



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR
ZUBIRÁN**

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, IDENTIFICACIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD DE
NOCARDIA CLÍNICAMENTE IMPORTANTES AISLADAS DE PACIENTES DEL
INCMNSZ”**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA

DR. CRISTIAN EDUARDO ESPEJO ORTIZ

TUTOR DE TESIS

DR. ALVARO LÓPEZ IÑIGUEZ

DRA. FERNANDA GONZÁLEZ LARA

DRA. ROSA ARELI MARTÍNEZ GAMBOA

Cd. Mx. Febrero 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, IDENTIFICACIÓN Y SUSCEPTIBILIDAD DE NOCARDIA CLÍNICAMENTE IMPORTANTES AISLADAS DE PACIENTES DEL INCMNSZ



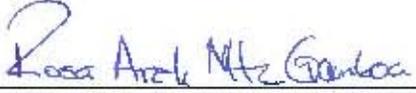
INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

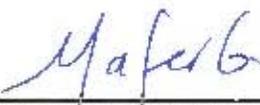

Dr. Jose Alberto Avila Funes
Jefe de Enseñanza del INCMNSZ


Dr. Guillermo Ruiz-Palacios y Santos
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Profesor titular del curso de Infectología


Dr. Luis Alfredo Ponce de León Garduño
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Jefe del Departamento de Infectología


Dr. Alvaro López Iniguez
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutor de tesis


Dra. Rosa Areli Martínez Gamboa
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutora de tesis


Dra. María Fernanda Gonzalez Lara
Profesor Adscrito al Servicio de Infectología del INCMNSZ
Tutora de tesis

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
Microbiología	5
Epidemiología y factores de riesgo	5
Identificación de especies de Nocardia.....	11
Diagnóstico	12
Determinación de susceptibilidad.....	13
Tratamiento	14
Pronóstico.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS.....	18
Objetivos generales	18
Objetivos específicos.....	18
Objetivos secundarios.....	18
MÉTODOS	19
Diseño del estudio.....	19
Lugar del estudio.....	19
Universo de trabajo	19
Cálculo de la muestra	19
Criterios de inclusión.....	19
Criterios de exclusión.....	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES	20
DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS.....	23

ASPECTOS ÉTICOS	25
Participación y consentimiento informado	26
Confidencialidad	26
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	41
LIMITANTES Y FORTALEZAS	45
PERSPECTIVAS	46
CONCLUSIONES	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47

RESUMEN

Título: “Características clínicas, identificación molecular y determinación de susceptibilidad de *Nocardia* clínicamente importantes aisladas de pacientes del INCMNSZ”

Introducción: La infección por *Nocardia* es poco común en nuestra medio, la mayoría de los casos se presentan en personas inmunocomprometidas. En México, la infección con mayor frecuencia se localiza en piel y pulmón. La identificación, diagnóstico y tratamiento de las infecciones por *Nocardia* son complejos por cuestiones taxonómicas y las diversas especies que existen.

Objetivos: Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Nocardia*, identificación y susceptibilidad de estos aislados de pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Métodos: Cohorte retrospectiva, observacional y descriptiva. Se incluyeron los aislados de *Nocardia* de enero 2000 a febrero de 2022 contenidos en el cepario del laboratorio de microbiología del INCMNSZ. Se incluyeron aquellos con relevancia clínica.

Resultados: del total, se encontraron 54/63 pacientes con infección por *Nocardia*, de estos, 28 (52%) presentaron infección localizada a pulmón (26 [48.1%]) y piel (2 [3.7%]). El resto de pacientes con infección por *Nocardia*, 21 (48.1%), presentó infección invasiva. *N. farcinina* fue la especie mayormente aislada 26/54 (48%). El 100% de las especies de *Nocardia* son sensibles a trimetopim/sulfametoxazol (TMP/SMX), linezolid y amikacina. Solo 19 (35.2%) pacientes recibieron tratamiento con monoterapia a la inducción, sin diferencia en mortalidad. La mortalidad a 12 meses ocurrió en 15/54 (28%). En el análisis multivariado, la cirrosis hepática es un factor asociado a mayor mortalidad en infecciones por *Nocardia*.

Conclusiones.

La infección por *Nocardia* se presenta en un 51.8% como enfermedad localizada, principalmente pulmonar, y 48.1 % diseminada. La especie de *Nocardia* mayormente aislada es *N. farcinina*. Todas las especies de *Nocardia* son sensibles a TMP/SMX, linezolid y amikacina. La mortalidad es de un 26.9 % a 12 meses y la cirrosis es un factor de riesgo para este desenlace.

ANTECEDENTES

Microbiología

El género *Nocardia* es un grupo de bacterias ubicuas y ambientales que se manifiestan como una infección oportunista en personas inmunocomprometidas.¹ Los miembros del género *Nocardia* son asociados con un grupo de microorganismos conocidos como actinomicetos aerobios y específicamente perteneciente a la familia *Mycobacteriaceae*.² Existen múltiples especies de *Nocardia* las cuales se han descrito mediante técnicas fenotípicas y genotípicas, además, su genoma es muy heterogéneo y seguirá evolucionando por lo que se ampliará más.² Se han descrito más de 30 especies de *Nocardia* con significado clínico en humanos, la mayoría de los aislamientos son por *N. nova* complex, *N. abscessus*, *N. transvalensis* complex, *N. farcinica*, *N. asteroides* tipo VI (*N. cyriacigeorgica*), y *N. brasiliensis*.³

En cuanto a su microbiología, son parcialmente ácido-alcohol resistentes.⁴ En la tinción directa de Gram los microorganismos generalmente se aprecian como bacilos Gram positivos muy largos, francamente ramificados, delgados y con bordes finos.⁵ Con la tinción modificada de Kinyoun, que utiliza un ácido débil (ácido sulfúrico al 1 %) para la decoloración, a menudo las especies de *Nocardia* se observan como bacilos parcialmente acidorresistentes.³

Epidemiología y factores de riesgo

Las especies de *Nocardia* son microorganismos saprófitos que se encuentran en todo el mundo. Están asociados con la descomposición de las plantas, polvo y aire.² En los primeros casos reportados de infección por *Nocardia*, la vía de entrada al organismo se justificó por el tracto respiratorio, ya que la mayoría de los pacientes tenían síntomas respiratorios predominantemente.⁶ Aunque también se ha reportado transmisión por ingestión e inoculación.⁷

En México, las infecciones por *Nocardia* más comúnmente reportadas son en forma localizada y crónica de la piel y de los tejidos subyacentes.⁸ En un meta análisis realizado se reportan 8763 casos de micetoma a nivel mundial, la mayoría de ellos principalmente de México (2607), Sudan (2555) e India (1392).⁹

La mayoría de las infecciones por *Nocardia* se presentan en pacientes inmunocomprometidos, principalmente en pacientes que viven con VIH (PVV), trasplante y quienes reciben inmunosupresión por otra causa.¹⁰ En una cohorte de pacientes con PVV en Nigeria se reportó una incidencia de infección por *Nocardia* del 3.4 %. La mayoría de los pacientes con dicha infección, tenían conteo de CD4 <200 células, y un 75 % con <100 células.¹¹ En otros reportes la mayoría de PVV y nocardiosis tenían consumo de alcohol (89%), tabaco (80%) y uso de drogas intravenosas (82 %). Además, la mayoría de dichos pacientes con un conteo de CD4 <50 células.¹² Otros autores han reportado una prevalencia de nocardiosis en PVV de 4%¹³ y de 16.7%.¹⁴ La coinfección con tuberculosis y *Nocardia* en PVV es aproximadamente del 6.7 %, siendo un reto diagnóstico, ya que las dos patologías tienen características clínicas y microbiológicas básicas similares.¹⁴

En trasplante de órgano sólido al realizar una evaluación clínica, la línea temporal del trasplante es relevante. Tradicionalmente la nocardiosis se considera una enfermedad de afección tardía en el post-trasplante, es decir, después de 6-12 meses. Sin embargo, la sospecha clínica debe existir en cualquier etapa.¹⁵ La infección por *Nocardia* en pacientes trasplantados se presenta en los primeros 2 años post-trasplante y en raras ocasiones en el trasplante mediato.¹⁶ Se han reportado en varias series de casos una mediana de 34-38 meses desde el trasplante y la presentación de nocardiosis.¹⁶

En los pacientes con trasplante de órgano sólido se han reportado incidencias de 0.9%, 2.65% y 3.5%.^{17,18,19} Clásicamente se reconocían a ciertos órganos como los más frecuentes para infección por *Nocardia*, por ejemplo, corazón, hígado y riñón, sin embargo, el principal es pulmón en la actualidad.¹⁶

De los principales factores asociados para presentar infección por *Nocardia* en pacientes con trasplante de órgano sólido son el uso de esteroide a dosis altas con un OR de 26 (IC 95%, 3.2– 235; P= 0.003), seguido de infección por Citomegalovirus OR de 6.9 (IC 95 % 1.02-46; P= 0.006) y uso, en los últimos 6 meses o un nivel medio-alto, de inhibidores de calcineurina OR 5.8 (IC 95 %, 1.5-22; P=0.012).¹⁹

En una cohorte de 203233 pacientes con trasplante renal, 657 (0.32%) presentaron infección por *Nocardia*. En dicha cohorte se identificaron como factores de riesgo para presentar la infección, una edad >65 años (OR 2.1), historia de rechazo (PR 4.83) y falla del injerto (OR 1.28), órgano de donador finado (OR 1.23), uso de basiliximab (OR 1.25), uso de ciclosporina (OR 1.3), uso de tacrolimus (OR 2.45) y timoglobulina (OR 1.89).²⁰

Se ha descrito enfermedad por *Nocardia* en pacientes con EPOC, consumo crónico de alcohol y fibrosis quística.^{21,22} Siendo el consumo de alcohol un factor de riesgo para presentar diseminación a sistema nervioso central (SNC).²¹

Manifestaciones clínicas

La característica clínica principal de la infección por *Nocardia* es la formación de abscesos y una progresión crónica independientemente de las barreras anatómicas, con una tendencia a recaer y recurrir a pesar de tratamiento.^{23,24}

La nocardiosis pulmonar es la presentación clínica más común. Sin embargo, se han reportado infecciones en SNC, pleural, pericárdica, bacteriemia y enfermedad en piel.¹ Las personas inmunocomprometidas son las mayormente afectadas.²⁵

Nocardiosis pulmonar

La nocardiosis pulmonar es la presentación clínica con mayor frecuencia.^{6,26}

Puede afectar a cualquier persona, sin embargo, los pacientes que tienen mayor predilección, son aquellos con inmunocompromiso.^{16,27} Esto se ha observado en cohortes donde el 81.6% de quien padece afección pulmonar tiene inmunosupresión, seguido de personas con patología pulmonar previa (46%) y VIH (8%).²⁸ Clínicamente, las especies de *Nocardia*, pueden causar una enfermedad similar a la tuberculosis (Fiebre, tos, dolor torácico, sudoración nocturna, disnea, pérdida de peso, dolor pleurítico, expectoración purulenta).^{27,29} Además, los pacientes con lesiones cavitadas pueden presentar hemoptisis.²⁷

La nocardiosis pulmonar en personas inmunocompetentes es rara, pero no imposible. Los síntomas son inespecíficos, al igual que en personas inmunosuprimidas, sin embargo, los hallazgos radiológicos más comunes en inmunocompetentes son bronquiectasias y opacidades centrolobulillares, comparado con los inmunocomprometidos quienes presentan con mayor frecuencia nódulos, masas y cavitaciones.³⁰

Los hallazgos radiográficos de la nocardiosis pulmonar son muy inespecíficos²⁷. En la literatura se ha reportado la presencia de nódulos, consolidación, masa, cavitación, signo del halo, opacidades con vidrio despolido, engrosamiento septal, bronquiectasias, derrame pleural, entre otros.^{27,31,32} En personas con trasplante hematopoyético, los nódulos son la principal forma de presentación radiológica, semejante a lo visto en infecciones fúngicas invasivas.³³

Nocardiosis sistémica

La presentación diseminada ocurre con mayor frecuencia en personas inmunosuprimidas.³⁴ La nocardiosis sistémica o invasiva representa un 80-90% de los casos en personas con trasplante y, es causado por inhalación directa o contacto con la piel, ocasionando neumonía y posterior diseminación vía hematogena.^{33,35} En general se considera como enfermedad invasiva cuando se afectan dos órganos no contiguos o cuando se tiene aislamiento de *Nocardia* en un sitio o líquido estéril. La presentación

clínica puede ser subaguda o crónica.³³

Nocardiosis en sistema nervioso central

La localización más común después de la pulmonar en personas con nocardiosis diseminada y trasplante es el SNC.³³ La *Nocardia* representa solo el 2% de todas las causas de abscesos cerebrales. Usualmente se presenta como lesiones intraparenquimatosas, con formación de absceso mal encapsulado.³⁶ La forma típica de presentación es con absceso, único o múltiple.³³ También se han reportado casos de meningitis y abscesos espinales.¹⁵

El riesgo de diseminación al SNC es mayor con *N. farcinica* (30%) vs otras especies (15%).³⁷

Los síntomas principales de la nocardiosis cerebral son las convulsiones y el déficit neurológico focal.³⁸ Por otro lado, también puede tener una evolución clínica silente, y es inherente realizar un estudio de imagen cerebral, preferible la resonancia magnética, en todos los casos de enfermedad invasiva.^{15,33}

Los hallazgos radiológicos dependen del estado de la infección al tiempo de la imagen. En la etapa de abscesos, el material necrótico se acumula central, mientras la capsula de colágeno se forma. Estos restos que sugieren necrosis tienen una intensidad mayor que el líquido cefalorraquídeo en secuencias T1 de resonancia magnética. La capsula destaca y se puede apreciar edema circundante isointenso o ligeramente intenso.³⁹ En secuencias T2 el anillo se aprecia hipointenso.³⁹

Los abscesos cerebrales que miden más de 25mm y que tienen falla al tratamiento por más de 4 semanas se debe realizar punción y aspiración, independientemente del estado inmunológico del paciente.³⁷

Nocardiosis localizada a piel, subcutáneo y linfocutáneo

Después del pulmón y cerebro, la afección dérmica es la predominante en pacientes trasplantados.¹⁵ La nocardiosis cutánea representa un 10% de todos los casos en trasplante y es causada por inoculación directa a la piel.³³

En general los síntomas cutáneos se describen como nódulos, pústulas o abscesos, los cuales se localizan en extremidades y tejidos blandos.³³ Los nódulos son la presentación más común. La nocardiosis cutánea puede manifestarse como infección linfocutánea, actinomicetoma, superficial y secundaria a una infección hematógena.⁴⁰ La presentación de nocardiosis en pacientes con trasplante, generalmente se representa como una lesión linfocutánea (Similar a la esporotricosis), infección superficial y de tejidos blandos, y rara vez como micetoma.¹⁵

