

Aislamiento de *Nocardia* en pacientes con fibrosis quística

M. Isabel Barrio^a, M. Carmen Martínez^a, Concepción Prados^b, Rosa M. Girón^c, Luis Maiz^d, M. Teresa Martínez^e y Grupo de Fibrosis Quística de Neumomadrid

^aSección de Neumología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

^cServicio de Neumología. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. España.

^dServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

^eServicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

El aislamiento de *Nocardia* spp. en las secreciones respiratorias de los pacientes con fibrosis quística (FQ) plantea problemas en cuanto a su trascendencia clínica. De un total de 387 pacientes con FQ, se aisló *Nocardia* spp. en el cultivo de esputo en 9 (2%; 8 mujeres y un varón), con una edad media (\pm desviación estándar) de 17 ± 7 años. El 67% de los casos se encontraba asintomático y en ningún paciente se detectaron cambios radiológicos ni analíticos de interés. En sólo 3 pacientes el aislamiento se repitió en muestras sucesivas. Dos pacientes no fueron tratados y en los restantes se empleó cotrimoxazol (7 casos), minociclina (3 casos) y tratamiento intravenoso (2 casos). Después de un seguimiento de 48 ± 33 meses, todos los pacientes presentaron una evolución clínica favorable. El aislamiento de *Nocardia* spp. en pacientes con FQ no implica necesariamente infección y la necesidad de tratamiento debe valorarse individualmente.

Palabras clave: Fibrosis quística. *Nocardia*. *Nocardiosis*.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por diversas mutaciones en el gen que codifica el CFTR (de *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), un canal responsable del transporte de cloro en las células epiteliales¹. Aunque la afectación es multisistémica, las mayores morbilidad y mortalidad están condicionadas por la infección de las vías respiratorias. Mientras que la presencia de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* está aceptada unánimemente como patógena², hay otros microorganismos cuya significación no está clara³, ya que su aparición en el esputo puede indicar colonización su-

Isolation of *Nocardia* Species Patients With Cystic Fibrosis

The isolation of *Nocardia* species from the respiratory secretions of patients with cystic fibrosis presents problems with important clinical implications. From the sputum culture of a total of 387 patients with cystic fibrosis, *Nocardia* species was isolated in 9 cases (2%; 8 females and 1 male) with a mean (SD) age of 17 (7) years. Sixty-seven percent of the patients were asymptomatic and no relevant radiographic or analytical changes were detected. In only 3 patients was of *Nocardia* species isolated again in successive samples. Two patients were not treated, 7 were treated with cotrimoxazole and 3 with minocycline; in 2 cases therapy was intravenous. After a mean follow-up of 48 (33) months, all patients had improved. Isolation of *Nocardia* species from the secretions of patients with cystic fibrosis does not necessarily imply infection and the need for treatment should be assessed on an individual basis.

Key words: Cystic fibrosis. *Nocardia* species. *Nocardiosis*.

perforial y no infección. Éste es el caso del aislamiento de *Nocardia* spp. en el esputo de pacientes con FQ, que origina problemas en la práctica clínica a la hora de valorar su significado.

La nocardiosis está causada por distintas especies del género *Nocardia*, perteneciente al orden *Actinomycetales*. Puede ocasionar una enfermedad pulmonar, cutánea o sistémica con afectación del sistema nervioso central, pero también puede colonizar las vías aéreas de forma asintomática^{4,6}. Aunque puede afectar a personas sanas, el riesgo es mayor en pacientes con alteración de la inmunidad celular, tales como neoplasias⁷, inmunodeficiencias congénitas o adquiridas⁸, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana^{9,10} y tratamientos con corticoides o inmunodepresores, así como en pacientes con diversas enfermedades pulmonares previas, como bronquiectasias¹¹, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, fibrosis pulmonar, micobacteriosis, tuberculosis, enfermedad granulomatosa crónica y proteinosis alveolar.

Correspondencia: Dra. M.I. Barrio.
Sección de Neumología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz.
P.º de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.
Correo electrónico: mbarrio.hulp@salud.madrid.org

Recibido: 19-3-2007; aceptado para su publicación: 24-4-2007.



Fig. 1. *Nocardia asteroides*.

El objetivo de este trabajo es analizar las características clínicas y la evolución de los pacientes con FQ en cuyas secreciones respiratorias se aisló *Nocardia* spp.

Observaciones clínicas

Hasta diciembre de 2006 se recogieron los aislamientos de *Nocardia* spp. obtenidos en los pacientes con FQ de todas las unidades de FQ, tanto de adultos como pediátricas, de la Comunidad de Madrid (Hospital Universitario La Paz, Hospital Ramón y Cajal, Hospital Universitario de la Princesa, Hospital 12 de Octubre, Hospital Gregorio Marañón y Hospital Niño Jesús).

