

Nocardiosis diseminada en una paciente VIH negativa. A propósito de un caso de difícil tratamiento

Disseminated nocardiosis in a HIV-negative patient. A difficult to treat case

Heider Bautista (1), Jairo Lizarazo (2)

RESUMEN

La nocardiosis diseminada es una enfermedad grave, especialmente cuando hay afectación del sistema nervioso central. Se presenta el caso de una mujer adulta, VIH negativa, que presentó nocardiosis diseminada con afectación pulmonar, muscular, articular, encefálica y ocular. *Nocardia* spp. fue cultivada a partir de biopsia de masa pulmonar. El manejo fue difícil debido a la falta de respuesta al tratamiento antibiótico tradicional con trimetoprim-sulfametoxazol, amikacina, ceftriaxona y meropenem. Finalmente, mejoró con el tratamiento conjugado de linezolid, claritromicina y moxifloxacino durante varios meses. Se discuten aspectos relacionados con el tratamiento de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE: endoftalmitis por nocardia, nocardia, *Nocardia* asteroides, nocardiosis, nocardiosis cerebral, nocardiosis pulmonar (DECS).

SUMMARY

Disseminated nocardiosis is a severe illness, specially when the central nervous system is affected. We present a case report of pulmonary, muscular, articular, CNS and ocular nocardiosis in a HIV-negative female. *Nocardia* spp. was cultivated from lung mass.

The patient management was difficult due to a poor response to the treatment with traditional antibiotics such as trimethoprim/sulfamethoxazole, amikacin, ceftriaxone and meropenem. Finally, the patient have been improved with the conjugated treatment of linezolid, clarithromycin and moxifloxacin during several months. Aspects of the treatment have been discussed.

KEY WORDS. Cerebral nocardiosis, nocardia, *Nocardia* asteroides, nocardia infection, nocardiosis, pulmonary nocardiosis (MeSH).

INTRODUCCIÓN

La nocardiosis es una infección causada por *Nocardia* spp., bacteria Gram positiva, filamentosa, aerobia, del orden de los *Actinomycetales*, ubicada en el ambiente y que habita en el suelo, en la materia orgánica y en el agua. En forma esporádica puede causar infección en el humano, especialmente en pacientes con alteración de la inmunidad celular. La infección se adquiere por inhalación y por ello la forma pulmonar es la más frecuente, la cual puede ser localizada o diseminarse a otros órganos como el cerebro y la piel (1).

Las formas diseminadas con afectación del sistema nervioso central (SNC) son poco frecuentes en pacientes inmunocompetentes (2). La endoftalmitis por *Nocardia* spp. es una rara forma de presentación clínica (3).

Presentamos el caso de una mujer, sin condición predisponente conocida, que presentó una nocardiosis diseminada con afectación pulmonar, muscular, articular, encefálica y ocular, de difícil tratamiento.

Presentación del caso

Se trata de una mujer de 48 años de edad, ama de casa, procedente del área rural de Arauquita (Arauca), VIH

(1) Médico general, Universidad de Pamplona, Norte de Santander, Colombia.

(2) Médico neurólogo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Erasmo Meoz, Cúcuta, Colombia.

negativa, sin antecedentes patológicos de importancia, que consultó inicialmente al Hospital Erasmo Meoz de Cúcuta por tos, expectoración de color marrón y pérdida de peso con dos semanas de evolución. Entre el 13 de marzo y el 23 de diciembre de 2011 estuvo hospitalizada en cuatro oportunidades, en la primera por un proceso infeccioso neumónico, en la segunda por persistencia de la infección pulmonar, presencia de abscesos de tejidos blandos y artritis séptica de cadera derecha; en esta hospitalización se diagnosticó la nocardiosis diseminada debido al aislamiento de *Nocardia spp.* del cultivo de masa

pulmonar. En la tercera hospitalización se encontró afectación encefálica además de pulmonar y requirió una cuarta hospitalización por persistencia de la infección del sistema nervioso central y por la diseminación al ojo izquierdo. En la Tabla 1 se detallan las principales manifestaciones clínicas, los hallazgos de los exámenes paraclínicos y la terapia utilizada. Las imágenes diagnósticas de las lesiones pulmonares y encefálicas se presentan en las Figuras 1, 2 y 3. La paciente finalmente mejoró de su cuadro clínico y quedó como secuela la pérdida de la visión por el ojo izquierdo.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, resultados de exámenes paraclínicos y tratamiento de una paciente inmunocompetente con nocardiosis diseminada