En población general la especie que con mayor frecuencia causa lesiones en piel es *N. brasiliensis*, pero después de trasplante hematopoyético se han descrito otras especies como *N. nova* y *N. otitidiscaviarum*.³³

Nocardiosis como micetoma

El micetoma es una infección subcutánea granulomatosa y crónica, caracterizada por tumefacción firme, nódulos, cicatrices, abscesos y fístulas que drenan material seroso o purulento y que contiene el agente etiológico. En general es causado por hongos verdaderos (Eumicetoma) o bacterias aerobias filamentosas (Actinomicetoma).⁴¹ La mayoría de los casos de micetoma a nivel mundial se han reportado en México (4,155), India (1,116) y Sudán (10,608).⁴² En el Norte de México se han reportado a *N. brasiliensis* como la causa predominante de actinomicetoma. Dicha enfermedad afecta predominantemente hombres, agricultores/ganaderos o amas de casa quienes representa el 60 y 20 % de los casos, respectivamente. Las zonas corporales con mayor afección fueron extremidades, seguidos del tronco.⁴¹

En otra cohorte mexicana de 3933 casos de micetoma, el 96.52 % corresponde con acinomicetoma y de estos, *Nocardia brasiliensis* está implicada en el 65.6 % (2489/3796) de los casos. En menor proporción se reportaron aislados de *Nocardia asteroides* 0.71% (27/3796), *Nocardia otitidiscaviarum* en 0.18% (7/3796), *Nocardia harenae* 0.05% (2/3796), *Nocardia transvalensis* 0.02% (1/3796) y *Nocardia sp.* 14% (531/3796). La distribución predominó en tronco (19%) y extremidades inferiores (13.43%).⁴³

Identificación de especies de *Nocardia*

Las pruebas fenotípicas se han utilizado de manera rutinaria en los laboratorios clínicos para la identificación de las especies de *Nocardia*. Sin embargo, estas pruebas requieren de mucho tiempo dado el lento desarrollo de *Nocardia*. Por otra parte, la gran similitud morfológica y fisiológica que pueden presentar algunas especies dificulta la identificación correcta a nivel de especie.^{44,45,46}

La secuenciación de la subunidad 16S *rRNA* es considerada el estándar de oro para la identificación bacteriana, sin embargo, ésta falla en discriminar algunas especies de *Nocardia*. Para el caso particular de este género, se ha implementado el análisis molecular de varios genes (*gyrB*, 16S *rRNA*, *secA1*, *hsp65*, y *rpoB*, análisis multilocus), cuya variabilidad nucleotídica ha permitido la diferenciación de las especies. La reciente implementación de estas herramientas moleculares en la identificación de las especies de *Nocardia*, ha generado una gran expansión taxonómica y ha permitido la reclasificación y el reconocimiento de nuevas especies.^{45,46}

Por su lado, el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) en su documento MM18-A 2008, recomienda, el uso de solo dos genes (16S *rRNA*, *secA*), para la identificación de *Nocardia*, tomando en cuenta las siguientes consideraciones: identidad

nucleotídica de los genes *16S rRNA* y *secA*, de la cepa problema con los de las cepas contenidas en las bases de datos internacionales, $\geq 99.6\%$, con una separación $\geq 0.4\%$ con la siguiente especie más cercana.⁴⁷

Diagnóstico

La confirmación diagnóstica de la infección por *Nocardia* requiere el aislamiento del microorganismo mediante cultivos del órgano afectado.¹⁵ Por microbiología en la examinación directa de muestras de tejido la *Nocardia* se observa como Gram positivo ramificado y/o en forma de rosario, a menudo rodeado de un infiltrado inflamatorio piógeno.¹⁵

El crecimiento de *Nocardia* se observa en medios de cultivo no selectivos sobre condiciones aeróbicas y típicamente se ven colonias secas, de color blanco calcáreo e hifas aéreas.¹⁵

Aunque la identificación por MALDI-TOF es prometedora para las especies de *Nocardia*¹⁵, se ha reportado que éste solo identifica correctamente el 64% de los aislados, comparado con la identificación molecular como estándar de oro.⁴⁸ Otros autores reportan una identificación a nivel de especie en un 95.9% por MALDI-TOF cuando se usa la biblioteca actualizada complementada con una, interna, también aumentando el valor de puntuación de identificación por MALDI-TOF de >2 en el 68.2%.⁴⁹

Los métodos diagnósticos basados en PCR, detectando la subunidad *16S rRNA* de *Nocardia*, tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 74%, cuando se utilizan muestras respiratorias y otro tipo de muestras. Sin embargo, el juicio clínico es relevante, ya que con este método no se puede discriminar entre colonización y enfermedad.⁵⁰

Debido a que la tuberculosis y la nocardiosis tienen síntomas similares, es de importancia remarcar que en aquellos pacientes en quienes se sospeche de tuberculosis, pero cuyos estudios resulten negativos durante el abordaje, la nocardiosis debe ser considerada.⁵¹

El diagnóstico de la nocardiosis en sistema nervioso central debe ser individual y se debe realizar un abordaje multidisciplinario. En general, se consideran dos estrategias: la conservadora y la neuroquirúrgica. La terapia conservadora prefiere realizar métodos diagnósticos no invasivos (Hemocultivos, lavado bronquial, biopsia de piel, punción lumbar), y por último la biopsia/aspiración de lesiones, en caso de falla diagnóstica. Las técnicas quirúrgicas (Biopsia estereotáxica) actuales ofrecen mayor rendimiento diagnóstico, con menos complicaciones (Mortalidad y déficit neurológico), además, ofrecen mayor éxito terapéutico al reducir el volumen de la masa/absceso y evitar el uso de antimicrobianos de amplio espectro y dar una terapia dirigida por susceptibilidad.⁵²

Determinación de susceptibilidad

Una vez identificada la especie de *Nocardia*, determinando su relevancia clínica, se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad, ya que existe variabilidad entre especies.¹⁵

El CLSI recomienda realizar las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana para *Nocardia* mediante el método de microdilución en caldo.^{53,54} El CLSI realizó cambios en los puntos de cohorte en la determinación de susceptibilidad de *Nocardia*, usando puntos de corte clínicos en la determinación por el método de micro dilución en caldo y en la determinación por difusión en disco.^{50,53}

Las concentraciones mínimas inhibitorias se deben de aplicar con cuidado, ya que los datos clínicos en relación al desenlace sobre tratamiento y dichos puntos son

escasos.²⁶ Determinar la susceptibilidad a sulfonamidas por microdilución es complicado, dado que la lectura de la concentración mínima inhibitoria es al 80% de inhibición a diferencia del resto de los antibióticos que es al 100%, haciendo esta interpretación lector dependiente.^{50,53}

Los antimicrobianos recomendados por la CLSI para realizar susceptibilidad son: amikacina, amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina, ceftriaxona, ciprofloxacino, imipenem, linezolid, minociclina, trimetropim/sulfametoxazol y trobramicina. Otros agentes secundarios recomendados son cefepime, cefotaxima, doxiciclina, gentamicina, gatifloxacino y moxifloxacino.⁵⁴

Tratamiento

Las recomendaciones actuales del tratamiento de *Nocardia* se basan en reportes de casos, análisis retrospectivos y estudios in vivo. El principio de tratamiento se basa en administrar antibióticos parenterales por al menos 3-6 semanas, seguido de una terapia oral por 6-12 meses. La terapia se puede prolongar en enfermedad del SNC. El tratamiento quirúrgico adyuvante puede ser indicado.³⁵

La selección del tratamiento empírico para *Nocardia* tiene suma importancia, ya que se debe valorar en 4 puntos, los cuales son:³³

- 1.- La actividad de los antimicrobianos contra todas las especies de *Nocardia*
- 2.- La farmacocinética de los antimicrobianos en el sitio de infección
- 3.- Si los antimicrobianos se consideran lo suficientemente bactericidas
- 4.- Interacciones con otros medicamentos, especialmente inmunosupresores

La mayoría de la evidencia sobre el tratamiento de *Nocardia* se basan en estudios retrospectivos. El trimetropim/sulfametoxazol (TMP/SMX) es la terapia antimicrobiana de elección.⁵⁵

En general, el tratamiento se puede ofrecer como monoterapia o múltiple terapia o combinada. La monoterapia con TMP/SMX es el tratamiento de elección, sin embargo, se reportaron algunos datos sobre mortalidad aumentada con monoterapia en personas que viven con VIH,⁵⁶ aunado a especies resistente a trimetropim/sulfametoxazol, se ha recomendado dar doble o triple terapia hasta tener los resultados de la susceptibilidad.⁵⁷ Algunos autores reportan resistencia para trimetropim/sulfametoxazol en un 2% y 43%.^{58,59} Otros reportan resistencia de un 42% (321/765) a trimetropim/sulfametoxazol, siendo resistente *N. brevicatena* en el 13% (7/53) de los casos y *N. farcinica* en el 80% (84/105), sin embargo, no se menciona si este reporte de susceptibilidad se confirmó por otro medio. En esta última cohorte, a los aislamientos que se les realizó prueba de susceptibilidad a linezolid, el 100 % (269/269) fue susceptible.⁶⁰

Se prefiere la doble o triple terapia antimicrobiana en pacientes inmunocomprometidos, infección invasiva, infección pulmonar grave y en sistema nervioso central.⁵² La terapia antimicrobiana múltiple recomendada es TMP/SMX, imipenem y amikacina.¹⁶ Existen otros regímenes de tratamiento, esto dependerá de la disponibilidad, alergias, susceptibilidad e interacciones.^{16,26,57}

La monoterapia tiene ciertas ventajas, ya que no se ha probado que la combinación de fármacos sea clínicamente benéfica, especialmente para la terapia de mantenimiento. El tratamiento con drogas como TMP/SMX y linezolid como monoterapia, proporciona actividad in vitro contra la mayoría (>95%) de los aislamientos de *Nocardia* de significancia clínica. Además, estos antimicrobianos alcanzan altas concentraciones en sistema nervioso central y tienen una buena biodisponibilidad oral.⁵² Aunado a lo anterior, se tiene evidencia de la efectividad de la monoterapia en personas con trasplante de órgano sólido hasta en infecciones invasivas.⁶¹

La terapia combinada aumenta la probabilidad de tener al menos un fármaco activo, especialmente durante el tratamiento empírico. La resistencia antimicrobiana es común en algunos sitios y difícil de predecir. En general, un tercio de las especies de *Nocardia*

es resistente a cefalosporinas de tercera generación e imipenem. En modelos animales la amikacina y el imipenem han demostrado beneficio, y es por eso que se recomiendan para la nocardiosis en SNC y el alto riesgo de recurrencia.⁵²

Pronóstico

La mortalidad, fallo en injerto y complicaciones en la infección por *Nocardia* depende de muchos factores, lo principal es el estado inmunológico del paciente y las comorbilidades.⁴⁶ En pacientes con nocardiosis y trasplante renal, en aquellos que se les administró timoglobulina, en quienes presentaban enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y en quienes debutaron con enfermedad en SNC tienen más riesgo de presentar fallo el injerto.²⁰ La mortalidad por nocardiosis después de trasplante de órgano sólido ronda de un 0 a 70%, y esto depende del seguimiento y el estado general de los pacientes. Sin embargo, la mortalidad con mayor frecuencia reportada es del 30%.³³

La mortalidad en paciente con nocardiosis cerebral es mayor en aquellos con abscesos múltiples (66%) comparado con absceso único (33%).³⁸ Los pacientes con malignidad y nocardiosis tiene tasas de mortalidad del 60%.⁴⁶ La mortalidad por todas las causas se ha reportado en inmunocompromiso en 27% comparado con 7% en inmunocompetentes.³⁴

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infección por *Nocardia* es una infección compleja, con múltiples manifestaciones que difieren entre distintas poblaciones. Además, existe un número importante de especies de *Nocardia*, las cuales tienen diversas formas de presentación clínica y susceptibilidad variable a los antimicrobianos. El diagnóstico y tratamiento son un reto, por lo que, se han requerido nuevas estrategias para la identificación, como lo es, la molecular y de esta forma lograr una identificación a nivel de especie, así mismo, la variabilidad en los perfiles de susceptibilidad señala la necesidad de realizar estas determinaciones para así poder dirigir el tratamiento apropiado. El tratamiento antimicrobiano es complicado, requieren tratamiento múltiple e intravenoso al inicio en infecciones invasivas, y un mantenimiento oral por lo general durante varios meses, siempre considerando cuestiones farmacocinéticas y farmacodinámicas de acuerdo a sitio de infección.

JUSTIFICACIÓN

Existe poca información en nuestro país sobre las infecciones por *Nocardia*, específicamente aquellas consideradas como infecciones invasivas. Considerando el impacto que tiene el diagnóstico, la identificación molecular y el tratamiento, es de suma importancia contar con mayor información acerca de las características clínicas y los desenlaces de pacientes con infección por *Nocardia*.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, las especies y susceptibilidad de *Nocardia* aisladas de pacientes del INCMNSZ?

HIPÓTESIS

Hipótesis alternativa

Las infecciones por *Nocardia*, en cuanto a características clínicas, especies y patrón de susceptibilidad no son distintos a lo reportados en la literatura.

Hipótesis nula

Las personas con infección por *Nocardia*, en cuanto a características clínica, especies y patrón de susceptibilidad son diferentes a lo reportado.

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Describir las características clínicas, identificación molecular a nivel de especie y susceptibilidad de *Nocardia* aisladas de pacientes del INCMNSZ.

Objetivos específicos

- Describir las características clínicas de los pacientes con infección por *Nocardia*
- Describir las especies de *Nocardia* identificadas en el laboratorio
- Describir los patrones de susceptibilidad de los aislados de *Nocardia*

Objetivos secundarios

1. Conocer los desenlaces de los pacientes con infección por *Nocardia*: mortalidad
2. Determinar los factores de riesgo asociados a enfermedad invasiva
3. Determinar los factores de riesgo asociados con mortalidad

MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Lugar del estudio

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Universo de trabajo

Pacientes hospitalizados en el INCMNSZ de enero de 2000 a diciembre de 2022.

Cálculo de la muestra

Muestreo no probabilístico a conveniencia.

Criterios de inclusión

Todas las personas con infección por *Nocardia* que hayan sido atendidos en el INCMNSZ.

