

Nocardiosis en pacientes infectados por el VIH

Fernando Biscione, Diego Cecchini, Juan Ambrosioni, Mario Bianchi, Marcelo Corti y Jorge Benetucci

Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz. Buenos Aires. Argentina.

ANTECEDENTES. La nocardiosis es una enfermedad bacteriana asociada con estados de inmunodeficiencia, incluyendo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

MÉTODOS. Se analizaron en forma retrospectiva las historias clínicas de 27 pacientes con nocardiosis e infección por VIH asistidos entre los años 1993 y 2004. Se evaluaron las características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas, microbiológicas y terapéuticas.

RESULTADOS. Eran hombres el 81% con una mediana de edad de 30 años. Un elevado porcentaje de pacientes (89%) tenían antecedentes de enolismo, tabaquismo (80%) y uso de drogas intravenosas (82%). El 85% tenía diagnóstico previo de infección por el VIH. La mediana de linfocitos T CD4+ (n = 17) al momento del diagnóstico de nocardiosis fue de 15 células/μl. Predominaron las formas clínicas pulmonar (70%), cutánea (11%) y diseminada (11%). Los materiales más frecuentes para el diagnóstico incluyeron muestras de esputo (52%), punción-aspiración de piel y partes blandas (22%) y lavado broncoalveolar (19%). El patrón radiológico pulmonar predominante fue alveolar: 74%, seguido de cavidades pulmonares en el 32%. La especie se pudo identificar en 13 pacientes (48%); la más frecuente fue el complejo *Nocardia asteroides* en el 84% (n = 11). Los antimicrobianos más utilizados fueron cotrimoxazol (78%), amikacina (59%) y ciprofloxacino (33%). En el 78% de los casos el tratamiento fue combinado y la asociación más frecuente fue cotrimoxazol-amikacina. La mortalidad global fue del 37%.

CONCLUSIONES. La nocardiosis es una enfermedad poco frecuente en pacientes infectados por el VIH. Su diagnóstico debería considerarse en sujetos con inmunodepresión grave (linfocitos T CD4+ < 50 células/μl) y compromiso pulmonar o pericárdico.

Palabras clave: Nocardiosis. Sida. VIH. *Nocardia asteroides*.

Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection

BACKGROUND. Nocardiosis is a bacterial disease that occurs in immunocompromised patients, including those infected by the human immunodeficiency virus (HIV).

METHODS. We retrospectively analyzed the clinical records of 27 HIV-positive patients with nocardiosis seen during the period of 1993 to 2004. Clinical presentations, diagnostic methods, predominant species, antimicrobial therapy and outcome were analyzed.

RESULTS. Among the total, 81% were males and the median age was 30 years. There was an elevated percentage of alcoholism (89%), smoking (80%) and intravenous drug use (82%). A previous positive serology for HIV infection was present in 85% of the patients. Plasma CD4+ T cell count at the time of diagnosis in 15 of 17 patients (88%) was below 50 cells/μl (median 15 cells/μl). The most frequent clinical onset was pulmonary in 70%, followed by cutaneous in 11% and disseminated in 11%. The main specimens for diagnostic bacterial isolation were sputum (54%), skin and soft tissues (22%) and bronchoalveolar lavage (19%). The predominant pulmonary radiological pattern was alveolar infiltration (74%), followed by cavitations (32%). The species was identified in 13 patients (48%); *Nocardia asteroides* was isolated in 84% (n = 11). The main antimicrobial drugs prescribed were cotrimoxazole (78%), amikacin (59%) and ciprofloxacin (33%). Dual therapy was used in 78% of the cases, with cotrimoxazole-amikacin being the most frequent. Overall mortality was 37%.

CONCLUSIONS. Nocardiosis is an unusual infection among HIV-infected patients. The diagnosis should be considered in patients with CD4+ T cell counts below 50/μL and lung or pericardial involvement.

Key words: Nocardiosis. AIDS. HIV. *Nocardia asteroides*.

Introducción

Los microorganismos incluidos en el género *Nocardia*, orden *Actinomycetales*, son bacterias filamentosas, aerobias, saprobas de la naturaleza y responsables de un amplio espectro de infecciones humanas. Las especies identificadas con más frecuencia son *Nocardia asteroides*, *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, *N. farcinica*, *N. nova* y *N. transvalensis*. *N. asteroides* es responsable de la mayoría de los casos. El ingreso al ser humano se suele producir habitualmente a través del tracto respiratorio, produciendo producir enfermedad pulmonar de curso agudo o

Correspondencia: Dr. D. Cecchini.
Avda. Santa Fe, 1.270, 3° C. CP B1019BRM. Buenos Aires. Argentina.
Correo electrónico: dcechini@intramed.net