Fecha	Clínica	Hallazgos paraclínicos	Tratamiento
13-03-11	Hospitalización por tos, expectoración y pérdida de peso.	RX tórax: consolidación pulmonar lóbulo superior derecho. Hemograma: leucocitosis, neutrofilia, anemia y PCR elevada. 4 BK de esputo negativo. TAC tórax simple: confirma hallazgos radiográficos.	Ampicilina/sulbactam 3 g c/6 h iv 10 días Ciprofloxacina 400 mg c/12 h iv 6 días.
20-04-11	Egreso por mejoría.		
30-04-11	Fibrobroncoscopia y lavado broncoalveolar ambulatorios.	Pulmón derecho sin lesiones endobronquiales, se hizo lavado bronquial del segmento posterior del lóbulo superior. Pulmón izquierdo normal.	
3-05-11	En consulta externa ordenan hospitalización por presentar picos febriles y dolor inguinal derecho.	RX tórax (5-05-11): condensación neumónica apical derecha. Ecografía tejidos blandos inguinal bilateral (7-05-11): imagen líquida en región inguinal derecha con parte densa tipo colección, pared gruesa de 62 x 41 x 31 mm, sospecha de absceso. Región inguinal izquierda: normal.	Piperacilina + tazobactam 4,5 g c/8 h iv y clindamicina 600 mg c/6 h iv 15 días.
5-05-11	Toracostomía/pleurectomía/lobectomía.	Se reseca masa de aspecto tumoral que comprende segmentos apical y anterior del lóbulo superior del pulmón derecho con infiltración de la pared del tórax, se procede a realizar toracostomía cerrada, drena 500 cc y se toman muestras para cultivos.	
9-05-11		Cultivo de masa pulmonar: <i>Nocardia spp.</i> BAAR negativo. Biopsia (10-05-11): fragmentos de pleura con cambios de inflamación aguda y crónica. No se ven granulomas ni microorganismos. PAS y ZN negativas.	
17-05-11	Persisten picos febriles, taquicardia y limitación para la marcha.	Ecografía tejido blandos inguinal (16-05-11): absceso dentro del músculo psoas iliaco derecho de 15 x 4 x 5 mm que se extiende hasta el tercio proximal del muslo. Cuadro hemático: anemia (8,3 g/dL), leucocitosis (42.500/mm ³) y trombocitosis (486.000/mm ³). TAC abdomen (19-05-11): múltiples abscesos de 2 a 3 cc de diámetro en el músculo psoas iliaco derecho y en el glúteo máximo derecho. Derrame pleural bilateral.	

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, resultados de exámenes paraclínicos y tratamiento de una paciente inmunocompetente con nocardiosis diseminada

Fecha	Clínica	Hallazgos paraclínicos	Tratamiento
20-05-11	Taquipnea, posteriormente falla ventilatoria, hipotensión y persistencia de fiebre. Se traslada a UCI.	Cultivo secreción bronquial: <i>Candida albicans</i> . Hemocultivo: negativo. Artrotomía de cadera derecha para drenaje del absceso.	Imipenem, cilastatina, vancomicina, piperacilina + tazobactam, TMP/SMX.
1-06-11	Traslado a hospitalización de medicina interna, se completó tratamiento antibiótico.		TMP/SMX vía oral durante 20 días.
10-06-11	Egreso por mejoría.		
1-07-11	Ingresa a urgencias por presentar convulsiones tónico-clónicas generalizadas con pérdida del conocimiento y vómito.	VIH y VDRL: no reactivos. (5-07-11) TAC cráneo simple: lesiones hipercaptantes frontales izquierdas con edema perilesional. (11-07-11) TAC tórax: lesión de pared gruesa captante del medio, de contenido líquido, en el lóbulo inferior derecho, de 5 x 4 x 4 cm rodeada de infiltrado alveolar neumónico. Derrame pleural derecho escaso. Foco alveolar neumónico en el lóbulo superior derecho (Figura 1).	TMP/SMX 3 amp x 80/400 mg iv c/8 h + amikacina 750 mg iv c/24 h + ceftriaxona 2 g iv c/12 h por 34 días.
14-07-11	Lobectomía segmentaria, pleurectomía parietal, ligadura vaso torácico, resección de lesión pulmonar, toracostomía cerrada.	Hallazgos quirúrgicos: pleura engrosada y lesión cavitada abscedada en lóbulo inferior pulmonar derecho. Microbiológico de cápsula de lesión pulmonar: negativo para BAAR, gram negativo, KOH negativo, cultivo negativo para gérmenes comunes. Biopsia demuestra severo infiltrado polimorfonuclear neutrófilo, linfoplasmocitario, con histiocitos, neovascularización, vasocongestión, focos de hemorragia reciente y extensa fibrosis. No hay granulomas ni microorganismos. ZN negativa. Dx: tejido fibroconectivo con inflamación crónica activa y fibrosis.	
10-08-11		Egreso por mejoría.	TMS-SMX 160/800 mg 1,5 tabletas vo cada 8 horas.
2-09-11	Reingresa al servicio de urgencias con cuadro de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, precedidas de cefalea intensa y confusión mental.	RNM cerebro: múltiples lesiones focales supra- e infratentoriales rodeadas por edema, de localización frontal anterior izquierda (varias), frontal anterolateral derecha, parietotemporal derecha, frontoparietal alta izquierda, occipitales posteriores, hemisferio cerebeloso derecho; tienen focos hiperintensos en T1, en T2 son hipointensas y en FLAIR hiperintensos centralmente con halo hipointenso. Hipointensas en DWI (Figura 2).	Linezolid x 600 mg 1 ampolla iv cada 12 h + claritromicina 500 mg iv cada 12 h. (27-09-11) Se adiciona moxifloxacino x 400 mg 1 ampolla iv cada 24 h.
28-09-11		TAC cerebral simple y contrastado, persistentes las lesiones hipercaptantes cerebrales. Dilatación ventricular supratentorial sin edema transependimario.	
2-12-11	Dolor, enrojecimiento y pérdida de la agudeza visual en el ojo izquierdo.	Valorado por oftalmología, que diagnostica panuveítis por nocardia.	Prednisona gotas oftálmicas. Recibió inezolid 101 días, claritromicina 101 días y moxifloxacino 86 días