Criterios de exclusión

Paciente cuyo aislamiento para *Nocardia* no se consideró clínicamente significativo.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Unidad de medición	Tipo de variable	Prueba estadística
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de inclusión al estudio	Cuantitativa discreta	Años	Prueba t de Student o U de Mann-Whitney
Sexo	Característica biológica que define la presencia de características sexuales	Cualitativa dicotómica	Hombre/mujer	Prueba Chi- χ^2 .
Infección por <i>Nocardia</i>	Proceso infeccioso ocasionado por <i>Nocardia</i> spp, que afecta pulmones, piel, cerebro, etc	Cualitativa dicotómica	Si (1) No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Infección invasiva por <i>Nocardia</i>	Infección por <i>Nocardia</i> spp. aislada en líquido u órgano estéril o quien tiene afección de dos o más órganos	Cualitativa dicotómica	Si (1), 2 (No)	Prueba Chi- χ^2 .
Localización de infección por <i>Nocardia</i>	Órgano afectado por la infección por <i>Nocardia</i> spp.	Cualitativa multinominal	1-Pulmón 2- Cerebro 3- Piel 4- Articular 5- Bacteriemia 6- Ocular 7- Hueso 8- Nasa 9- Abdominal 10-Abscesos 11-Dos o más sitios	Prueba Chi- χ^2 .
Trasplante de órgano sólido o hematopoyético	Persona con trasplante de órgano sólido o hematopoyético	Cualitativa multinominal	1- Riñón 2- Hígado 3-Hematopoyético	Prueba Chi- χ^2 .
Inmunosupresión medicamentos	Uso de inmunosupresor: prednisona, tacrolimus, mofetil micofanolato, quimioterapia, etc	Cualitativa dicotómica	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Uso de esteroide	Uso de esteroides a equivalencia en prednisona	Cualitativa multinominal	1-Esteroide menos <20 mg por 2 semanas 2-Esteroide >20 mg por dos semanas 3-Esteroide >1 mg/kg/día menos de 2 semanas 4-Esteroide >1 mg/kg/día más de 2	

			semanas	
Tratamiento inmunosupresor	Uso de inmunosupresor: prednisona, tacrolimus, mofetil micofanolato, quimioterapia, etc,	Cualitativa multinominal	1-Azatioprina 2- Tacrolimus 3- Mofetil micofenolato 4- Metotrexato 5- Quimioterapia 6- Ciclosporina	Prueba Chi- χ^2 .
Enfermedad reumatológica	Enfermedad reumatológica activa como: Lupus eritematoso, Sjogren, artritis reumatoide, dermatomiositis, enfermedad inflamatoria intestinal, purpura trombocitopenica, enfermedad mixta del tejido conectivo, hepatitis autoinmune, vasculitis ANCA, anemia hemolítica, miastenia gravis	Cualitativa multinominal	1-Lupus eritematoso 2- Sjogren 3-Artritis reumatoide, 4-Dermatomiositis, 5-Enfermedad inflamatoria intestinal, 6-Púrpura trombocitopenica 7- Enfermedad mixta del tejido conectivo 8-Hepatitis autoinmune 9-Vasculitis ANCA, 10-Anemia hemolítica, 11-Miastenia gravis	Prueba Chi- χ^2 .
Obesidad	IMC mayor de 30	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Diabetes mellitus	Personas con diagnóstico de diabetes mellitus	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Hipertensión arterial sistémica	Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta lo que puede dañarlos. Presión arterial sistólica arriba de 130 mmHg y/o diastólica arriba de 80 mmHg o que consuma anti-hipertensivos	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Cirrosis hepática	Lesión hepática crónica ocasionada por una variedad de causas que lleva a la formación de cicatrices y a la insuficiencia hepática	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Cáncer	Enfermedad en la que las células anómalas se dividen sin control y destruyen los tejidos corporales.	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Enfermedad renal crónica	Enfermedad crónica renal que lleva a la insuficiencia renal. TFG menor de 60.	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .

Enfermedad cardiovascular	Afección de los vasos sanguíneos: cardiopatía isquémica e infarto cerebral.	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Conjunto de enfermedades pulmonares que obstruyen la circulación de aire y dificultan la respiración	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Alcoholismo	Persona con consumo crónico de alcohol, >6 meses	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Tabaquismo	Persona con consumo crónico de tabaco, más de 10o cigarros a lo largo de su vida	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Infección por VIH	Persona infección por el virus del VIH	Cualitativa dicotómica.	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Enfermedad avanzada por VIH	Conteo de linfocitos CD4 menos de 200 células	Cualitativa dicotómica	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Especie de <i>Nocardia</i>	Especia de <i>Nocardia</i> que causa infección	Cualitativa multinominal	1. x <i>N. spp</i> 2. <i>N. amamiensis</i> 3. <i>N. abscessus</i> 4. <i>N. cyriacigeorgica</i> 5. <i>N. brasiliensis</i> 6. <i>N. asteroides</i> 7. <i>N. exalbida</i> 8. <i>N. farcinica</i> 9. <i>N. nova</i> 10. <i>N. otitidiscaviarum</i> 11. <i>N. veterana</i>	Prueba Chi- χ^2 .
Tratamiento para <i>Nocardia</i>	Antibiótico utilizado para el tratamiento de infección por <i>Nocardia</i>	Cualitativa dicotómica	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Tratamiento para <i>Nocardia</i> en inducción monoterapia	Antibiótico utilizado para el tratamiento de infección por <i>Nocardia</i> durante no más allá de 28 días, o hasta tener pruebas de susceptibilidad	Cualitativa dicotómica	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .
Tratamiento para <i>Nocardia</i> en consolidación monoterapia	Antibiótico utilizado para el tratamiento de infección por <i>Nocardia</i> durante más allá de 28 días, o después de tener pruebas de susceptibilidad	Cualitativa dicotómica	Si (1), No (2)	Prueba Chi- χ^2 .

DESCRIPCIÓN DE PROCEDIMIENTOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos del laboratorio de microbiología sobre los aislamientos reportados de *Nocardia*. Posteriormente se realizó una extracción de los datos clínicos del expediente electrónico y/o físico. Se excluyeron a los pacientes en quienes el aislamiento de *Nocardia* se consideró como contaminación, colonización o no se le dio importancia clínica relevante. Posterior a tener la identificación y susceptibilidad de *Nocardia*, que se describirán más adelante, se realizó el análisis de los datos.

Las pruebas de susceptibilidad se realizaron en todos los aislados con los que contábamos en nuestro cepario. Para el caso de algunos pacientes, no se contó con el aislado. A continuación, se describe el proceso para determinar la susceptibilidad de *Nocardia*.

Determinación de susceptibilidad

Para los aislados en los que se pudo realizar la susceptibilidad, esta se realizó según lo descrito por el CLSI M24-A2. Se probarán los antibióticos, claritromicina, cefepime, cefotaxima, moxifloxacino, ceftriaxona, amikacina, doxiciclina, linezolid, minociclina, ciprofloxacino, tobramicina, imipenem, amoxicilina/ácido clavulánico y trimetoprim/sulfametoxazol. En cada corrida se incluyeron diversas cepas ATCC para controlar cada uno de los antibióticos analizados, así mismo, se incluyó un control de esterilidad del medio, un control de crecimiento bacteriano y un control de inóculo. Una vez inoculadas las placas, estas se incubaron en aerobiosis a 35°C hasta por 7 días.

Las lecturas se realizaron de la siguiente manera:

1. Después de 24 h de incubación se realizó la lectura de la CMI de todas las cepas ATCC, excepto de la *N. farcinica* ATCC 11134, la cual se leyó a los 3, 5, 7 días de incubación. Los datos se registraron y se validaron con los referidos por el CLSI.
2. Control de esterilidad del medio de cultivo: se leyó a las 24 horas y este debía mantenerse estéril.

3. Control de crecimiento: se leyó a las 24 hr y este debía mostrar desarrollo del aislado problema.
4. Control para comprobación del inoculo: Posterior a la incubación de las placas de gelosa sangre de carnero, se realizó el conteo de colonias, el cual tenía de ser alrededor de 50 colonias.

Interpretación de la prueba

Después de 72 h de incubación, las placas se revisaron para registrar el desarrollo de las cepas problema, si el crecimiento de éstas, en el pozo “control de crecimiento”, era suficiente, se realizó la lectura de la CMI en las que no fue el caso, las placas se incubaron nuevamente hasta observar desarrollo (máximo de 7 días), si era necesario. La CMI para todos los antibióticos se definió como la concentración más baja de antibiótico que inhibía totalmente el crecimiento del organismo problema, excepto para TMP/SMX, para el cual se definió como la concentración más baja de antibiótico que inhibía el 80 % del crecimiento en comparación con el control de crecimiento.

Identificación de especies de *Nocardia*

Históricamente la identificación de las especies de *Nocardia* se ha realizado mediante la observación de las características morfológicas macro y microscópicas. En nuestro laboratorio implementamos el cepario de *Nocardia* hasta mediados del 2014, de tal manera que la identificación de los aislados recuperados antes de esta fecha, se realizó únicamente basado en la morfología. Mientras que, la identificación molecular se realizó en todos los aislados contenidos en el cepario.

Identificación molecular

Todos los aislados se recuperaron desde congelación a -70°C , se sembraron en agar Sabouraud e incubaron por siete días a $35\pm 2^{\circ}\text{C}$. Posteriormente, el DNA se extrajo con nitrógeno líquido utilizando perlas de cerámica de $\frac{1}{4}$ de pulgada y el kit Exgene Plant

(GeneAll Biotechnology CO, Seúl Corea) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Para la identificación a nivel de especie, se realizó la amplificación parcial del gen 16S rRNA y secA1 mediante los oligonucleótidos E8F 5'-AGAGTTTGATCCTGGCTCAG-3' y 534r 5'-ATTACCGCGGCTGCTGG-3' y, secA1-F47 5'GCGACGCCGAGTGGATGG-3' y secA1-ConR2 5'TTGGCCTTGATGGCGTTGTTC-3' respectivamente. Los productos de la amplificación (498 pb y 483 pb respectivamente) se purificaron con columnas QIAquick spin (Qiagen, Venlo, Países Bajos) y la secuenciación se realizó bajo protocolo estándar en el secuenciador 3500 (Applied Biosystems Hitachi, San Francisco, EE. UU).

Cada uno de los espectros generados por el secuenciador se analizó para determinar la calidad de la secuencia. Posteriormente, cada una de las secuencias se sometió a la base de datos BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) y Mycobank (<http://www.mycobank.org>), se analizó el mejor puntaje de similitud y se aplicaron los criterios de identificación molecular correcta a nivel de género y especie dictados por el CLSI MM18-A 2008: identidad nucleotídica de los genes 16S rRNA y secA $\geq 99.6\%$, con una separación $\geq 0.4\%$ con otras especies. Los aislados con una identidad $\geq 99.6\%$, pero que no cumplían con la separación $\geq 0,4\%$ con otras especies, se agruparon en complejos. Por otro lado, se propusieron como nuevas especies aislados con porcentajes de identidad inferiores al 99%.

ASPECTOS ÉTICOS

Los aspectos éticos de la presente investigación se han establecido en los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se refiere (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984 y reformado el 23 de enero de 2014), dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VIII) del TÍTULO SEGUNDO correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. De acuerdo con el artículo 17 de este mismo título, el presente trabajo de investigación

se considera una investigación con riesgo menor al mínimo. Por otra parte, también sienta las bases en los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial cuya última revisión fue en Hong Kong en 1989, respetándose los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia, respeto y autonomía. A la vez se rige mediante los lineamientos éticos internacionales de la “Buena Práctica Clínica”, propuestos por la Organización Mundial de la Salud. Este protocolo de investigación fue sometido y aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán bajo el registro Ref. 4164.

Participación y consentimiento informado

Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y que implica solo revisión de expedientes no se requirió de firma de consentimiento informado por parte del paciente para este proyecto.

Confidencialidad

Se mantuvo la discreción en el manejo de los datos y se siguieron los lineamientos del proceso de disociación de datos de la Ley Federal de Acceso a la Información 2012, el anonimato de los pacientes y se vigilaron los principios de Justicia, Autónoma, Beneficencia y no maleficencia.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

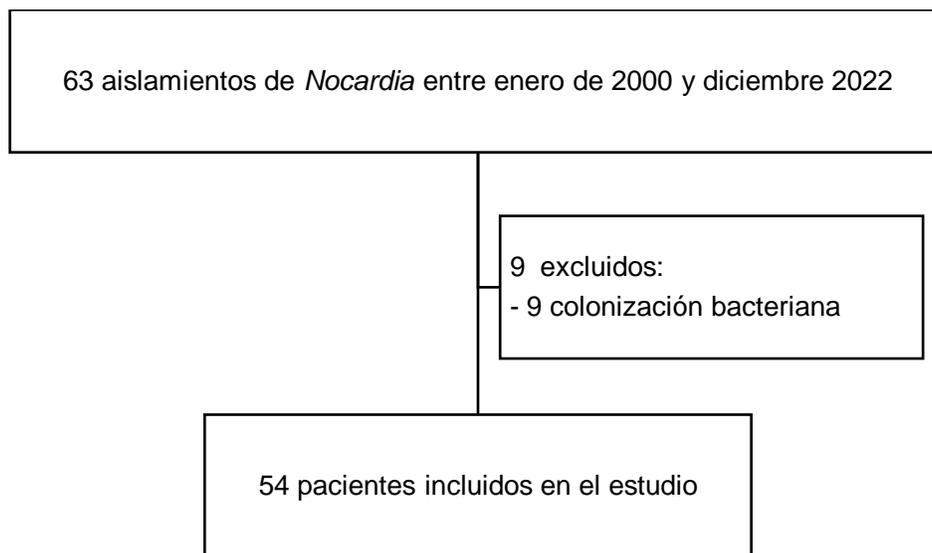
Se utilizó estadística descriptiva para las características demográficas como media, desviación estándar (DE), mediana y rangos intercuartiles para las variables cuantitativas según corresponda. En cuanto a las variables cualitativas se usaron porcentajes. Para identificar los factores asociados a mortalidad, se realizó un análisis bivariado para calcular el Odd ratio (OR), razón de riesgo (RR) y el intervalo de confianza al 95% (IC-95%). Para identificar factores asociados de manera independiente con la mortalidad, se elaboró un modelo de regresión logística que incluyó los factores que en

el análisis univariado tuvieron una $p < 0.2$ o que tienen relevancia biológica según la literatura. Se consideró un valor de p significativo < 0.05 . Los datos se analizaron en Excel, SPSS Statics y Graph Pad Prism.

RESULTADOS

Se obtuvieron 63 aislamientos de *Nocardia* desde enero de 2000 hasta diciembre de 2022. Del total de aislamientos, solo 54 se consideraron de importancia clínica, con proceso infeccioso activo y fueron los incluidos en el estudio; el resto se excluyó por considerarse colonización (Figura 1).