Manuscrito recibido el 6-10-2004; aceptado el 21-12-2004.

crónico. La colonización asintomática del tracto respiratorio es común en pacientes con afecciones pulmonares crónicas subyacentes como enfermedad broncopulmonar obstructiva crónica (EBOC) o silicosis, aunque en estos también pueden generar infecciones respiratorias agudas o crónicas que simulan a la tuberculosis¹. El aislamiento de *Nocardia* spp. a partir de muestras de esputo tiene valor diagnóstico cuando el examen microscópico directo ha sido positivo o en aquellos casos en que se han obtenido reiterados cultivos positivos a partir de diferentes muestras¹. *N. brasiliensis* es la segunda especie en frecuencia. Su ingreso se produce habitualmente a través de la piel por inoculación traumática, dando origen a infecciones localizadas de piel y tejido celular subcutáneo, micetomas de granos blancos o formas linfocutáneas similares a la esporotricosis. La diseminación hematogena de los microorganismos, habitualmente hacia el SNC y los tejidos blandos, está por lo general precedida por una infección pulmonar. Si bien es rara en sujetos inmunocompetentes, se ha descrito ampliamente en pacientes con diversas condiciones de depresión de la inmunidad humoral y celular como trasplante de médula ósea, neoplasias hematológicas, lupus eritematoso sistémico, tumores sólidos, tratamiento prolongado con corticoides, y trasplante de órganos sólidos como riñón, corazón e hígado²⁻⁴. Además, durante los últimos años se ha reconocido la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como un factor de riesgo para nocardiosis^{2,5,6}. En el presente trabajo se describen las características epidemiológicas, clínicas, inmunológicas, radiológicas, la evolución y la respuesta al tratamiento de 27 pacientes con diagnóstico de infección por el VIH y nocardiosis.

Métodos

Se analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas pertenecientes a pacientes con aislados de *Nocardia* spp. a partir de muestras clínicas y serología positiva para VIH, previa o al momento del diagnóstico de nocardiosis, asistidos en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz de Buenos Aires, Argentina, entre los años 1993 y 2004. Sólo se incluyeron en la evaluación aquellos cultivos pertenecientes a pacientes en los que *Nocardia* spp. se consideró como causa de enfermedad. Se consideró infección por *Nocardia* spp. en aquellos casos en los que el microorganismo fue identificado a partir de al menos una muestra extrapulmonar; o cuando la identificación se efectuó a partir del lavado broncoalveolar (LBA) o en dos o más muestras de esputo, con una muestra positiva con la tinción de Kinyoun, asociado con manifestaciones clínicas y radiológicas compatibles con el diagnóstico, y en los cuales no fue posible identificar otro patógeno como responsable del cuadro. En aquellos pacientes que no cumplieron estos criterios, aun con respuesta clínica favorable al tratamiento, no pudo asegurarse que *Nocardia* spp. fuera la causa de enfermedad y sólo se consideró colonización por este microorganismo.

Se evaluaron las siguientes variables epidemiológicas: sexo, edad, tabaquismo crónico, alcoholismo crónico, adicción a drogas por vía intravenosa (ADIV) y uso previo de antimicrobianos con reconocida actividad frente al género *Nocardia*. También se consideraron las enfermedades comórbidas como diabetes mellitus, EBOC, hepatopatía crónica, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva, como también tratamiento con corticoides (prednisona > 20 mg/día o equivalente, durante 14 días o más) o uso de citostáticos. Con respecto al estadio de la infección por el VIH, se consideró el recuento de linfocitos T CD4+ en sangre periférica, al igual que los eventos pertenecientes a las categorías clínicas B y C de la clasificación de los centros de prevención y control de enfermedades del año 1993, previos o al momento del diagnóstico de nocardiosis.

La metodología de identificación del microorganismo incluyó la realización de tinción de Kinyoun y Gram en todos los materiales. El aislamiento primario se llevó a cabo en medios de Thayer-Martin y agar glicerinado o agar sangre y agar chocolate, incubándose en estufa a 35-37 °C hasta 21 días. En los cultivos positivos se realizó nuevamente tinción de Kinyoun y Gram. Las pruebas realizadas para la identificación de los aislados fueron: hidrólisis de caseína; licuación de cristales de xantina, tirosina e hipoxantina; producción de ureasa; crecimiento en medio de gelatina al 0,4% y susceptibilidad a los siguientes antimicrobianos (método de Kirby-Bauer): ciprofloxacino, cefotaxima, gentamicina, tobramicina, imipenem, cotrimoxazol, minociclina, eritromicina, amikacina, ampicilina y ampicilina-sulbactam, que permiten el reconocimiento de *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum* y complejo *N. asteroides*.