Tabla 1. Manifestaciones clínicas, resultados de exámenes paraclínicos y tratamiento de una paciente inmunocompetente con nocardiosis diseminada

Fecha	Clínica	Hallazgos paraclínicos	Tratamiento
23-12-11		Egreso por mejoría.	Tratamiento ambulatorio: Linezolid x 600 mg 1 tableta vo cada 12 h + claritromicina x 500 mg 1 tableta vo cada 12 h + moxifloxacino x 400 mg 1 comprimido vo cada 24 h.
7-03-12	No hay nuevos síntomas. Ambulatoria	TAC de cráneo simple contrastado: disminución del edema perilesional.	Linezolid x 600 mg 1 tableta vo cada 12 h + claritromicina x 500 mg 1 tableta vo cada 12 h + moxifloxacino x 400 mg 1 comprimido vo cada 24 h.
25-07-12	Control ambulatorio. Pérdida visual por el ojo izquierdo invariable.	TAC de cráneo simple y contrastado: desaparición del edema perilesión. Persistencia de la hipercaptación del medio de contraste de las lesiones encefálicas (Figura 3, evolución de las lesiones cerebrales en la TAC de cráneo).	Se suspenden antibióticos. Se disminuye la dosis de los anticonvulsivantes en forma progresiva hasta suspender. Recibió linezolid, claritromicina y moxifloxacino 214 días en forma ambulatoria.

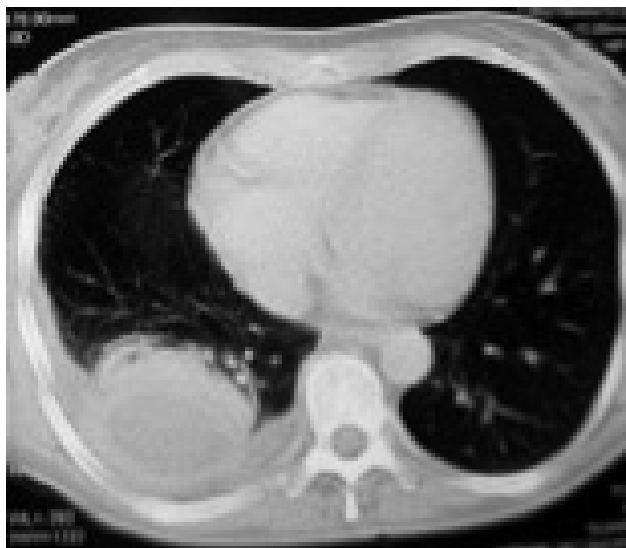


Figura 1. TAC de tórax: Lesión de pared gruesa y contenido líquido de localización basal y posterior del pulmón derecho debida a nocardiosis. Derrame pleural asociado.

DISCUSIÓN

El género *Nocardia* lo forman bacterias Gram positivas que actualmente son clasificadas con base en sus características genotípicas y fenotípicas; como resultado, se reco-

nocen más de noventa especies de *Nocardia*, de las cuales unas treinta se consideran de importancia médica (4). Estas bacterias son aerobias estrictas, catalasa positivo, algunas son ácido-rápidas y forman filamentos ramificados, los cuales con la edad se fragmentan en elementos cocoides o en forma de bacilos pleomórficos. La morfología de las colonias y el grado de ramificación o de fragmentación es muy variable entre los aislamientos clínicos y se relaciona con la composición del medio de cultivo empleado, la temperatura de incubación y otras condiciones del cultivo. Las colonias con abundante crecimiento filamentosos tienen una apariencia de bola de algodón en el agar sangre; los filamentos aéreos distinguen al género *Nocardia* de las bacterias Gram positivas nocardiformes (*Rhodococcus*, *Gordona*, *Tsikamurella*, *Actinomadura* y *Corynebacterium*) y de las micobacterias. Las bacterias del género *Nocardia* crecen en un amplio rango de temperatura en la mayoría de los medios usados para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias tales como el agar sangre, el agar glucosado de Sabouraud, el agar infusión cerebro-corazón o el agar de Lowenstein-Jensen. La adición de CO₂ promueve un crecimiento más rápido. Las colonias cultivadas en medios sólidos pueden ser lisas y cremosas o rugosas con una superficie aterciopelada, debido a la presencia de los filamentos aéreos (5).