Figura 1. Diagrama de inclusión y exclusión



Del total de paciente incluidos, 31 (57.4%) eran de sexo masculino. La mediana de edad fue de 49 años (RIC 35-61) al diagnóstico de la infección por *Nocardia*. Las comorbilidades más comúnmente encontradas fueron la enfermedad renal crónica (18/54 [33.3%]), cáncer activo (13 [24.1%]), diabetes mellitus (12 [22.2%]), hipertensión arterial sistémica (10 [18.5%]) y cardiopatía isquémica o estructural (9 [16.7%]). Alguna enfermedad autoinmune la presentaron 21 (38.9%) de los pacientes, de las más frecuentes son lupus eritematoso sistémico 8 (14.8%), vasculitis ANCA positivo 3 (5.6%) y dermatomiositis 3 (5.6%). En la serie se encontraron 8 (14.8%) pacientes con trasplante de órgano sólido, 7 (13%) con trasplante renal y 1 (1.9%) con trasplante hepático. Los pacientes que viven con VIH fueron 8 (14.8%), de estos 7 (87.5%) tenían diagnóstico de SIDA, 6 (75%) recibían tratamiento antirretroviral altamente activo y 5 (6.2%) tenían conteo de células CD4 menor de 200. De los medicamentos que consumían, los esteroides fueron los más comunes 42 (77.8%), de estos, 39 (72.2%) recibieron algún

esteroide por más de 2 semanas y 19 (35.2%) tenían una dosis equivalente a prednisona igual o mayor de 20 mg al día. El resto de medicamentos frecuentes fueron tacrolimus 18 (33.3%), azatioprina 10 (18.5%) y algún tipo de quimioterapia en 10 (18.5%). La tabla 1 muestra las características demográficas y antecedentes.

Tabla 1 Características demográficas, comorbilidades y medicación.

Variable	Total n= 54 (100 %)	Muertos n=15 (27.7%)	Vivos n=39 (72.2%)	OR (IC 95)	Valor de p
Edad, mediana (RIQ)	49 (35-61)	58 (44-66)	45 (35-58.5)	-	0.580
Rango de edad				2.286 (0.593-8.813)	0.223
- <65 años	42 (82.1%)	10 (66.7%)	32 (82.1%)		
- ≥65 años	12 (22.2%)	5 (33.3%)	7 (17.9%)		
Sexo al nacer, n (%)				1.258 (0.379-4.169)	0.707
- Hombre	31 (57.4%)	8 (53.3%)	23 (59%)		
- Mujer	23 (42.6%)	7 (46.7%)	16 (41%)		
Alcoholismo, n (%)	10 (18.5%)	1 (6.7%)	9 (23.1%)	0.238 (0.0227-2.067)	0.164
Tabaquismo, n (%)	16 (29.6%)	4 (26.7%)	12 (30.8%)	0.818 (0.216-3.097)	0.767
Comorbilidades, n (%)					
- Obesidad	5 (9.3%)	1 (6.7%)	4 (10.3%)	0.625 (0.064-6.094)	0.684
- Diabetes mellitus	12 (22.2%)	5 (33.3%)	7 (17.9%)	2.286 (0.593-8.813)	0.223
- Cirrosis hepática	6 (11.1%)	4 (26.7%)	2 (5.1%)	6.727 (1.084-41.768)	0.024
- ERC	18 (33.3%)	3 (20%)	15 (38.5%)	0.400 (0.097-1.655)	0.197
- TSR	5 (9.3%)	2 (13.3%)	3 (7.7%)	1.846 (0.277-12.322)	0.522
- Cardiopatía	9 (16.7%)	1 (6.7%)	8 (20.5%)	0.277 (0.032-2.430)	0.221
- HAS	10 (18.5%)	5 (33.3%)	13 (33.3%)	1.000 (0.283-3.437)	1.000
- EPOC	8 (14.8%)	1 (6.7%)	7 (17.9%)	0.327 (0.037-2.910)	0.269
- Cáncer	13 (24.1%)	4 (26.7%)	9 (23.15)	1.212 (0.390-4.748)	0.782
- Autoinmunidad	21 (38.9%)	7 (46.7%)	14 (35.9%)	1.300 (0.656-2.578)	0.467
- LES	8 (14.8%)	2 (13.3%)	6 (15.4%)	0.846 (0.151-4.745)	0.849
- Artritis reumatoide	2 (3.7%)	0	5 (5.1%)	-	0.371
- Síndrome Sjogren	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Dermatomiositis	3 (5.6%)	1 (6.7%)	2 (5.1%)	1.321 (0.111-15.748)	0.825
- PTI	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0	-	0.104
- EMTC	2 (3.7%)	1 (6.7%)	1 (2.6%)	2.714 (0.159-46.398)	0.475
- Hepatitis autoinmune	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0	-	0.104
- Vasculitis ANCA	3 (5.6%)	0	3 (7.7%)	-	0.269
- Anemia hemolítica	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0	-	0.104
- Miastenia gravis	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0	-	0.104
- TOR	8 (14.8%)	1 (6.7%)	7 (17.9%)	0.327 (0.037-2.910)	0.296
- Riñón	7 (13%)	0	7 (17.9%)		
- Hígado	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0		
Infección por VIH, n (%)					
- VIH	8 (14.8%)	3 (20%)	5 (12.8%)	1.700 (0.352-8.216)	0.506
- SIDA	7 (13 %)	3 (20%)	4 (10.3%)	2.188 (0.427-11.212)	0.340
- TAR	6 (11.1%)	2 (13.3%)	4 (10.3%)	1.346 (0.220-8.249)	0.747
- CD4 <200	5 (9.3%)	3 (20%)	5 (5.1%)	4.625 (0.689-31.046)	0.091
- CD4>200	3 (5.6%)	0	3 (7.7%)	-	0.269
Medicamentos, n (%)					
- Esteroides	42 (77.8%)	13 (86.7%)	29 (74.4%)	2.241 (0.429-11.707)	0.330
- PDN >2 semanas	39 (72.2%)	13 (86.7%)	26 (66.7%)	3.250 (0.636-16.601)	0.142
- <20 mg	20 (37%)	5 (33.3%)	15 (38.5%)	0.800 (0.229-2.799)	0.727
- >20 mg	19 (35.2%)	8 (53.8%)	11 (28.2%)	2.909 (0.849-9.963)	0.083
- PDN <2 semanas	3 (5.6%)	0	3 (7.7%)		0.269
- <20 mg	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)		0.531
- >20 mg	2 (3.7%)	0	2 (5.1%)		0.371
- Azatioprina	10 (18.5%)	4 (26.7%)	6 (15.4%)	2.000 (0.475-8.420)	0.339
- Tacrolimus	18 (33.3%)	5 (33.3%)	13 (33.3%)	1.000 (0.283-3.537)	1.000
- Mofetil micofenolato	4 (7.4%)	0	4 (10.3 %)	-	0.197
- Metotrexato	6 (11.1%)	0	6 (15.4%)	-	0.107
- Ciclosporina	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Quimioterapia	10 (18.5%)	3 (20.3%)	7 (17.9%)	1.143 (0.253-5.155)	0.862

EMTC (Enfermedad mixta del tejido conectivo), EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC (Enfermedad renal crónica), HAS (Hipertensión arterial sistémica), IC (Intervalo de confianza), LES (Lupus eritematoso sistémico), OR (Odds ratio), PDN (Prednisona), PTI (Púrpura trombocitopénica idiopática), RIC (Rango intercuartil), TAR (Tratamiento antirretroviral), TOR (Trasplante órgano sólido), TSR (terapia de sustitución renal).

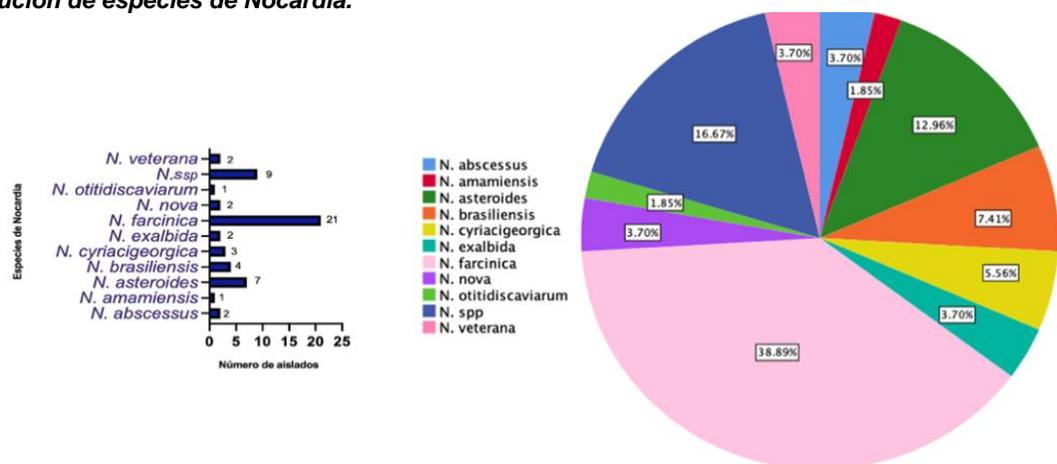
Los principales sitios de aislamiento de *Nocardia* fueron, pulmonar en 28 (51.9%), cerebro 5 (9.3%), piel 4 (7.4%) y otros sitios en 17 (31.4%). Incluyendo aquellas especies identificadas por morfología o técnica molecular, las principales aisladas fueron *N. farcinica* 21 (38.9%), *Nocardia sp.* 9 (16.7%), *N. asteroides* 7 (13%), *N. brasiliensis* 4 (7.4%) y otras especies 13 (24%). Tabla y figura 2.

Tabla 2. Sitios de afección y especies de *Nocardia* identificadas por morfológica y molecular.

Variable	Total n= 54 (100 %)	Muertos n=15 (27.7%)	Vivos n=39 (72.2%)	OR (IC 95 %)	Valor de p
Sitio de aislamiento					
- Pulmón o pleura	28 (51.9%)	8 (53.3%)	20 (51.3%)	1.086 (0.329-3.580)	0.893
- Cerebro	5 (9.3%)	2 (13.3%)	3 (7.7%)	1.846 (0.277-12.322)	0.522
- Piel	4 (7.4%)	0	4 (10.3%)	-	0.197
- Articular	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Bacteriemia	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Ocular	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Hueso	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Muscular	1 (1.9%)	1 (6.7%)	0	-	0.104
- Nasal	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- Abdominal	4 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
- Absceso	4 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
- Dos o más sitios	3 (5.6%)	2 (13.3%)	1 (2.6%)	5.846 (0.489-69.928)	0.122
Aislamiento de <i>Nocardia</i>					
- <i>N. spp</i>	9 (16.7%)	1 (6.7%)	8 (20.5%)	0.277 (0.032-2.430)	0.221
- <i>N. amamiensis</i>	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- <i>N. abscessus</i>	2 (3.7%)	1 (6.7%)	1 (2.6%)	2.714 (0.159-46.398)	0.475
- <i>N. cyriacgeorgica</i>	3 (5.6%)	2 (13.3%)	1 (2.6%)	5.846 (0.489-69.928)	0.122
- <i>N. brasiliensis</i>	4 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
- <i>N. asteroides</i>	7 (13%)	3 (20%)	4 (10.3%)	2.188 (0.427-11.212)	0.340
- <i>N. exalbida</i>	2 (3.7%)	0	2 (5.1%)	-	0.371
- <i>N. farcinica</i>	21 (38.9%)	5 (33.3%)	16 (41%)	0.719 (0.206-2.506)	0.604
- <i>N. nova</i>	2 (3.7%)	0	2 (5.1%)	-	0.371
- <i>N. otitidiscaviarum</i>	1 (1.9%)	0	1 (2.6%)	-	0.531
- <i>N. veterana</i>	2 (3.7%)	2 (13.3%)	0	-	0.020

N. (*Nocardia*), OR (Odds ratio)

Figura 2. Distribución de especies de *Nocardia*.



Las principales especies de *Nocardia* aisladas en pulmón, incluyendo identificación morfológica o molecular, fueron *N. farcinina* 8 (26.6%) y *N. asteroides* 6 (20%). Por identificación molecular, la especie con mayor número de aislados a nivel pulmonar la fue *N. farcinica* 5 (35.7%). El resto de especies se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Especies de *Nocardia* identificadas por morfología y biología molecular en cada sitio de aislamiento

Aislado microbiológico	Identificación molecular				Identificación morfológica			
	Todas N=32	Pulmón N=14	Piel N=3	Otros sitios N=15	Todas N=22	Pulmon N=14	Piel N=1	Otros sitios N=7
<i>Nocardia sp.</i>	4 (12.5%)	2 (14.2%)	1 (33.3%)	1(6.6%)	5 (22.7%)	3 (21.4%)	-	2 (28.5%)
<i>N. abscessus</i>	2 (6.2%)	2 (14.2%)	-	-	-	-	-	-
<i>N. cyriacigeorgica</i>	2 (6.2%)	1 (7.1%)	-	1(6.6%)	1 (4.5%)	-	-	1 (14.2%)
<i>N. brasiliensis</i>	2 (6.2%)	1 (7.1%)	1(33.3%)	-	2 (9%)	1 (7.1%)	1 (100%)	-
<i>N. asteroides</i>	-	-	-	-	7 (31.8%)	6 (42.8%)	-	1 (14.2%)
<i>N. farcinica</i>	15 (46.8%)	5 (35.7%)	-	10 (66.6%)	6 (27.2%)	3 (21.4%)	-	3 (42.8%)
<i>N. nova</i>	2 (6.2%)	1 (7.1%)	-	1(6.6%)	-	-	-	-
<i>N. otitidiscaviarum</i>	-	-	-	-	1 (4.5%)	1 (7.1%)	-	-
<i>N. veterana</i>	2 (6.2%)	1 (7.1%)	-	1(6.6%)	-	-	-	-
<i>N.exalbida</i>	2 (6.2%)	-	1(33.3%)	1(6.6%)	-	-	-	-
<i>N. amamiesis</i>	1 (3.1%)	1 (7.1%)	-	-	-	-	-	-

El sitio de afección por infección localizada se presentó en 28 (51.8%), en pulmón 26 (48.1%) y piel con 2 (3.7%). La infección invasiva se encontró en 26 (48.1%) pacientes, de estos la afección solo a sistema nervioso se presentó en 4 (7.4%), siendo la más común. El resto se describen en la tabla 4.