Variables clínicas

Se evaluaron los parámetros siguientes: edad, sexo, manifestaciones clínicas, analítica, función pulmonar, colonizaciones previas, patrón de afectación radiológica, tratamiento de base, actitud terapéutica y evolución. Respecto a los parámetros clínicos, se recogió la presencia de tos, disnea, fiebre, dolor torácico, cefalea, pérdida de peso o lesiones cutáneas. Se consideró la afectación digestiva (presencia de insuficiencia pancreática) y hepática, y diabetes. Se recogieron otros posibles factores de riesgo que pudieran favorecer la presencia de *Nocardia*. También se registraron los valores de capacidad vital forzada y volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresados como porcentaje de referencia con respecto a los valores teóricos de la European Respiratory Society¹².

Evaluación microbiológica

Las muestras procesadas correspondieron a esputo espontáneo y, en los casos en que se realizó fibrobroncoscopia, aspirado bronquial. Siempre se realizó tinción de Gram, ya que puede demostrar la presencia de bacilos grampositivos ramificados parcialmente y ácido-alcohol resistentes, indicativos de *Nocardia* spp. El cultivo se realizó de forma convencional en medios de cultivo habituales para bacterias (agar sangre o agar chocolate) y en medios selectivos como agar BCYE- α y agar Thayer-Martin modificado para evitar el sobrecrecimiento de otros patógenos. En algunos casos se recurrió a técnicas de biología molecular para lograr la identificación de las especies (fig. 1).

Se consideró infección cuando el aislamiento del microorganismo se asoció con la presencia de manifestaciones clínicoradiológicas, y colonización si no se asociaba a estas mani-

festaciones. Se consideró esporádica si se detectó de forma ocasional en uno o 2 cultivos en un período de 6 meses, y crónica si se aisló en 3 o más ocasiones en un período de 6 meses^{13,14}.

De los 387 pacientes controlados en las distintas unidades de FQ, se aisló *Nocardia* spp. en el esputo de 9 pacientes (2,3%), 8 mujeres y un varón, con una edad media \pm desviación estándar de 17 ± 7 años. Las especies aisladas fueron 3 *Nocardia* spp., 2 *N. asteroides*, una *N. farcinica*, una *N. asiatica*, una *N. elegans* y una *N. transvalensis*.

Seis de los 9 pacientes en los que se aisló *Nocardia* spp. presentaron manifestaciones clínicas (67%). En 3 pacientes la clínica de reagudización fue más intensa, ya que cursaron con fiebre, tos, disnea, dolor torácico y/o hemoptisis, y los otros 3 sujetos sólo presentaron un ligero aumento de la tos. En los 3 pacientes restantes, el aislamiento de *Nocardia* spp. fue un hallazgo casual dentro de los controles habituales.

En el momento del aislamiento todos tenían participación digestiva y ninguno presentaba diabetes. Las colonizaciones crónicas asociadas en el momento del aislamiento de *Nocardia* fueron *P. aeruginosa* en 7, *S. aureus* en 5, *Haemophilus influenzae* en 3, *Stenotrophomonas maltophilia* en 2, *Achromobacter xylosoxidans* en uno, *Aspergillus fumigatus* en 2 y *Candida albicans* en uno. La función pulmonar media en los pacientes con aislamiento fue: capacidad vital forzada del $72 \pm 20\%$ y volumen espiratorio forzado en el primer segundo del $78 \pm 20\%$. No hubo cambios analíticos ni radiológicos de interés.

Las características clínicas y la evolución de todos los pacientes se recogen en la tabla I. Como factores de riesgo, en el momento del aislamiento de *Nocardia* spp. 3 pacientes estaban diagnosticados de aspergilosis broncopulmonar alérgica y recibían corticoides orales. Un paciente recibía antibióticos orales frente a *S. aureus* de forma continua, 6 estaban en tratamiento con corticoides inhalados y 8 con antibiótico inhalado diario (tabla II).

Respecto al tratamiento, en 6 pacientes se utilizó cotrimoxazol a dosis de 10-15 mg/kg (máximo 160 mg cada 8 h). En 3 se empleó minociclina a dosis de 100 mg cada 12 h. Dos pacientes recibieron tratamiento intravenoso (imipenem-amikacina y meropenem-tobramicina, respectivamente) y 2 no recibieron tratamiento alguno.

El cultivo fue positivo en una primera y única ocasión en 6 pacientes, mientras que en los 3 restantes se aisló *Nocardia* de forma repetida. Después de un tiempo medio de seguimiento de 48 ± 33 meses la evolución clínica fue buena en todos los pacientes.