Nocardia spp. es común en el ambiente en todas las latitudes y se encuentra, especialmente, en el suelo, agua fresca, agua de mar y en hábitats de materia orgánica, donde se cree que mantiene una existencia saprofítica. También puede estar presente en ambientes domésticos, suelos de

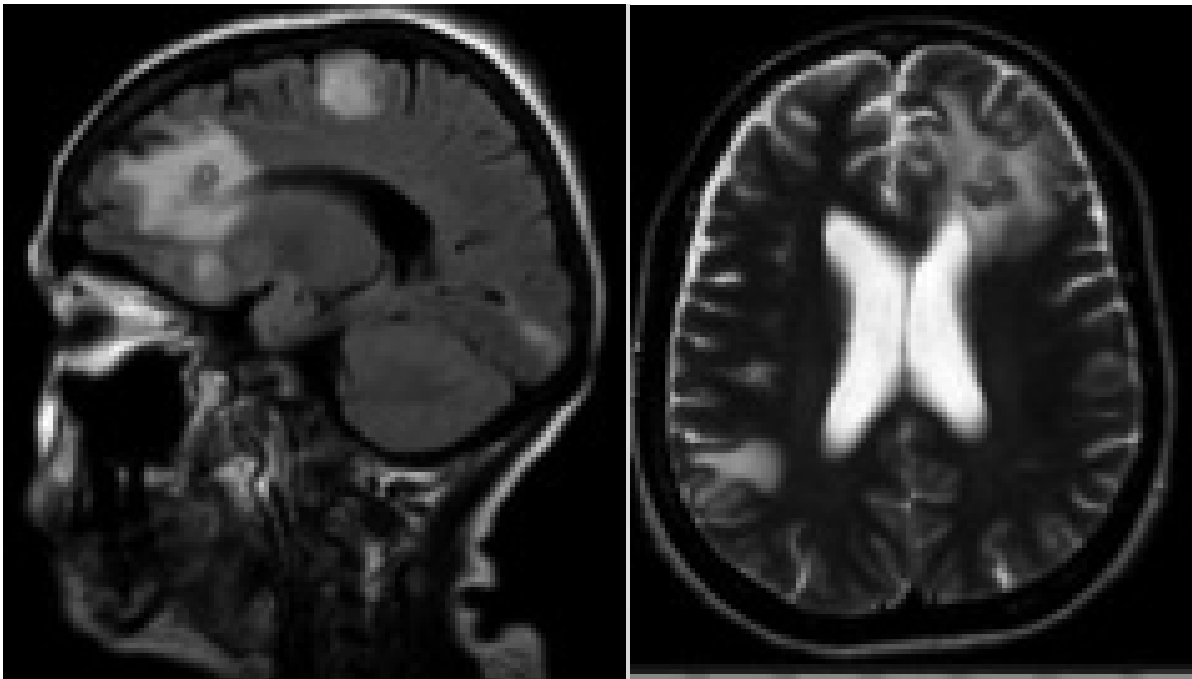


Figura 2. RM de cerebro simple: (a) FLAIR, corte sagital: lesiones nodulares con cápsula hipointensa frontales izquierdas con edema perilesional; existe edema cerebral frontoparietal y occipital izquierdos, asociadas a otras lesiones no registradas en la imagen. (b) T2, corte axial. Múltiples lesiones nodulares frontales izquierdas con cápsula hipointensa y edema perilesional, hace leve efecto de masa sobre el ventrículo lateral del mismo lado; edema parietal posterior derecho asociado a otra lesión no demostrada en la imagen.