Tabla 4. Sitio de afección por infección localizada o invasiva

Sitios de afección microbiológica y clínica	N=54
Infección localizada	28 (51.8%)
- Pulmón	26 (48.1%)
- Piel	2 (3.7%)
Infección invasiva	26 (48.1%)
- SNC	4 (7.4%)
- SNC + Pulmón	2 (3.7%)
- SNC + Piel	1 (1.8%)
- SNC + Pulmón + Abdominal	2 (3.7%)
- SNC + Pulmón + Piel	2 (3.7%)
- SNC + Pulmón + Vertebral	1 (1.8%)
- SNC + Pulmón + Piel + Vertebral	1 (1.8%)
- SNC + Pulmón + Bacteriemia + Ocular	1 (1.8%)
- SNC + Pulmón + Bacteriemia + Ocular + Muscular	1 (1.8%)
- Osteomielitis vertebral	2 (3.7%)
- Osteomielitis tibia/peroné	1 (1.8%)
- Abdominal	2 (3.7%)
- Articular	1 (1.8%)

- Absceso epidural	1 (1.8%)
- Absceso muscular	1 (1.8%)
- Absceso ocular	1 (1.8%)
- Pulmón + Vertebral	1 (1.8%)
- Pulmón+ Vertebral + Abdominal	1 (1.8%)
- Pulmón + Bacteriemia	1 (1.8%)
- Pulmón + Nasal + Ganglionar	1 (1.8%)

Los datos clínicos con mayor frecuencia son fiebre 38 (70.4%), tos 37 (68.5%), expectoración 30 (55.6%) y pérdida de peso 19 (35.2%). En cuanto a lesiones dérmicas, fueron detectadas en 12 (22.2%) pacientes, las placas eritematosas en 6 (50%) y úlceras en 5 (9.3%). Solo 13 (24.1%) pacientes tenían algún tipo de afección a sistema nervioso central; 12 (22.2%) cefalea y 4 (7.4%) convulsiones y alucinaciones. Los hallazgos radiológicos encontrados fueron nódulos en 33 (61.7%), infiltrado alveolar en 20 (37%) y cavitación en 16 (29.6%) pacientes. Los resultados se muestran en tabla 5.

Tabla 5. Presentación clínica y hallazgos radiológicos.

Variable	Total n= 54 (100 %)	Muertos n=15 (27.7%)	Vivos n=39 (72.2%)	OR (IC 95)	Valor de p
Tipo de infección				0.921(0.921-3.036)	0.893
- Localizada	28 (51.8%)	8 (53.3%)	20 (51.3%)		
- Invasiva/diseminada	26 (48.1%)	7 (46.7%)	19 (48.7%)		
Clínica					
- Fiebre	38 (70.4%)	13 (86.7%)	25 (64.1%)	3.640 (0.716-18.506)	0.104
- Tos	37 (68.5%)	12 (80%)	25 (64.1%)	2.240 (0.539-9.307)	0.260
- Expectoración	30 (55.6%)	11 (73.3%)	19 (48.7%)	2.895 (0.785-10.678)	0.103
- Disnea	15 (27.8%)	6 (40%)	9 (23.1%)	2.222 (0.622-7.941)	0.214
- Hemoptisis	4 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
- Pérdida de peso	19 (35.2%)	6 (40%)	13 (33.3%)	1.333 (0.390-4.557)	0.646
- Lesiones en piel**	12 (22.2%)	3 (20%)	9 (23.1%)	0.833 (0.192-3.618)	0.808
- Nódulos en piel	4 (7.4%)	2 (13.3%)	2 (5.1%)	2.846 (0.363-22.316)	0.302
- Micetoma	2 (3.7%)	0	2 (5.1%)	-	0.371
- Placas eritematosas	6 (11.1%)	1 (6.7%)	5 (12.8%)	0.486 (0.052-4.542)	0.519
- Úlceras en piel	5 (9.3%)	3 (20%)	2 (5.1%)	4.625 (0.689-31.046)	0.091
- Dolor abdominal	7 (13%)	2 (13.3%)	5 (12.8%)	1.046 (0.180-6.081)	0.960
- Cefalea	12 (22.2%)	5 (33.3%)	7 (17.9%)	2.286 (0.593-8.813)	0.223
- Alucinación	4 (7.4%)	2 (13.3%)	2 (5.1%)	2.846 (0.363-22.316)	0.302
- Convulsiones	4 (7.4%)	0	3 (7.7%)	-	0.269
- Focalización	7 (13%)	4 (26.7%)	11 (28.2%)	0.926 (0.242-3.536)	0.910
- Clínica SNC***	15 (27.8%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
Hallazgos radiológicos					
- Nódulos	33 (61.1%)	9 (60%)	24 (61.5%)	0.938 (0.277-3.169)	0.917
- Infiltrado alveolar	20 (37%)	7 (46.7%)	13 (33.3%)	1.750 (0.520-5.888)	0.363
- Cavitación	16 (29.6%)	5 (33.3%)	11 (28.2%)	1.273 (0.354-4.578)	0.712
- Derrame pleural	9 (16.7%)	3 (20%)	6 (15.4%)	1.375 (0.296-6.384)	0.684
- Bronquiectasias	4 (7.4%)	1 (6.7%)	3 (7.7%)	0.857 (0.082-8.950)	0.897
- Afección bilateral	13 (24.1%)	3 (20%)	10 (25.6%)	0.725 (0.169-3.106)	0.664

*Infección invasiva=Aislamiento de *Nocardia* en un sitio estéril o afección ≥ 2 órganos no contiguos
**Lesiones en piel=Presencia de alguna dermatosis (Úlcera, placas, nódulos, micetoma)
***Clínica a SNC=Presencia de algún síntoma neurológico (Cefalea, alucinación, convulsiones y focalización).

En el análisis univariado (Tabla 6) entre los factores relacionados para presentar infección invasiva, la terapia de sustitución renal presentó un valor estadísticamente significativo, corroborado en el multivariado ($p=0.044$, OR 46.996 [IC95%: 1.101-2006.743]).

Tabla 6. Análisis univariado y multivariado para infección invasiva/diseminada por *Nocardia*.

Variable	UNIVARIADO		MULTIVARIADO*	
	RR (IC 95%)	Valor de p	RR (IC 95%)	Valor de p
- Sexo al nacer hombre	1.175 (0.632-2.184)	0.610		
- Edad <65 años	1.185 (0.890-1.578)	0.244		
- Edad ≥65 años	0.538 (0.184-1.578)			
- Alcoholismo	1.615 (0.513-5.087)	0.406		
- Tabaquismo	0.646 (0.273-1.527)	0.310		
Comorbilidades				
- Obesidad	0.718 (0.130-3.960)	0.702		
- Diabetes mellitus	0.769 (0.279-2.125)	0.610		
- Cirrosis hepática	0.215 (0.027-1.723)	0.102	0.296 (0.009-9.865)	0.496
- ERC	0.685 (0.313-1.499)	0.336		
- TSR	4.308 (0.514-36.079)	0.135	46.996 (1.101-2006.743)	0.044
- Cardiopatía	0.135 (0.018-1.004)	0.015	0.152 (0.004-5.986)	0.314
- Hipertensión arterial	0.685 (0.313-1.499)	0.336		
- EPOC	0.154 (0.020-1.167)	0.029	0.580 (0.034-9.81)	0.750
- Cáncer	1.723 (0.646-4.598)	0.267		
- Autoinmunidad	0.808 (0.409-1.594)	0.535		
- TOS	0.306 (0.056-1.675)	0.156	0.033 (0.001-1.362)	0.720
- VIH	1.077 (0.300-3.869)	0.910		
- Esteroides	1.077 (0.810-1.431)	0.610		
- PDN >2 semanas	1.023 (0.735-1.424)	0.893		
- >20 mg	1.481 (0.708-3.097)	0.291		
- Azatioprina	0.718 (0.228-2.261)	0.568		
- Tacrolimus	0.685 (0.313-1.499)	0.336		
- Mofetil micofenolato	0.359 (0.040-3.238)	0.336		
- Metotrexato	0.538 (0.107-2.697)	0.441		
- Quimioterapia	4.308 (1.006-18.450)	0.026	2.069 (0.231-18.537)	0.516
Sitios de aislamiento				
- Pulmonar	0.083 (0.022-0.315)	0.0001		
- Piel	1.077 (0.163-7.099)	0.939		
Clínica				
- Fiebre	1.197 (0.846-1.693)	0.310		
- Disnea	0.392 (0.142-1.078)	0.050	0.041 (0.002-0.95)	0.046
- Tos	0.583 (0.386-0.882)	0.005	0.144 (0.003-7.036)	0.329
- Expectoración	0.623 (0.372-1.045)	0.059	2.840 (0.097-83.519)	0.545
- Pérdida de peso	1.197 (0.579-2.471)	0.627		
- Lesiones en piel	1.508 (0.546-4.164)	0.423		
- Dolor abdominal	2.692 (0.571-12.691)	0.186	12.41 (0.583-264.285)	0.107
- Afección SNC	15.077 (2.130-10.6-744)	0.0001	1.825 (0.114-29.306)	0.671
Hallazgos radiológicos				
- Nódulos	0.615 (0.386-0.982)	0.030	0.4 (0.03-5.393)	0.490
- Infiltrado alveolar	1.077 (0.537-2.158)	0.835		
- Cavitación	0.646 (0.273-1.527)	0.310		
- Derrame pleural	0.862 (0.259-2.865)	0.808		
- Bronquiectasias	1.077 (0.163-7.099)	0.939		
- Afección bilateral	0.673 (0.252-1.796)	0.422		
Aislamiento de <i>Nocardia</i>				
- <i>N. spp</i>	0.538 (0.150-1.935)	0.330		
- <i>N. criaseagorgia</i>	2.154 (0.207-22.367)	0.509		
- <i>N. brasiliensis</i>	0.359 (0.040-3.238)	0.336		
- <i>N. asteroides</i>	0.808 (0.199-3.271)	0.764		
- <i>N. farcinica</i>	1.750 (0.869-3.526)	0.106	2.71 (0.339-21.691)	0.347
- <i>N. nova</i>	1.077 (0.071-16.347)	0.957		
- <i>N. veterana</i>	1.077 (0.071-16.347)	0.957		

EMTC (Enfermedad mixta del tejido conectivo), EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (Enfermedad renal crónica), IC (Intervalo de confianza), LES (Lupus eritematoso sistémico), OR (Odds ratio), PDN (Prednisona), RIC (Rango intercuartil), TAR (Tratamiento antirretroviral), TOR (Trasplante órgano sólido), TSR (terapia de sustitución renal).
 *Para el análisis multivariado de incluyeron las variables como cirrosis, TSR, TOS, cardiopatía, EPOC, quimioterapia, tos, expectoración, disnea, dolor abdominal, afección SNC, nódulos y N. farcinica. Por interacciones excluyó de sitio de aislamiento pulmón.

En cuanto al tratamiento solo 3 (5.6%) pacientes recibieron profilaxis con trimetropim/sulfametoxazol. Durante la terapia antimicrobiana para la infección por *Nocardia* en la inducción, 19 (35.2%) recibieron monoterapia y terapia combinada 35 (64.8%). La consolidación con monoterapia la recibieron 29 (51.9%) y terapia doble 17 (38.9%). Tabla 7. El fármaco más utilizado en la inducción como en consolidación es TMP/SMX en 48/54 (88.8%) y 42/48 (87.5%) pacientes, respectivamente.

Tabla 7. Tratamiento antimicrobiano y desenlaces

Variable	Total n= 54 (100 %)	Muertos n=15 (27.7%)	Vivos n=39 (72.2%)	OR (IC 95%)	Valor de p
Terapia antimicrobiana					
- Profilaxis con TMP/SMX	3 (5.6%)	0	3 (7.7%)	-	0.269
- Inducción monoterapia*	19 (35.2%)	5 (33.3%)	14 (35.9%)	0.893 (0.254-3.139)	0.860
- Inducción biterapia**	21 (38.9%)	6 (40%)	15 (38.5%)	1.067 (0.316-3.605)	0.917
- Inducción triterapia***	14 (25.9%)	4 (26.7%)	10 (25.6%)	1.055 (0.273-4.073)	0.939
- Consolidación monoterapia	29/48 (60.4%)	4/9 (44.4%)	25/39 (64.1%)	0.448 (0.103-1.946)	0.277
- Consolidación biterapia	17/48 (35.4%)	4/9 (44.4%)	13/39 (33.3%)	1.600 (0.367-6.985)	0.530
- No recibió consolidación	2/48 (4.1%)	1/9 (11.1%)	1/39 (2.5%)	-	-
Desenlaces					
- Mortalidad 28 días	6/52 (11.5%)				
- Mortalidad 6 meses	12/52 (23%)				
- Mortalidad 12 meses	14/52 (26.9%)				
- Cura clínica	38/52 (70.3%)				
- Recaída	0				
- Casos perdidos	2/54 (3.8%)				
*Inducción monoterapia= Tratamiento antibiótico empírico con un solo fármaco **Inducción biterapia= Tratamiento antibiótico empírico con dos fármacos ***Inducción triterapia= Tratamiento antibiótico empírico con tres fármacos *Consolidación monoterapia= Tratamiento antibiótico con un solo fármaco a realizar ajuste por sensibilidad **Consolidación biterapia= Tratamiento antibiótico con un dos fármacos al realizar ajuste por sensibilidad TMP/SMX (Trimetropim/sulfametoxazol), OR (Odds ratio)					

Se realizaron pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en 27 de los aislamientos de *Nocardia*. Todas de las especies tuvieron susceptibilidad a trimetropim/sulfametoxazol, amikacina y linezolid. La susceptibilidad para amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina, moxifloxacino, cefotaxima, ceftriaxona, tobramicina, imipenem, cefepime, minociclina, doxiciclina y ciprofloxacino fue de 81.4%, 55.5%, 48.1%, 44.4%, 40.7%, 37%, 29.6%, 22.2%, 18.5%, 11.1 % y 7.4% respectivamente. En la tabla 8 se presenta el resto de los datos.