Discusión

En los últimos años se ha conseguido una mayor supervivencia de los pacientes con FQ gracias a la aparición de diversos arsenales terapéuticos, sobre todo los relacionados con el control de la infección respiratoria. Aunque *P. aeruginosa* y *S. aureus* son los patógenos más importantes relacionados con la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, hay otros cuya significación e incidencia se desconocían hasta ahora³.

El hallazgo de un microorganismo en el esputo no siempre implica que sea patógeno, sino que puede tratarse de una simple colonización de la vía aérea sin que conlleve una destrucción del tejido pulmonar o signos o síntomas de infección, por lo que con frecuencia nos enfrentamos al aislamiento de diversos patógenos cuya significación e importancia patológica plantean problemas de actitud terapéutica. Además, es frecuente que

TABLA I
Características de los pacientes con fibrosis quística y aislamiento de *Nocardia* en esputo

Caso	Sexo	Edad (años)	Colonización crónica previa	Síntomas	FVC (%)	FEV ₁ (%)	Especie (n.º de aislamientos)	Tratamiento	Tiempo de seguimiento (meses)
1	M	14	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Fiebre, disnea, dolor torácico y hemoptisis	83	76	<i>N. asiatica</i> (1)	Cotrimoxazol, 10 días Imipenem/amikacina, 14 días Minociclina	18
2	M	18	<i>S. aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>P. aeruginosa</i>	Tos	65	70	<i>N. asteroides</i> (1)	Cotrimoxazol, 6 meses Minociclina, 6 meses	36
3	V	12	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>	Asintomático	62	69	<i>Nocardia</i> spp. (1)	Sin tratamiento	27
4	M	11	<i>P. aeruginosa</i> , <i>H. influenzae</i>	Asintomática	99	100	<i>Nocardia</i> spp. (1)	Cotrimoxazol, 6 meses	116
5	M	19	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>	Tos, disnea y fiebre	76	104	<i>N. asteroides</i> (múltiples)	Cotrimoxazol, 6 meses Minociclina, 1 mes	48
6	M	10	<i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>Candida</i> , <i>A. fumigatus</i>	Asintomática	64	89	<i>Nocardia</i> spp. (1)	Sin tratamiento	84
7	M	26	<i>P. aeruginosa</i>	Tos	51	61	<i>N. elegans</i> (múltiples)	Meropenem/ tobramicina, 14 días Cotrimoxazol	17
8	M	28	<i>P. aeruginosa</i>	Tos, disnea, fiebre y hemoptisis	47	40	<i>N. farcinica</i> (1)	Cotrimoxazol, 6 meses	28
9	M	12	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>A. xylosoxidans</i>	Tos	105	91	<i>N. transvalensis</i> (2)	Cotrimoxazol, 14 días	5

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; M: mujer; V: varón.

nos encontremos con diversos microorganismos de forma simultánea, circunstancia en la que resulta difícil saber cuál de ellos es el responsable de la agudización del proceso.

Los microorganismos del género *Nocardia* son bacilos grampositivos, ramificados y parcialmente ácido-alcohol resistentes. En la actualidad hay descritas numerosas especies, con reclasificaciones constantes gracias a la utilización de técnicas de biología molecular. Las especies más frecuentemente implicadas en la patología respiratoria humana son las que hasta hace unos años formaban parte del complejo *Nocardia asteroides complex* y que hoy día se han subdividido en diferentes especies: *N. farcinica*, *N. nova*, *N. abcessus*, *N. asteroides sensu stricto*, etc. En concreto, 2 de las especies aisladas en 2 de nuestros pacientes se han descrito recientemente: *N. asiatica* (2004) y *N. elegans* (2005).

La nocardiosis se ha descrito clásicamente en pacientes inmunodeprimidos. Las enfermedades pulmonares en las que está alterada la defensa local de la vías aéreas son un factor de riesgo conocido para desarrollar nocardiosis. En bronquiectasias y en FQ se han descrito, sin embargo, de forma esporádica.

Recientemente Ferrer et al¹¹ han publicado un estudio de 40 pacientes en los que se aislaron microorganismos pertenecientes al complejo *N. asteroides*. La enfermedad de base asociada con más frecuencia fue la bronquiectasia (80%), asociada o no a la FQ. De los 12 pacientes con FQ, 11 se consideraron colonizados y uno infectado.

Las publicaciones sobre nocardiosis en pacientes con FQ son anecdóticas^{11,15-17} y las revisiones sobre las in-

TABLA II
Posibles factores de riesgo de los pacientes y evolución clínica

Casos	Corticoides		Antibióticos		Intravenosos
	Orales	Inhalados	Inhalados (ciclos/año)	Orales (ciclos/año)	
1	No	No	Sí	3	1
2	No	Sí	Sí	6	No
3	No	Sí	No	Continuos	No
4	Sí (ABPA)	No	Sí	6	1
5	Sí (ABPA)	Sí	Sí	4	2
6	Sí (ABPA)	Sí	Sí	3	No
7	No	Sí	Sí	3	No
8	No	Sí	Sí	3	1
9	No	No	Sí	3	No

ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica.

fecciones en pacientes con FQ prácticamente no hacen referencia a ella³. En pacientes pediátricos las publicaciones son también muy escasas¹⁶⁻¹⁸.