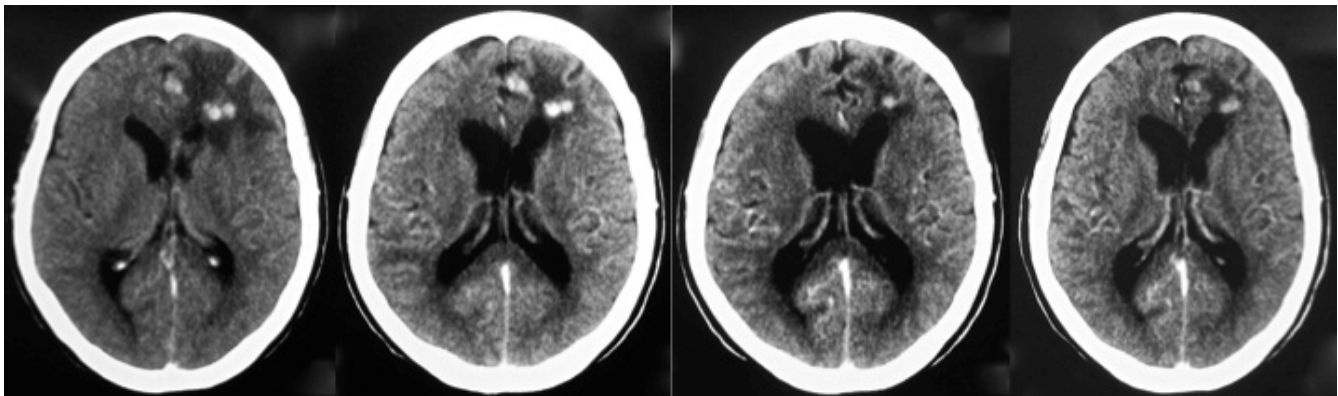


Figura 3. TAC de cráneo contrastado (4 estudios diferentes tomados en el transcurso de 8 meses). Se evidencia captación del medio de contraste de las lesiones cerebrales frontales izquierdas, aunque en menor intensidad en las dos últimas imágenes. Nótese la disminución progresiva del edema cerebral perilesional durante los 8 meses.

jardines, arenas de playas y en piscinas. Rara vez se puede encontrar como colonizadora transitoria de la piel y el tracto respiratorio superior (6).

La patogenia de la nocardiosis está relacionada con factores predisponentes del hospedero, la alteración en la inmunidad celular, la presencia de enfermedades pul-

monares crónicas como la sarcoidosis, la tuberculosis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias (en general cualquier enfermedad que altere los mecanismo de defensa locales del pulmón) o de neoplasias hematolinfoides, en pacientes trasplantados y con uso crónico de terapia con corticosteroides u otros

medicamentos inmunosupresores; asimismo, se relaciona con los factores de virulencia bacterianos como lo son la resistencia a la fagocitosis al inhibir la fusión del fagosomal-lisoma y la capacidad de disminuir la actividad lisosomal de los macrófagos, además de tolerar los mecanismo de destrucción oxidativos de los fagocitos (5). La producción de catalasa y de superóxido dismutasa la hacen resistente a la oxidación por los neutrófilos (7). Pacientes aparentemente inmunocompetentes pueden tener defectos puntuales en la inmunidad innata que los predispongan a la nocardiosis (8).

La nocardiosis es una infección bacteriana poco frecuente. *Nocardia spp.* tiene la habilidad de causar enfermedad supurativa localizada o sistémica en humanos y en animales. Esta enfermedad se puede considerar como una infección oportunista, con presentación diseminada en pacientes oncológicos y en trasplantados. La mayoría de los pacientes con nocardiosis están inmunocomprometidos, especialmente presentan alteraciones en la inmunidad celular (6). En una revisión de 1.050 casos, el 64% de los pacientes tenían alteración de la inmunidad. Las causas más comunes de la inmunosupresión fueron la terapia con glucocorticoides, enfermedad maligna, trasplante de órganos sólidos y de células madres hematopoyéticas y la infección por el VIH (9). La frecuencia de nocardiosis en pacientes VIH positivos es baja, se han reportado prevalancias entre el 0,8 y el 1,8% (10). En nuestra paciente no hubo historia de infecciones recurrentes que sugirieran deficiencia en la inmunidad innata, tampoco se documentó una neumopatía crónica previa o una coinfección pulmonar.

La infección pulmonar por *Nocardia* es poco frecuente pero grave, especialmente en el paciente inmunosuprimido. Se puede confundir con otras enfermedades supurativas del pulmón y con enfermedades malignas. La enfermedad pulmonar es la forma de presentación clínica más común de la nocardiosis y representa el 40% de los casos. De estos, aproximadamente en 90% es causada por miembros del complejo *Nocardia asteroides*. Se presenta como una neumonía aguda, frecuentemente necrotizante y asociada con cavitación, como observamos en nuestra paciente (9). Otras presentaciones clínicas incluyen nódulos pulmonares indolentes de agrandamiento progresivo o neumonía asociada con empiema. Los pacientes pueden presentar fiebre, escalofríos, tos productiva, suduración profusa, pérdida de peso, anorexia, disnea y hemoptisis. Estos síntomas son también frecuentes en las infecciones por micobacterias y por *Actynomices*. El patrón radiológico incluye nódulos, infiltrados neumónicos reticulonodulares o difusos, abscesos simples o múltiples y áreas de consolidación con o sin cavitación (Figura 1). Frecuentemente, hay diseminación hematogéna especialmente al SNC (33% de los casos), como la presentada en nuestra paciente (Figuras 2 y 3). Por ello, todo paciente con nocardiosis debería tener imágenes del

SNC para investigar siembras en ese lugar. En estos casos, los pacientes presentan signos de sepsis, hipertensión intracraneana o hallazgos focales neurológicos, como en nuestro caso, que consultó por convulsiones (9). En Colombia se han informado casos de nocardiosis del SNC en sus diferentes formas de presentación clínica (11-14).