Tabla 8. Susceptibilidad a los antibióticos por especie de *Nocardia*

Antibiótico	Todas las especies de <i>Nocardia</i> N= 27	<i>N. farcinica</i> N=12	<i>N. cyriaciageorgica</i> N=2	<i>N. exalbida</i> N=2	<i>N. nova</i> N=2	<i>N. abscessus</i> N=2	<i>Nocardi a sp.</i> N=2	<i>N. brasiliensis</i> N=3	<i>N. veterana</i> N=1	<i>N. amamiensis</i> N=1
Amikacina										
Susceptible	27 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
AMX/CLA										
Susceptible	22 (81.4%)	10 (83.3%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
Intermedio	4 (14.8%)	1 (8.3%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Resistente	1 (3.7%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Clarithromicina										
Susceptible	15 (55.5%)	11 (91.6%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	12 (44.4%)	1 (8.3%)	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Cefepime										
Susceptible	6 (22.2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (100%)
Intermedio	4 (14.8%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	17 (62.9%)	12 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (100%)	0 (0%)
Ceftriaxona										
Susceptible	11 (40.7%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (100%)
Intermedio	6 (22.2%)	4 (33.3%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Resistente	10 (37%)	8 (66.6%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Cefotaxima										
Susceptible	12 (44.4%)	1 (8.3%)	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (100%)
Intermedio	3 (11.1%)	1 (8.3%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	12 (44.4%)	10 (83.3%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Ciprofloxacino										
Susceptible	2 (7.4%)	2 (16.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Intermedio	5 (18.5%)	2 (16.6%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	1 (100%)	0 (0%)
Resistente	20 (74%)	8 (66.6%)	2 (100%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (66.6%)	0 (0%)	1 (100%)
Doxiciclina										
Susceptible	3 (11.1%)	1 (8.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Intermedio	3 (11.1%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistencia	21 (77.7%)	11 (91.6%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (33.3%)	1 (100%)	1 (100%)
Imipenem										
Susceptible	8 (29.6%)	2 (16.6%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Intermedio	3 (11.1%)	3 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	16 (59.2%)	7 (58.3%)	1 (50%)	2 (100%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Linezolid										
Susceptible	27 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Minociclina										
Susceptible	5 (18.5%)	3 (25%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Intermedio	7 (25.9%)	1 (8.3%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	15 (55.5%)	8 (66.6%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (66.6%)	1 (100%)	1 (100%)
Moxifloxacino										
Susceptible	13 (48.1%)	9 (75%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (66.6%)	0 (0%)	0 (0%)
Intermedio	8 (29.6%)	2 (16.6%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (33.3%)	1 (100%)	0 (0%)
Resistente	6 (22.2%)	1 (8.3%)	1 (50%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Tobramicina										
Susceptible	10 (37%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	2 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	1 (100%)
Intermedio	1 (3.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	16 (59.2%)	12 (100%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
TMP/SMX										
Susceptible	27 (100%)	12 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	2 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Intermedio	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Resistente	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

AMX/CLAV (Amoxicilina/ácido clavulánico), TMP/SMX (Trimetoprim/sulfametoxazol)

La mortalidad (Tabla 7) se analizó solo 52 pacientes; se excluyeron 2 pacientes ya que no recibieron tratamiento de consolidación. La mortalidad a los 28 días fue de 6 (11.5%), a los 6 meses de 12 (23%) y a los 12 meses de 14 (26.9%). La cura clínica se presentó en 39 (75%) de los pacientes. En el análisis univariado (Tabla 9), las variables que mostraron una asociación con la mortalidad fueron cirrosis hepática, uso de prednisona con dosis igual o mayor de 20 mg por más de 2 semanas, aislamiento de *Nocardia* en dos o más sitios, fiebre, expectoración, úlceras en piel y aislar *N.*

cyriacigeorgica. Al realizar el análisis multivariado solo la comorbilidad cirrosis hepática presentó significado estadístico ($P=0.044$, RR 26.212 [1.090-630.196]). La tabla 9 muestra el análisis univariado y multivariado para asociación con mortalidad. Las figuras 3, 4, 5, 6 y 7 representa las curvas de sobrevida global, enfermedad invasiva, asociada a cirrosis, tratamiento en las dos fases y en inmunosuprimidos.

Tabla 9. Análisis univariado y multivariado para la mortalidad

Variables	Análisis univariado		Análisis multivariado	
	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>	RR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
- Rango de edad ≥65 años	1.857 (0.696-4.954)	0.223		
- Sexo al nacer hombre	1.138 (0.589-2.199)	0.707		
- Alcoholismo	0.289 (0.040-2.089)	0.164	0.104 (0.004-2.426)	0.159
- Tabaquismo	0.867 (0.331-2.269)	0.767		
Comorbilidades				
- Obesidad	0.650 (0.079-5.355)	0.684		
- Diabetes mellitus	1.857 (0.696-4.954)	0.223		
- Cirrosis hepática	5.200 (1.061-25.487)	0.024	26.212 (1.090-630.196)	0.044
- ERC	0.520 (0.175-1.542)	0.197	0.239 (0.031-1.856)	0.171
- TSR	1.733 (0.321-9.367)	0.522		
- Cardiopatía	0.325 (0.044-2.382)	0.221		
- Hipertensión arterial	1.000 (0.431-2.321)	1.000		
- EPOC	0.371 (0.050-2.769)	0.269		
- Cáncer	1.156 (0.418-3.1929)	0.782		
- Autoinmunidad	1.300 (0.656-2.578)	0.467		
- Lupus eritematoso sistémico	0.867 (0.196-3.828)	0.849		
- Dermatomiositis	1.300 (0.127-13.300)	0.825		
- EMTC	2.600 (0.174-38.962)	0.475		
- Trasplante órgano sólido	0.371 (0.050-2.769)	0.296		
- VIH	1.560 (0.424-5.733)	0.506		
Medicación				
- Esteroides	1.166 (0.889-1.528)	0.330		
- PDN >2 semanas	1.300 (0.965-1.751)	0.142	2.672 (0.289-24.738)	0,387
- >20 mg	1.891 (0.949-3.766)	0.083	1.604 (0.277-9.283)	0.598
- Azatioprina	1.733 (0.568-5.293)	0.339		
- Tacrolimus	1.000 (0.431-2.321)	1.000		
- Quimioterapia	1.114 (0.331-3.753)	0.862		
Sitio de aislamiento				
- Pulmonar	1.040 (0.592-1.827)	0.893		
- Cerebro	1.733 (0.321-9.367)	0.522		
- Abdominal	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
- Absceso	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
- Dos o más sitios	5.200 (0.508-53.201)	0.122	9.114 (0.282-295.017)	0.213
Infección invasiva	0.958 (0.510-1.798)	0.893		
Clínica				
- Fiebre	1.350 (0.994-1.839)	0.104	5.679 (0.585-55.096)	0.134
- Tos	1.248 (0.884-1.763)	0.260		
- Expectoración	1.505 (0.966-2.346)	0.103	1.499 (0.242-9.293)	0.664
- Disnea	1.733 (0.745-4.031)	0.214		
- Hemoptisis	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
- Pérdida de peso	1.200 (0.560-2.572)	0.646		
- Lesiones en piel	0.867 (0.271-2.773)	0.808		
- Nódulos en piel	2.600 (0.402-16.824)	0.302		
- Placas eritematosas	0.520 (0.066-4.091)	0.519		
- Úlceras en piel	3.900 (0.722-21.077)	0.091	6.524 (0.500-85.075)	0.152
- Dolor abdominal	1.040 (0.226-4.793)	0.960		
- Clínica SNC	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
Hallazgos radiológicos				

- Nódulos	0.975 (0.602-1.579)	0.917		
- Infiltrado alveolar	1.400 (0.695-2.819)	0.363		
- Cavitación	1.182 (0.493-2.831)	0.712		
- Derrame pleural	1.300 (0.372-4.544)	0.684		
- Bronquiectasias	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
- Afección bilateral	0.780 (0.248-2.450)	0.664		
Aislamiento de <i>Nocardia</i>				
- <i>Nocardia</i> sp.	0.325 (0.044-2.382)	0.221		
- <i>N. abscessus</i>	2.600 (0.174-38.962)	0.475		
- <i>N. cyriaciigeorgica</i>	5.200 (0.508-53.201)	0.122	0.781 (0.025-24.480)	0.888
- <i>N. brasiliensis</i>	0.867 (0.098-7.693)	0.897		
- <i>N. asteroides</i>	1.950 (0.494-7.700)	0.340		
- <i>N. farcinica</i>	0.813 (0.362-1.824)	0.604		
EMTC (Enfermedad mixta del tejido conectivo), EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), ERC (Enfermedad renal crónica), IC (Intervalo de confianza), LES (Lupus eritematoso sistémico), OR (Odds ratio), PDN (Prednisona), RR (Razón riesgo), RIC (Rango intercuartilar), TOR (Trasplante órgano sólido), TSR (terapia de sustitución renal).				

Figura 3. Curva de supervivencia global.

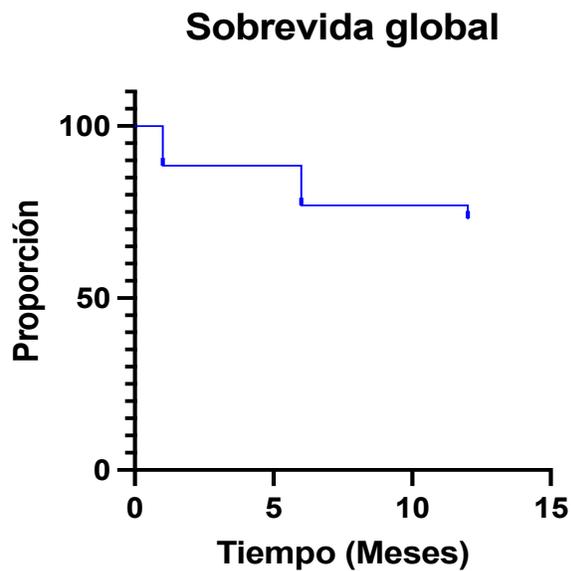


Tabla 10. Media de la supervivencia global

Media			
		IC 95 %	
Estimación	DE	LI	LS
10.038	0.544	8.973	11.104
DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)			

Figura 4. Supervivencia de acuerdo a infección invasiva/diseñinada por Nocardia

Supervivencia pacientes con infección invasiva

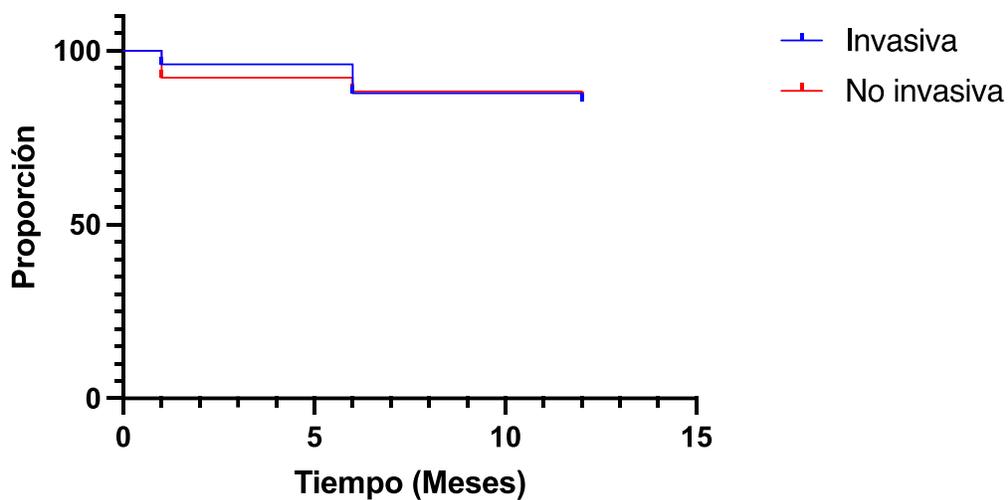


Tabla 11. Comparación global y media para la supervivencia en infección invasiva

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0.009	1	0.926
Media para el tiempo de supervivencia			
Infección invasiva	Estimación	DE	IC 95 %, LI - LS
Si	10.160	0.750	8.690 - 11.630
No	9.926	0.839	8.281 - 11.570
Global	10.038	0.544	8.973 - 11.104

DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)

Figura 5. Curva de supervivencia en infección por Nocardia de los pacientes con cirrosis hepática

Supervivencia pacientes con cirrosis hepática

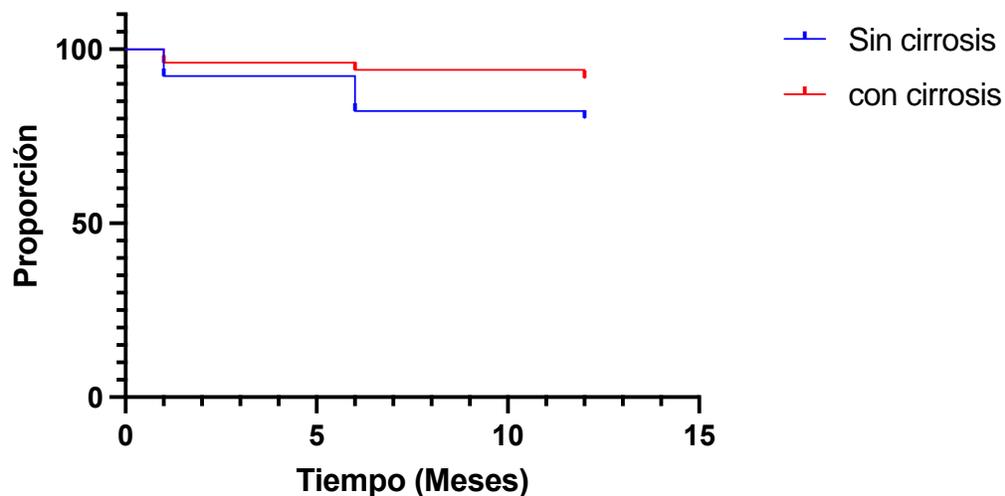


Tabla 12. Comparación global y media para la supervivencia en cirrosis hepática

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	6.254	1	0.012
Media para el tiempo de supervivencia			
Cirrosis hepática	Estimación	DE	IC 95 %, LI - LS
Si	7.333	2.336	2.755 - 11.912
No	10.391	0.535	9.343 - 11.440
Global	10.038	0.544	8.973 - 11.104
DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)			

Figura 6. Supervivencia de acuerdo a tratamiento de inducción en infección por Nocardia