En nuestra serie de 9 pacientes, el 56% era de edad pediátrica y predominaron las mujeres, al contrario de lo descrito en la literatura médica. Curiosamente, en los 2 pacientes a quienes se realizó fibrobroncoscopia —por fiebre persistente en un caso y por la aparición de una nueva condensación que posteriormente resultó ser consecuencia de un nuevo brote de aspergilosis pulmonar alérgica— los cultivos fueron negativos.

El tratamiento de elección recomendado es el cotrimoxazol^{4,19} y la minociclina^{20,21}. Las asociaciones de imipenem-amikacina¹¹ y cotrimoxazol-amikacina¹⁰ se han mostrado asimismo útiles en estas infecciones, aun-

que habrá que adaptar el tratamiento a la sensibilidad de la especie. Se recomienda que el tratamiento de las infecciones pulmonares dure entre 6 y 12 meses. En el caso de la FQ la duración no está bien definida; posiblemente ante una afectación clínica importante podría ser la misma, pero cuando hay escasos síntomas podría tratarse durante 2-3 semanas, como se hace con las reagudizaciones por otros microorganismos, y si se trata de un hallazgo casual, controlarlo clínica y bacteriológicamente con una actitud expectante.

La evolución es siempre buena, tanto en los casos comunicados hasta ahora como en los pacientes de nuestra serie.

En conclusión, el hallazgo de *Nocardia* spp. en el esputo de pacientes con FQ es poco habitual y no siempre implica una infección activa, sino que puede significar colonización, como sucede con otros patógenos. La necesidad de tratamiento se valorará individualmente en función de los factores de riesgo y la situación clínica. El tratamiento de elección es el cotrimoxazol. Pueden emplearse la minociclina y la asociación de imipenem y amikacina en infecciones más graves. Su hallazgo no tiene por qué implicar una evolución desfavorable.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud a la Dras. García Perea y M. de Pablos, del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario La Paz, por la aportación de imágenes y metodología microbiológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TX, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073-80.
2. Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2004;3:67-91.
3. Hoiby N, Pressier T. Emerging pathogens in cystic fibrosis. *Eur Respir Monogr*. 2006;35:66-78.
4. Corti M, Villafañi Fiotti M. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis*. 2003;7:243-50.
5. Pintado V, Gómez-Mampaso E, Fortún J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with *Nocardia* species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978-2001. *Infection*. 2002;30:338-40.
6. Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary infection with *Nocardia* species: a report of 10 cases and review. *Eur Respir J*. 1997;10:1542-6.
7. Torres HA, Reddy BH, Raad JJ, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81:388-97.
8. Roberts SA, Franklin JC, Mijch A. *Nocardia* infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital Melbourne, Australia, 1989-1998. *Clin Infect Dis*. 2000;31:968-72.
9. Santos J, Palacios R, Rivero A, García-Ordóñez MA, Aliaga L, Muniain MA, et al. Nocardiosis in HIV infection. *Rev Clin Esp*. 2002;202:375-8.
10. Biscione F, Cecchini D, Ambrosioni J, Bianchi M, Corti M, Benetucci J. Nocardiosis en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:419-23.
11. Ferrer A, Llorenç V, Codina G, De Gracia-Roldán J. Nocardiosis y bronquiectasias. ¿Una asociación frecuente? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:62-6.
12. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:5-40.
13. Maiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:316-24.
14. Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-25.
15. Lumb R, Greville H, Martin J, Sangster N, Colmes M. *Nocardia asteroides* isolated from three patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:230-3.
16. Yagupsky P, Asher T. Pathological cases of the month. *Nocardia asteroides* infection in cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148:209-10.
17. Kohn AS, Conrad DA. Recurrent fevers in a five-year-old boy with cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:478-9.
18. Law B, Marks MI. Pediatrics nocardiosis. *Pediatrics*. 1982;70:560-5.
19. Wallace RJ, Septimus EJ, Williams TV Jr. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Rev Infect Dis*. 1982;4:315-25.
20. Petersen EA, Nash ML, Mammana RB, Copeland JG. Minocycline treatment of pulmonary nocardiosis. *JAMA*. 1983;250:930-2.
21. Lewis KE, Ebdon P, Wooster SL, Rees J, Harrison GA. Multi-system infection with *Nocardia farcinica* – therapy with linezolid and minocycline. *J Infect*. 2003;46:199-202.