Los hallazgos de las imágenes cerebrales dependen del estado del proceso infeccioso, el cual puede variar desde la cerebritis hasta la franca formación de absceso. En el estado de absceso, los restos necróticos se acumulan en el centro, mientras se forma a su alrededor una cápsula de colágeno. Estos restos necróticos contienen material proteináceo, el cual tiene una señal de intensidad más alta que la del LCR en las imágenes ponderadas en T1 y en las de inversión-recuperación de la resonancia magnética, rodeadas de un edema cerebral de grado moderado. En las imágenes de T1 la cápsula del absceso resalta sobre el centro necrótico y el edema perilesional como un anillo iso-intenso o ligeramente hiperintenso. En las imágenes del T2 este anillo es consistentemente hipointenso. La cápsula es hiperintensa ya sea debido a hemorragia cerebral, a la metahemoglobina paramagnética que causa aumento de la señal en las imágenes en T1, o por la presencia de abundantes radicales libres dentro de los macrófagos de la cápsula del absceso. La actividad de los macrófagos es más alta en la cerebritis tardía y en la fase inicial del absceso, tiempo durante el cual la cápsula se muestra marcadamente hipointensa en las imágenes de T2 (Figura 2) (15). En las imágenes de T2 se pueden ver múltiples anillos concéntricos en los abscesos, hallazgo que pudiera ser específico de la nocardiosis encefálica. Estos anillos pueden ser debidos a la organización de las bridas necróticas y a la fagocitosis por parte de los macrófagos en la cápsula (16). Los abscesos presentan realce anular con el medio de contraste, el cual puede persistir hasta por ocho meses después del tratamiento y que no se debe interpretar como falla terapéutica, como observamos en nuestro caso (Figura 3). Son signos confiables de buena respuesta la disminución de tamaño del centro necrótico y de la hipointensidad capsular en las imágenes de T2 (15).

Nocardia spp. puede afectar al ojo y causar queratitis, escleritis, conjuntivitis, canaliculitis, dacriocistitis, celulitis orbitaria y endoftalmitis. La queratitis es la forma de infección más común y se ha reportado luego de trauma accidental o quirúrgico, incluyendo el producido durante cirugía refractiva. Los aislamientos de *Nocardia spp.* se han obtenido tanto de endoftalmitis exógena como endógena. Nuestra paciente tuvo una panuveítis de origen endógeno (3).

Debido a que la nocardiosis es una enfermedad rara, su tratamiento no ha sido establecido en estudios clínicos controlados. Por ello, la droga o drogas de elección, la vía de administración y la duración del tratamiento se basan en recomendaciones provenientes de resultados de investiga-

ción básica, de modelos animales y de opinión de expertos. Usualmente, como en nuestro caso, el tratamiento se inicia en forma empírica, aun en sitios donde existe la posibilidad de tipificar el aislamiento y de evaluar su sensibilidad, esto es debido a la demora en obtener dichos resultados (17). Probablemente, en un próximo futuro la identificación de la especie se hará en menor tiempo gracias a los estudios de proteómica (18).

Las sulfonamidas trimetropin (TMP) y sulfametoxazol (SMX) han sido el tratamiento de elección de la nocardiosis durante más de 60 años. La monoterapia con sulfonamidas tiene una mortalidad y una tasa de recidivas significativas. Además, presentan efectos adversos frecuentes, como son las reacciones alérgicas cutáneas, la mielosupresión, la toxicidad renal y las náuseas (1). Hace unos años existió preocupación en Estados Unidos por la supuesta resistencia a estos medicamentos. En un estudio de diez años, realizado en dicho país, de 765 aislamientos de *Nocardia spp.* estudiados, el 61% fue resistente a sulfametoxazole y el 42% a trimetropín-sulfametoxazol (18). Sin embargo, una encuesta multicéntrica en este mismo país, en un análisis de susceptibilidad de 552 aislamientos de *Nocardia*, solamente encontró que 2% fueron resistentes a TMP-SMX o a solo SMX. Los autores atribuyeron la falsa alta resistencia a las sulfonamidas reportadas previamente a la dificultad en la interpretación de la concentración inhibitoria mínima (MIC) *in vitro* para TMP-SMX y SMX y a la falta de controles de calidad de *Nocardia* para estos agentes (19). También, es posible que la gran diferencia encontrada fuera debida a diferencias en la preparación de las muestras (20).