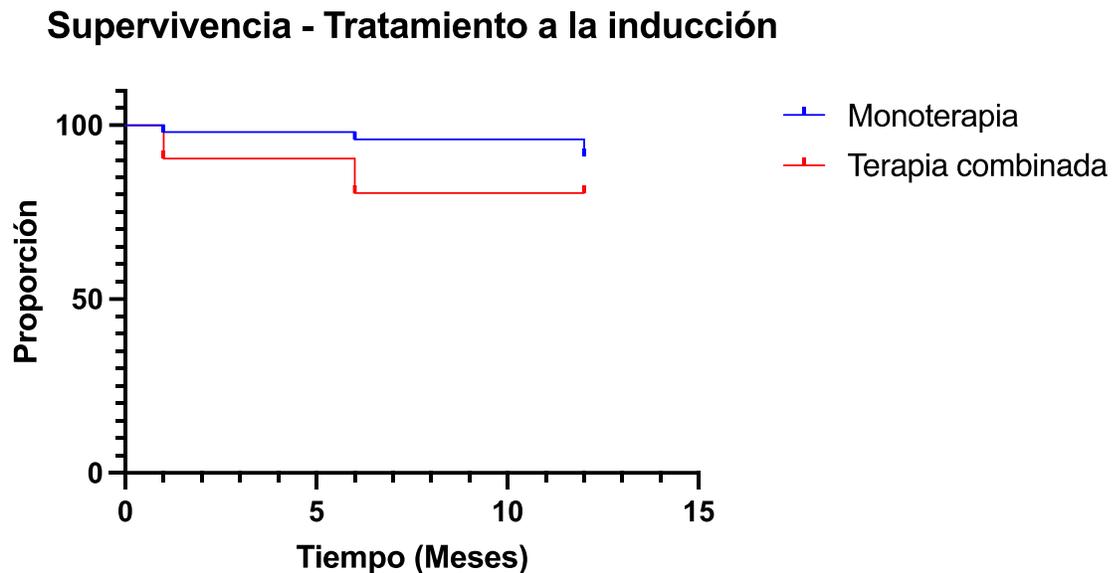
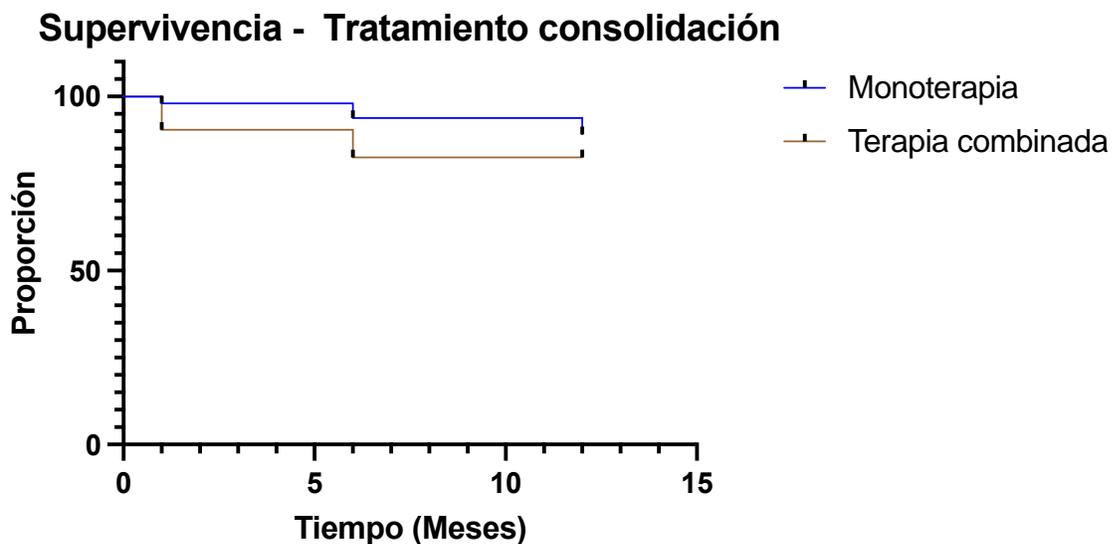


Tabla 13. Comparación global y media para la supervivencia en tratamiento a la inducción

Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	1.259	1	0.262
Media para el tiempo de supervivencia			
Inducción monoterapia	Estimación	DE	IC 95 %, LI - LS
Si	11.586	0.326	10.947 - 12.225
No	10.421	0.606	9.233 - 11.609
Global	11.125	0.324	10.490 - 11.760

DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)

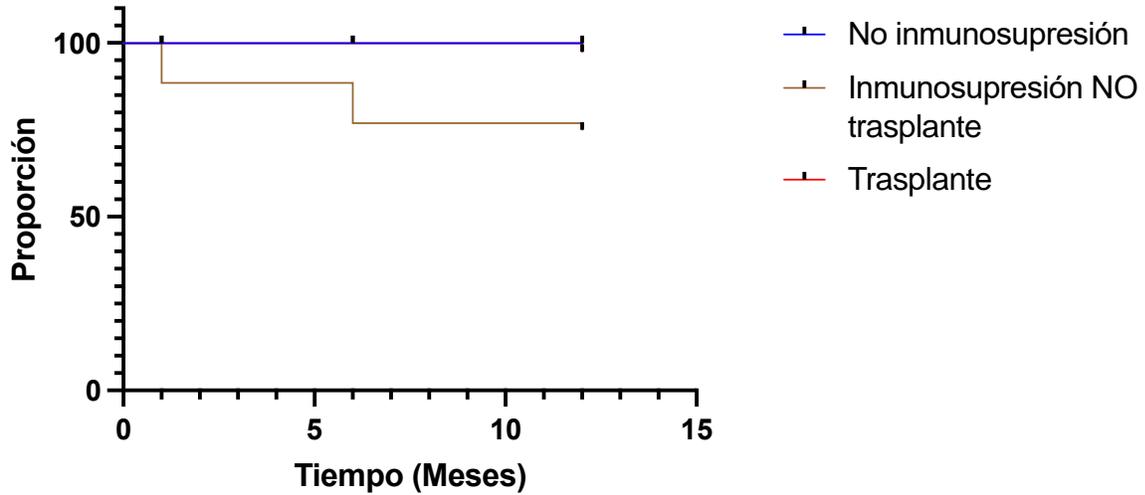
Figura 7. Supervivencia de acuerdo a tratamiento de consolidación en infección por Nocardia



Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	0,432	1	0.511
Media para el tiempo de supervivencia			
Inducción monoterapia	Estimación	DE	IC 95 %, LI - LS
Si	10.588	0.617	9.378 - 11.798
No	11.419	0.356	10.721 - 12.118
Global	11.125	0.324	10.490 - 11.760
DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)			

Figura 8. Supervivencia de acuerdo a estado inmunológico

Supervivencia pacientes con inmunosupresión



Comparaciones globales			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	3.941	2	0.139

Comparaciones No inmunosupresión vs inmunosupresión NO trasplante			
	Chi-cuadrado	gl	Sig
Log Rank (Mantel-Cox)	3.742	1	0.053
Media para el tiempo de supervivencia			
Inducción monoterapia	Estimación	DE	IC 95 %, LI - LS
Si	9.316	0.708	7.928 - 10.704
No	12.00	0.000	12.000 - 12.000
Global	10.038	0.544	8.973 - 11.104

DE (Desviación estándar), IC (Intervalo de confianza), LI (Límite inferior), LS (Límite superior)

DISCUSIÓN

En México existen pocos datos clínicos y de laboratorio sobre las infecciones causadas por las especies de *Nocardia*. No se conocen estudios que describan perfiles de distribución en enfermedad invasiva y resistencia a los antibióticos de las especies de *Nocardia* que circulan en el país. La mayoría de los estudios locales se centran en infección localizada a piel, específicamente micetoma.^{9, 43, 62}

La incidencia de *Nocardia* es mayor en personas adultas, sobre todo en aquellos mayores de 65 años.^{46, 63} En nuestro estudio encontramos una mediana de edad 49 años (35-61). La razón de afección de hombre/mujer fue de 1/0.6, esta proporción podría explicarse por las actividades cotidianas de las personas, es decir, los hombres están mayormente expuestos a realizar trabajo al aire libre y contacto con el suelo.

En México, la infección por *Nocardia* localizada a piel es la más reportada.^{9, 43, 62} Por mencionar, en los últimos años, son pocos los casos de infección invasiva reportados en la literatura.^{64, 65, 66} Por lo cual, no se puede determinar con exactitud cual es la presentación principal de la infección por *Nocardia* en nuestro país, además, este tipo de infecciones tiene gran similitud con la tuberculosis, siendo este un diagnóstico mayormente estudiado y probablemente la infección por *Nocardia* pase desapercibida.

En nuestra corte la infección localizada fue la presentación más común, pero con afección pulmonar (48.1%); fue poco frecuente encontrar enfermedad localizada en piel (3.7%). Lo anterior puede deberse a que la población reportada es este estudio; la mayoría tiene comorbilidades e inmunosupresión. Un hospital de tercer nivel en China, reportó que las infecciones en piel son más comunes en personas sin inmunocompromiso (33.3 vs 0 %) comparados las que tienen algún tipo de inmunosupresión.⁶³

Los datos clínicos más frecuentes son los respiratorios, ya que la presentación pulmonar fue la más común en un 48.1 % de los pacientes. Esto tiene similitud con una

cohorte de Carolina del Norte, donde la infección pulmonar ha sido la mas frecuente en un 62 %. Además, en esta última cohorte reporta que el 56 % de los pacientes estudiados con infección por *Nocardia* tenía inmunosupresión y 30 % algún tipo de trasplante. ⁶⁷ Otros hospitales de tercer nivel, han reportado afección principal a pulmón (79%) en sus paciente, siendo las bronquiectasias y alteración en la inmunidad celular, los factores predisponentes. ⁶⁸

Por otro lado, las datos clínicos son inespecíficos en nuestra población, por lo que complica diagnóstico. En la mayoría de los pacientes la sospecha clínica inicial fue infección por *Mycobacterium tuberculosis*, pero durante el abordaje y resultado microbiológico se determinó como causa a alguna de las especies de *Nocardia*. Por lo tanto la presentación clínica de Nocardiosis en personas con inmunocompromiso es compleja y representa un reto diagnóstico.

La enfermedad invasiva, es decir, la que afecta a 2 o más órganos no contiguos o aislamiento de *Nocardia* en un sitio o líquido estéril, se presentó en un 48.1%. Podemos explicar estas presentaciones debido a las características de la población atendida en nuestro hospital, ya que es un hospital de referencia y con carácter de tercer nivel de atención, por lo que, se tratan a pacientes con enfermedades y comorbilidades de base complejas, además, gran cantidad de nuestros pacientes son inmunosuprimidos. En otras cohortes, se ha reportado afección invasiva en un 12 y 14 %. ^{68,69} Además, la enfermedad invasiva ha sido mayormente reportada en persona con inmunocompromios comparado con los que no lo tienen (28 vs 4%). ⁶⁷

La principal especie de *Nocardia* identificada en nuestro estudio es *N. farcinica* (38.9%). En algunos aislados no se logró determinar la especie y se catalogaron como *Nocardia sp.* (16.7%). Lo anterior ha sido un reto en el laboratorio de microbiología, ya que la identificación de las especies de *Nocardia* antes del año 2014, se realizaba mediante la identificación morfológica y bioquímica. Esto limitó por mucho tiempo la identificación correcta de las especies. Posterior a 2014, la implementación de técnicas de secuencia molecular ayudó a identificar con exactitud (>95%) a las especies de

Nocardia.

De igual manera que la identificación, la susceptibilidad antimicrobiana no se realizó en todos los aislados de *Nocardia*, dado que esta determinación se implementó en nuestro laboratorio a partir del 2017. En nuestra cohorte de pacientes con infección pulmonar o invasiva, el 100 % los aislados de *Nocardia* fueron susceptibles a trimetropim/sulfametoxazol, linezolid y amikacina. Estos datos son similares a una cohorte en Japon, donde reportaron porcentajes de sensibilidad en todos sus aislados, de 100, 96 y 94 % para linezolid, amikacina y TMP/SMX, respectivamente.⁷⁰ Así mismo, otras cohortes en Francia y Taiwan reportan tasas bajas de resistencia a linezolid, amikacina y TMP/SMX en sus aislados.^{71, 72}

De acuerdo al tratamiento administrado, tanto en la inducción como en el mantenimiento, no encontramos diferencias significativas en mortalidad para el uso de monoterapia vs terapia combinada. La mortalidad de *Nocardia* en nuestra población 15/54 (27.8%) es similar a lo reportado en la literatura internacional. Encontramos una mayor mortalidad en pacientes con cirrosis hepática.

LIMITANTES Y FORTALEZAS

Es un estudio de carácter retrospectivo y por su naturaleza, algunos datos son los reportados en el expediente clínico y no tienen medidas rigurosas de captura y las definiciones discrepan.

Algunos de los aislados de *Nocardia* se identificaron mediante técnicas morfológicas, por lo que, no se conoce realmente la especie implicada. Asimismo, no todos los aislados tienen pruebas de susceptibilidad.

Es el primer estudio en México que reporta una gran cantidad de pacientes con infección no localizada a piel. La mayoría de los pacientes presentan comorbilidades

complejas e inmunosupresión. De los datos relevantes, el conocer la susceptibilidad de algunos aislados, realizado de acuerdo a las recomendaciones internacionales de la CLSI, nos da la fortaleza de conocer los patrones de susceptibilidad.

PERSPECTIVAS

Se requiere continuar con la captura de datos sobre la cohorte de pacientes con infección por *Nocardia* en nuestro hospital para determinar en un segundo punto, qué cambios se pueden dar conforme pasa el tiempo.

CONCLUSIONES

La infección por *Nocardia* se presenta en un 51.8% como enfermedad localizada, principalmente pulmonar, y 48.1 % diseminada. La especie de *Nocardia* mayormente aislada es *N. farcinina*. Todas las especies de *Nocardia* son sensibles a TMP/SMX, linezolid y amikacina. La mortalidad es de un 26.9 % a 12 meses y la cirrosis es un factor de riesgo para este desenlace.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wilson, J. W. (2012, April). Nocardiosis: updates and clinical overview. In *Mayo clinic proceedings* (Vol. 87, No. 4, pp. 403-407). Elsevier.
2. Saubolle, M. A., & Sussland, D. (2003). Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *Journal of clinical microbiology*, 41(10), 4497-4501.
3. Brown-Elliott, B. A., Brown, J. M., Conville, P. S., & Wallace Jr, R. J. (2006). Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clinical microbiology reviews*, 19(2), 259-282.
4. Engelkirk, P. G., & Duben-Engelkirk, J. L. (2008). *Laboratory diagnosis of infectious diseases: essentials of diagnostic microbiology*. Lippincott Williams & Wilkins.
5. Jorgensen, J. H., & Pfaller, M. A. (2015). Introduction to the 11th Edition of the Manual of Clinical Microbiology. *Manual of Clinical Microbiology*, 1-4.
6. Weed, Lyle A., et al. "Nocardiosis: clinical, bacteriologic and pathological aspects." *New England Journal of Medicine* 253.26 (1955): 1137-1143.
7. Duggal, Shalini Dewan, and Tulsı Das Chugh. "Nocardiosis: a neglected disease." *Medical Principles and Practice* 29.6 (2020): 514-523.
8. López-Martínez, R., Méndez-Tovar, L. J., Bonifaz, A., Arenas, R., Mayorga, J., Welsh, O., ... & Manzano-Gayosso, P. (2013). Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Med Mex*, 149(5), 586-92.
9. Laureijssen-van de Sande, W. (2013). Global Burden of Human Mycetoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS Neglected Tropical Diseases* (print), 7(11).
10. Darazam, I. A., Shamaei, M., Mobarhan, M., Ghasemi, S., Tabarsi, P., Motavasseli, M., & Mansouri, D. (2013). Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 15(5), 436.
11. Nwuba, C. O., Kogo, G., Ogbu, N., Abolarin, O., & Okonkwo, R. (2012). Nocardiosis-an emerging complication in the clinical management of HIV infected patients. *Retrovirology*, 9(1), 1-1.
12. Biscione, F., Cecchini, D., Ambrosioni, J., Bianchi, M., Corti, M., & Benetucci, J. (2005). Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23(7), 419-423.
13. Lucas, S. B., Hounnou, A., Peacock, C., Beaumel, A., Kadio, A., & De Cock, K. M. (1994). Nocardiosis in HIV-positive patients: an autopsy study in West Africa. *Tubercle and Lung Disease*, 75(4), 301-307
14. Sakyi, S. A., Danquah, K. O., Ephraim, R. D., Enimil, A., Frimpong, V., Ahenkorah Fondjo, L., & Darkoh, E. L. (2018). Evaluating the contribution of *Nocardia* spp. and *Mycobacterium tuberculosis* to pulmonary infections among HIV and non-HIV

