinación de un carbapenémico y amikacina, que se comporta como sinérgica in vitro¹³. En relación con el tratamiento, los datos de este estudio indican que cotrimoxazol sigue siendo una opción válida para el tratamiento empírico cuando se sospecha una nocardiosis, pues todas las cepas de *Nocardia* de las que se dispone antibiograma se mostraron sensibles in vitro a este fármaco. Debe tenerse en

cuenta que ninguno de estos pacientes había recibido tratamiento con cotrimoxazol durante los últimos meses.

Agradecimientos

Las sugerencias y comentarios de los 2 revisores anónimos han sido muy útiles para mejorar el presente manuscrito.

Apéndice

Los miembros del Grupo de Estudio de la Nocardiosis son: Olga Portolá Castillón, Frederic Gómez Bertomeu, Montserrat Olona Cabacés, Josep Santamaría Puig, Graciano García-Pardo, Josepa Tapiol Oliva y Francesc Vidal Marsal, del Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona, y Ramón Guitart Femenia, Isabel Pujol Bajador, Pilar Sardá Auré, Frederic Ballester Bastardie, Soraia Amorós Rodríguez y Antoni Castro Salomó, del Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Tarragona.

Bibliografía

- Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace Jr RJ. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006;19:259–82.
- Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of Nocardiosis. *Clinical and microbiologic aspects. Medicine (Baltimore).* 2004;83:300–13.
- Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada R, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology.* 2007;12:394–400.
- Pintado V, Gómez-Mampaso E, Ortún J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with *Nocardia* species: Clinical spectrum and disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978–2001. *Infection.* 2003;30:338–40.
- Arias-Miranda MI, Nuño-Mateo FJ, Viejo de la Guerra G, García-Alcalde ML. Nocardiosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:637–8.
- Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis. *J Med Microbiol.* 2007;56:545–50.
- Brown JM, McNeil MM, Desmond EP. *Nocardia, Rhodococcus, Gordona, Actinomadura, Streptomyces*, and other Actinomycetes of medical importance. En: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, editores. *Manual of Clinical Microbiology.* 7.ª edición. Washington DC: ASM Press; 1999. p. 370–98.
- Boiron P, Provost F. Characterization of *Nocardia, Rhodococcus* and *Gordona* species by *in vitro* susceptibility testing. *Zentralbl Bakteriol.* 1990;274:203–13.
- Kiska DL, Hicks K, Pettit DJ. Identification of medically relevant *Nocardia* species with an abbreviated battery of tests. *J Clin Microbiol.* 2002;40:1346–51.
- Drancourt M, Bollet, Carlizo CA, Martelin R, Gayral JP, Raoult D. 16S ribosomal DNA sequence analysis of a large collection of environmental and clinical unidentifiable bacterial isolates. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3623–30.
- Cloud JL, Conville PS, Croft A, Harmsen D, Witebsky FG, Carroll KC. Evaluation of partial 16S ribosomal DNA sequencing for identification of *Nocardia* species by using the MicroSeq 500 system with an expanded database. *J Clin Microbiol.* 2004;42:578–84.

12. López-Dupla M, Martínez JA, Vidal F, Almela M, López J, Marco F, et al. Clinical characterization of breakthrough bacteraemia: A survey of 392 episodes. *J Intern Med.* 2005;258:172–80.
13. Charlsson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–83.
14. Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, Harmsen D, Mauch H. Phylogeny of the genus *Nocardia* based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals under-speciation and division of strains classified as *Nocardia asteroides* into three established species and two unnamed taxons. *J Clin Microbiol.* 2003;41:851–6.
15. Schalberg R, Huard RC, Della-Latta P. *Nocardia cyriacigeorgica*, an emerging pathogen in the United States. *J Clin Microbiol.* 2008;46:265–73.