Un estudio más reciente, que tuvo en cuenta la rápida expansión taxonómica del género *Nocardia* y el número creciente de especies patógenas para el hombre, determinó en Estados Unidos que de 1.299 aislamientos solo 2% fue resistente a TMP-SMX, excepto para *Nocardia pseudobrasiliensis*, cuya resistencia fue del 31%, y cepas del complejo *N. transvalensis*, con una resistencia del 19% (21). La susceptibilidad para imipenem varió para *N. cyriacigeorgica* y para *N. farcinica*; de igual forma, la susceptibilidad para ceftriaxona varió para el complejo *N. nova*. Es de interés señalar que la resistencia a más de uno de los medicamentos más comúnmente usados (amikacina, ceftriaxona, TMP-SMX e imipenem) fue mayor para *N. pseudobrasiliensis* (100%), *N. transvalensis complex* (83%), *N. farcinica* (68%), *N. puris* (57%), *N. brasiliensis* (51%), *N. aobensis* (50%) y *N. amikacinitolerans* (43%) (21).

Otros antimicrobianos parecen promisorios en el tratamiento de la nocardiosis, como son nemonoxacina, linezolid y tigeciclina (22). La moxifloxacina ha demostrado eficacia en modelos animales de infección por *N. brasiliensis* (23). El linezolid es muy efectivo *in vitro*. De hecho, en un estudio el 100% de las cepas fueron sensibles a este antimicrobiano

(21). Existen reportes de buena respuesta clínica, especialmente en pacientes con compromiso del SNC. Tiene como efectos colaterales importantes la mielosupresión y el desarrollo de neuropatía (1). Actualmente no se considera tratamiento de primera línea. Su administración oral facilita el manejo ambulatorio en casos de difícil manejo como el nuestro, aunque tiene la limitante del alto costo. También son activos contra *Nocardia spp.*, dependiendo de la especie, betalactámicos como amoxicilina/ácido clavulánico, minociclina, macrólidos y otras quinolonas (6).

En general, el manejo de la nocardiosis incluye desbridamiento o drenaje quirúrgico junto con antibioticoterapia. En ausencia de estudios de sensibilidad, las formas diseminadas leves a moderadas son tratadas con TMP-SMX (6). Para las formas pulmonares graves, las diseminadas, las del SNC, y en pacientes inmunosuprimidos se recomienda el uso de dos medicamentos: TMP-SMX 15 mg/kg de peso/día IV repartida en dos-cuatro dosis + amikacina 7,5 mg/kg de peso IV cada doce horas. En la nocardiosis del SNC también se recomienda ceftriaxona 2 g IV cada doce horas, cefotaxima 2 g IV cada ocho horas, o imipenem 500 mg IV cada seis horas (6). En nuestro caso, hubo fracaso terapéutico con el uso de TMP-SMX, amikacina, ceftriaxona y meropenem, solo hubo mejoría con la combinación de linezolid, claritromicina y moxifloxacina, medicamentos no considerados de primera línea.

Es recomendable el uso intravenoso de los medicamentos durante por lo menos las dos primeras semanas. De acuerdo a la evolución se cambiará a vía oral. En los sitios donde se dispone de tipificación de los aislamientos y la sensibilidad de estos a los diferentes antimicrobianos, el tratamiento puede ser ajustado y la terapia se debe continuar con medicamentos orales.

La duración del tratamiento de la nocardiosis depende de la localización y extensión de la infección, además del estado inmunológico del paciente. Aunque la nocardiosis cutánea primaria puede ser tratada por uno a tres meses, los micetomas necesitarán una terapia mas prolongada. Las formas pulmonares y las diseminadas sin afectación del SNC se deberán tratar durante al menos seis meses. Para las infecciones del SNC la extensión del tratamiento deberá ser de por lo menos un año (6); de todas formas, la duración total del tratamiento va a depender también de la respuesta clínica y de las imágenes del SNC. En los pacientes infectados por el VIH y con bajos conteos de células CD4+, y en los trasplantados, la profilaxis secundaria con un antimicrobiano activo oral, como el TMP-SMX, deberá mantenerse hasta que mejore el estado inmunológico (1).

El tratamiento quirúrgico se hace necesario cuando existen colecciones, como en nuestro caso, que requirió drenaje de abscesos en pulmón y músculo, y de la artritis séptica.

También, son susceptibles de drenaje los abscesos cerebrales (2). Nuestro caso presentó lesiones nodulares encefálicas en las cuales no está indicada la cirugía. El tratamiento de los abscesos cerebrales va desde el manejo conservador con solo antimicrobianos, el drenaje por medio de cirugía estereotáxica, hasta la craneotomía con resección del absceso. El método escogido dependerá de cada caso y se tendrá en cuenta la localización y el tamaño de las lesiones, entre otras consideraciones. Una revisión reciente de 84 pacientes con nocardiosis del SNC concluyó que la mortalidad es más baja (7%) y hay menores recaídas (13%) cuando el esquema terapéutico incluye TMP-SMX y tiene una duración mayor de seis meses (2). De igual forma, tienen mejor resultado los pacientes con abscesos cerebrales que son sometidos a neurocirugía (2). Estos datos contrastan con cifras de mortalidad del 31% de finales del siglo pasado (24).

Finalmente, el tratamiento de la nocardiosis diseminada continúa siendo un reto para el clínico. A fin de optimizar la terapia es conveniente la especiación del aislamiento y determinar su sensibilidad a los antibióticos; infortunadamente, dicha especiación no está aún al alcance de la mayoría de nuestros pacientes.