- patients at the Komfo Anokye Teaching Hospital, Ghana. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 2018.
15. Saullo, J. L., & Miller, R. A. (2020). Update on Nocardia infections in solid-organ transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 25(4), 383-392.
 16. Restrepo, Alejandro, Nina M. Clark, and Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. "Nocardia infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation." *Clinical transplantation* 33.9 (2019): e13509.
 17. Peraira, J. R., Segovia, J., Fuentes, R., Jimenez-Mazuecos, J., Arroyo, R., Fuertes, B., ... & Pulpon, L. A. (2003, August). Pulmonary nocardiosis in heart transplant recipients: treatment and outcome. In *Transplantation proceedings* (Vol. 35, No. 5, pp. 2006-2008). Elsevier.
 18. Majeed, A., Beatty, N., Iftikhar, A., Mushtaq, A., Fisher, J., Gaynor, P., ... & Zangeneh, T. (2018). A 20-year experience with nocardiosis in solid organ transplant (SOT) recipients in the Southwestern United States: a single-center study. *Transplant Infectious Disease*, 20(4), e12904
 19. Peleg, A. Y., Husain, S., Qureshi, Z. A., Silveira, F. P., Sarumi, M., Shutt, K. A., ... & Paterson, D. L. (2007). Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clinical Infectious Diseases*, 44(10), 1307-1314.
 20. Gibson, M., Yang, N., Waller, J. L., Young, L., Bollag, W. B., Kheda, M., ... & Baer, S. L. (2022). Nocardiosis in renal transplant patients. *Journal of Investigative Medicine*, 70(1), 36-45.
 21. Martinez Tomas, R., Menendez Villanueva, R., Reyes Calzada, S., Santos Durantez, M., Valles Tarazona, J. M., Modesto Alapont, M., & Gobernado Serrano, M. (2007). Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology*, 12(3), 394-400.
 22. Barrio, M. I., Martínez, M. C., Prados, C., Girón, R. M., Maiz, L., Martínez, M. T., & de Neumomadrid, G. D. F. Q. (2008). Aislamiento de Nocardia en pacientes con fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*, 44(2), 109-112.
 23. Sullivan, D. C., & Chapman, S. W. (2010). Bacteria that masquerade as fungi: actinomycosis/nocardia. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 7(3), 216-221.
 24. Duggal, S. D., & Chugh, T. D. (2020). Nocardiosis: a neglected disease. *Medical Principles and Practice*, 29(6), 514-523.
 25. Beaman, Blaine L., and LoVelle Beaman. "Nocardia species: host-parasite relationships." *Clinical microbiology reviews* 7.2 (1994): 213-264.

26. Margalit, I., Lebeaux, D., Tishler, O., Goldberg, E., Bishara, J., Yahav, D., & Coussement, J. (2021). How do I manage nocardiosis?. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 550-558.
27. Yildiz, O., & Doganay, M. (2006). Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections. *Current opinion in pulmonary medicine*, 12(3), 228-234.
28. Ninan, M. M., Venkatesan, M., Balaji, V., Rupali, P., & Michael, J. S. (2022). Pulmonary nocardiosis: Risk factors and species distribution from a high burden centre. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 40(4), 582-584.
29. Li, J., Shen, H., Yu, T., Tao, X. Y., Hu, Y. M., Wang, H. C., & Zou, M. X. (2022). Isolation and Characterization of Nocardia Species from Pulmonary Nocardiosis in a tertiary hospital in China. *Japanese Journal of Infectious Diseases*, 75(1), 31-35.
30. Fujita, T., Ikari, J., Watanabe, A., & Tatsumi, K. (2016). Clinical characteristics of pulmonary nocardiosis in immunocompetent patients. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 22(11), 738-743.
31. Al Umairi, R. S., Pandak, N., & Al Busaidi, M. (2022). The Findings of Pulmonary Nocardiosis on Chest High Resolution 7 Computed Tomography 8 A single center experience and review of literature 9.
32. Kanne, J. P., Yandow, D. R., Mohammed, T. L. H., & Meyer, C. A. (2011). CT findings of pulmonary nocardiosis. *American Journal of Roentgenology*, 197(2), W266-W272.
33. Lebeaux, D., et al. "Nocardiosis in transplant recipients." *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* 33 (2014): 689-702.
34. Steinbrink, J., Leavens, J., Kauffman, C. A., & Miceli, M. H. (2018). Manifestations and outcomes of nocardia infections: comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine*, 97(40)
35. Derungs, T., Leo, F., Lodenkemper, C., & Schneider, T. (2021). Treatment of disseminated nocardiosis: A host–pathogen approach with adjuvant interferon gamma. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(10), e334-e340
36. Keenan, J. G., & Mohapatra, S. (2017). Nocardia beijingensis brain abscesses in an HIV-infected individual. *IDCases*, 9, 65-69.
37. Kumar, V. A., Augustine, D., Panikar, D., Nandakumar, A., Dinesh, K. R., Karim, S., & Philip, R. (2014). Nocardia farcinica brain abscess: epidemiology, pathophysiology, and literature review. *Surgical infections*, 15(5), 640-646.
38. Mamelak, A. N., Obana, W. G., Flaherty, J. F., & Rosenblum, M. L. (1994). Nocardial brain abscess: treatment strategies and factors influencing outcome. *Neurosurgery*, 35(4), 622-631.
39. Baldawa, S., Nayak, N., Kukreja, S., D'souza, D., Diyora, B., & Sharma, A. (2014). Cerebral nocardiosis. *Asian Journal of Neurosurgery*, 9(04), 245-245.
40. Ramos-e-Silva, M., Lopes, R. S., & Trope, B. M. (2020). Cutaneous nocardiosis: a great imitator. *Clinics in Dermatology*, 38(2), 152-159.

41. Cardenas-de la Garza, J. A., Welsh, O., Cuellar-Barboza, A., Suarez-Sanchez, K. P., De la Cruz-Valadez, E., Cruz-Gomez, L. G., ... & Vera-Cabrera, L. (2020). Clinical characteristics and treatment of actinomycetoma in northeast Mexico: A case series. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, *14*(2), e0008123.
42. Emery, D., & Denning, D. W. (2020). The global distribution of actinomycetoma and eumycetoma. *PLoS neglected tropical diseases*, *14*(9), e0008397.
43. López-Martínez, R., Méndez-Tovar, L. J., Bonifaz, A., Arenas, R., Mayorga, J., Welsh, O., ... & Manzano-Gayosso, P. (2013). Actualización de la epidemiología del micetoma en México. Revisión de 3,933 casos. *Gac Med Mex*, *149*(5), 586-92.
44. Brown-Elliott, B. A., Brown, J. M., Conville, P. S., & Wallace Jr, R. J. (2006). Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clinical microbiology reviews*, *19*(2), 259-282.
45. Conville, P. S., Brown-Elliott, B. A., Smith, T., & Zelazny, A. M. (2018). The complexities of *Nocardia* taxonomy and identification. *Journal of clinical microbiology*, *56*(1), e01419-17.
46. Traxler, R. M., Bell, M. E., Lasker, B., Headd, B., Shieh, W. J., & McQuiston, J. R. (2022). Updated Review on *Nocardia* Species: 2006–2021. *Clinical Microbiology Reviews*, *35*(4), e00027-21.
47. Petti, C. A., Bosshard, P. P., Brandt, M. E., Clarridge, J. E., Feldblyum, T. V., Foxall, P., ... & Procop, G. (2008). Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing; approved guideline. *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Documents*, *28*, 19087-1898.
48. Martínez-Gamboa. Identificación de *Nocardia* spp. por MALDI-TOF, uso de la identificación molecular como estándar de oro. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. Publivado en línea 2018:40-40.
49. Marín, M., Ruiz, A., Iglesias, C., Quiroga, L., Cercenado, E., Martín-Rabadán, P., ... & Rodríguez-Sánchez, B. (2018). Identification of *Nocardia* species from clinical isolates using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clinical Microbiology and Infection*, *24*(12), 1342-e5.
50. Woods, G. L., Wengenack, N. L., Lin, G., Brown-Elliott, B., Cirillo, D., Conville, P., ... & Turnridge, J. D. (2018). Performance standards for susceptibility testing of mycobacteria, nocardia spp. and other aerobic actinomycetes. *CLSI document M62Ed1*. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*.
51. Mehrabadi, S. M., Taraghian, M., Pirouzi, A., Khaledi, A., Neshani, A., & Rashki, S. (2020). Pulmonary Nocardiosis in suspected tuberculosis patients: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Ethiopian journal of health sciences*, *30*(2).
52. Lebeaux, D., Coussement, J., Bodilsen, J., & Tattevin, P. (2021). Management dilemmas in *Nocardia* brain infection. *Current opinion in infectious diseases*, *34*(6), 611-618.

53. Woods GL, Wengenack NL, Grace Lin D, et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia spp., and Other Aerobic Actinomycetes. Published online 2018. Acceso en línea enero 14, 2023. www.clsi.org.
54. Woods, G. L., Brown-Elliott, B. A., Conville, P. S., Desmond, E. P., Hall, G. S., Lin, G., ... & Witebsky, F. G. (2011). Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes.
55. Chazen, G. (1987). Nocardia. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, 8(6), 260-263.
56. Long, P. F. (1994). A retrospective study of Nocardia infections associated with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Infection*, 22(5), 362-364.
57. Liu, D. (Ed.). (2011). *Molecular detection of human bacterial pathogens*. CRC press.
58. Brown-Elliott, B. A., Biehle, J., Conville, P. S., Cohen, S., Saubolle, M., Sussland, D., ... & Wallace Jr, R. J. (2012). Sulfonamide resistance in isolates of Nocardia spp. from a US multicenter survey. *Journal of clinical microbiology*, 50(3), 670-672.
59. Tremblay, J., Thibert, L., Alarie, I., Valiquette, L., & Pépin, J. (2011). Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988–2008. *Clinical microbiology and infection*, 17(5), 690-696.
60. Uhde, K. B., Pathak, S., McCullum Jr, I., Jannat-Khah, D. P., Shadomy, S. V., Dykewicz, C. A., ... & Brown, J. M. (2010). Antimicrobial-resistant nocardia isolates, United States, 1995–2004. *Clinical infectious diseases*, 51(12), 1445-1448.
61. Conan, P. L., Matignon, M., Bleibtreu, A., Guillot, H., Van Laecke, S., Brenier, H., ... & Lebeaux, D. (2021). Trimethoprim/sulfamethoxazole for nocardiosis in solid organ transplant recipients: Real-life data from a multicentre retrospective study. *Transplant infectious disease*, 23(4), e13669.
62. Bonifaz, A., Tirado-Sánchez, A., Calderón, L., Saúl, A., Araiza, J., Hernández, M., ... & Ponce, R. M. (2014). Mycetoma: experience of 482 cases in a single center in Mexico. *PLoS neglected tropical diseases*, 8(8), e3102.
63. Wang, H., Zhu, Y., Cui, Q., Wu, W., Li, G., Chen, D., ... & Lu, B. (2022). Epidemiology and antimicrobial resistance profiles of the Nocardia species in China, 2009 to 2021. *Microbiology Spectrum*, 10(2), e01560-21.
64. Bonifaz, A., Tirado-Sánchez, A., Torres-Erazo, D., & Hernández-Castro, R. (2020). Ganglionic cutaneous nocardiosis in a patient with AIDS. *International Journal of Infectious Diseases*, 101, 83-84.
65. Ibarra-Morales, D., Quiroz-García, A. C., Gutiérrez, G., Arellano-Mendoza, M. I., & Bonifaz, A. (2018). Actinomicetoma torácico con afección pulmonar. Tratamiento con carbapenémico y aminoglucósido. *Medicina interna de México*, 34(1), 136-141.

66. Martinez-Gamboa, A., Cervera-Hernandez, M. E., Torres-Gonzalez, P., Rangel-Cordero, A., Ponce-de-Leon, A., & Sifuentes-Osornio, J. (2017). First case of *Nocardia amamiensis* pulmonary infection in Mexico. *New Microbes and New Infections*, 16, 1-2.
67. Woodworth, M. H., Saullo, J. L., Lantos, P. M., Cox, G. M., & Stout, J. E. (2017). Increasing *Nocardia* incidence associated with bronchiectasis at a tertiary care center. *Annals of the American Thoracic Society*, 14(3), 347-354.
68. Paige, E. K., & Spelman, D. (2019). Nocardiosis: 7-year experience at an Australian tertiary hospital. *Internal medicine journal*, 49(3), 373-379.
69. Mazzaferri, F., Cordioli, M., Segato, E., Adami, I., Maccacaro, L., Sette, P., ... & Azzini, A. M. (2018). *Nocardia* infection over 5 years (2011-2015) in an Italian tertiary care hospital. *New Microbiol*, 41(2), 136-140.
70. Toyokawa, M., Ohana, N., Ueda, A., Imai, M., Tanno, D., Honda, M., ... & Shimura, H. (2021). Identification and antimicrobial susceptibility profiles of *Nocardia* species clinically isolated in Japan. *Scientific Reports*, 11(1), 16742.
71. Lebeaux, D., Bergeron, E., Berthet, J., Djadi-Prat, J., Mouniee, D., Boiron, P., ... & Rodriguez-Nava, V. (2019). Antibiotic susceptibility testing and species identification of *Nocardia* isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010–2015. *Clinical Microbiology and Infection*, 25(4), 489-495.
72. Lao, C. K., Tseng, M. C., Chiu, C. H., Chen, N. Y., Chen, C. H., Chung, W. H., ... & Wu, T. S. (2022). Clinical manifestations and antimicrobial susceptibility of *Nocardia* species at a tertiary hospital in Taiwan, 2011–2020. *Journal of the Formosan Medical Association*, 121(10), 2109-2122.