Agradecimientos

A Elizabeth Castañeda por la revisión crítica del manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. WILSON JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc* 2012;87:403-7.
2. ANAGNOSTOU T, ARVANITIS M, KOURKOUMPETIS TK, DESALERMOS A, CARNEIRO HA, MYLONAKIS E. Nocardiosis of the central nervous system experience from a general hospital and review of 84 Cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:19-32.
3. GARG P. Fungal, Mycobacterial, and Nocardia infections and the eye: an update. *Eye* 2012; 26: 245-51.
4. BAIO PV, RAMOS JN, DOS SANTOS LS, SORIANO MF, LADEIRA EM, SOUZA MC, ET AL. Molecular identification of nocardia isolates from clinical samples and an overview of human nocardiosis in Brazil. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2573.
5. LERNER PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis* 1996;22:891-905.
6. SULLIVAN DC, CHAPMAN SW. Bacteria that masquerade as fungi. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:216-21.
7. BEAMAN BL, BLACK CM, DOUGHTY F, BEAMAN L. Role of superoxide dismutase and catalase as determinants of pathogenicity of Nocardia asteroides: importance in resistance to microbicidal activities of human polymorphonuclear neutrophils. *Infect Immun* 1985;47:135-41.
8. KONTOGIORGI M, OPSIMOULIS P, KOPTERIDES P, SAVVA A, KALODIMOU VE, BELESIOU E, GIAMARELLOS-BOURBOULIS E. Pulmonary nocardiosis in an immunocompetent patient with COPD: the role of defective innate response. *Heart Lung* 2013;42:247-50.
9. BEAMAN BL, BEAMAN L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev* 1994; 7:213-64.
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. HERNÁNDEZ H, MONCADA LH, FRANCO D, DÍAZ F. Nocardiosis pulmonar. Actualización de conceptos y presentación de diez casos. *Acta Med Colomb* 1986;11:74-80.
12. MORENO CL, RODRÍGUEZ JH, VERGARA MI, MUGNIER J. Nocardiosis del sistema nervioso central con compromiso medular. *Acta Neurol Colomb* 2003;19:80-5.
13. GARCÍA N, CHATER G, PEÑA G, HAKIM F. Abscesos cerebrales por Nocardia spp. en paciente inmunocompetente. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26:149-54.
14. ARANGO AI, ORTIZ PA, PARDO JM, MORA A, RUALES F. Meningoencefalitis por Nocardia spp.: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Infectio* 2014;18:109-15.
15. ANAND I, ROHATGI A. Case series: Nocardiosis of the brain and lungs. *Indian J Radiol Imaging* 2008;18:218-21.
16. PYHTINEN J, PAAKKO E, JARTTI P. Cerebral abscess with multiple rims on MRI. *Neuroradiology* 1997;39:857-9.
17. AMBROSIONI J, LEW D, GARBINO J. Nocardiosis: Updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010;38:89-97.
18. UHDE KB, PATHAK S, MCCULLUM I JR, JANNAT-KHAH DP, SHADOMY SV, DYKEWICZ CA, ET AL. Antimicrobial-resistant Nocardia isolates, United States, 1995-2004. *Clin Infect Dis* 2010;51:1445-8.
19. BROWN-ELLIOTT BA, BIEHLE J, CONVILLES PS, COHEN S, SAUBOLLE M, SUSSLAND D, ET AL. Sulfonamide resistance in isolates of Nocardia spp. from a US multicenter survey. *J Clin Microbiol* 2012;50:670-2.
20. CONVILLES PS, BROWN-ELLIOTT BA, WALLACE RJ JR, WITTEBSKY FG, KOZIOL D, HALL GS, ET AL. Multisite reproducibility of the broth microdilution method for susceptibility testing of Nocardia Species. *J Clin Microbiol* 2012; 50:1270-80.

21. SCHLABERG R, FISHER MA, HANSON KE. Susceptibility profiles of Nocardia isolates based on current taxonomy. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:795-800.
22. LAI CC, LIU WL, KO WC, CHEN YH, TAN HR, HUANG YT, ET AL. Multicenter study in Taiwan of the in vitro activities of nemonoxacin, tigecycline, doripenem, and other antimicrobial agents against clinical Isolates of various Nocardia Species. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2084-91.
23. CHACON-MORENO BE, WELSH O, CAVAZOS-ROCHA N, DE LA LUZ SALAZAR-CAVAZOS M, GARZA-LOZANO HG, SAID-FERNANDEZ S, ET AL. Efficacy of ciprofloxacin and moxifloxacin against Nocardia brasiliensis in vitro and in an experimental model of actinomycetoma in BALB/c mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:295-7.
24. MAMELAK AN, OBANA WG, FLAHERTY JF, ROSENBLUM ML. Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery* 1994;35: 622-31.