Las formas clínicas de presentación se dividieron en pulmonar, neurológica, de piel y tejido celular subcutáneo y diseminada. Para cada forma clínica se consignaron los signos o síntomas predominantes, a saber: tos, expectoración mucopurulenta, dolor torácico, hemoptisis y disnea para la presentación pulmonar; cefalea, convulsiones, síndrome meníngeo, déficit motor focal, síndrome de hipertensión intracraneal, déficit de pares craneales y alteración del sensorio para la forma neurológica; y abscesos subcutáneos, síndrome linfocutáneo, micetoma y adenopatías para el compromiso de piel y tejido celular subcutáneo. Los patrones radiológicos pulmonares se clasificaron en infiltrados intersticiales, broncoalveolares, cavidades, adenopatías hiliomediastinales y derrame pleural. También se consideraron en la metodología los procedimientos quirúrgicos efectuados con fines diagnósticos y/o terapéuticos.

Debido a la característica retrospectiva del estudio no pudieron establecerse parámetros objetivos de evolución clínica; sólo se estableció la mortalidad global de la serie.

Los datos se almacenaron y procesaron en el programa Statistix.

Resultados

Durante el período 1993-2004 sobre 17.500 pacientes infectados por el VIH asistidos en el Hospital de Enfermedades Infecciosas Francisco Javier Muñiz de Buenos Aires, 29 (0,17%) presentaron aislamiento de *Nocardia* spp. a partir de materiales clínicos. En el análisis final se incluyeron 27 pacientes con diagnóstico de infección por *Nocardia* spp., de acuerdo con los criterios enunciados. Dos pacientes fueron excluidos del análisis por considerarse que sólo se trataba de colonización pulmonar. Veintidós pacientes (81%) fueron de sexo masculino y cinco (19%) de sexo femenino. La mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 30 años. De los casos de los que se dispuso de información, el 80% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo, el 89% de etilismo crónico y el 82% de ADIV. Ningún paciente se encontraba recibiendo tratamiento antirretroviral al momento del diagnóstico ni lo recibió durante la internación. Sólo el 11% de los pacientes recibía cotrimoxazol como profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci*. Ningún paciente presentaba antecedentes de diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca congestiva, tratamiento con corticoides o uso de citostáticos. En 2 enfermos se encontraron hallazgos bioquímicos y ultrasonográficos indicativos de hepatopatía crónica.

En el 85% de los 27 pacientes evaluados el diagnóstico de infección por el retrovirus fue previo al de nocardiosis, mientras que en el 15% restante el diagnóstico de infección por el VIH coincidió con el de nocardiosis. Para los pacientes con serología reactiva para el VIH previa, la mediana de tiempo hasta el diagnóstico de nocardiosis fue de

un año (límites: 1-10 años). Del total de pacientes, 11 (41%) no habían presentado enfermedades incluidas en las categorías B o C de los Centers of Disease Control and Prevention (CDC) antes del diagnóstico de nocardiosis, mientras que los 16 restantes (59%) tenían diagnóstico de al menos una enfermedad marcadora de sida. De estos, 12 habían presentado un solo acontecimiento B o C, 2 pacientes habían presentado 2 eventos, y 2 pacientes habían presentado tres. El recuento de linfocitos T CD4+ estuvo disponible para 17 pacientes, con una mediana de 15 células/μl (límites: 0-144 células/μl); en 15 pacientes el recuento fue inferior a 50 células/μl. En 10 de los 27 pacientes (37%) se diagnosticó simultáneamente con la nocardiosis una complicación incluida en las categorías clínicas B o C de los CDC. Las características demográficas de los pacientes y el detalle de los acontecimientos B o C se presentan en la tabla 1.

Con relación a las formas clínicas de presentación, el 70% de los pacientes tuvo compromiso respiratorio aislado, 11% compromiso de piel y tejido celular subcutáneo aislado, 8% compromiso pericárdico aislado y el 11% restante desarrolló formas diseminadas (tabla 2). En 22 pacientes con compromiso pulmonar, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron tos (91%), expectoración mucopurulenta (77%), dolor torácico (43%), hemoptisis (23%) y disnea (23%). De 6 pacientes con compromiso de piel y tejido celular subcutáneo, la manifestación más frecuente fueron los abscesos subcutáneos (4 pacientes), mientras que los restantes presentaron adenitis supuradas. En uno de estos casos con adenopatías localizadas a nivel inguinal se identificó *N. otitidiscaviarum*. El compromiso pericárdico se manifestó por la presencia de derrame purulento con taponamiento cardíaco. Los pacientes con enfermedad diseminada tuvieron compromiso respiratorio y cutáneo y un caso debido a la recientemente descrita *N. abscessus*, también presentó afectación del SNC en forma de abscesos múltiples. Dos pacientes de esta casuística presentaron simultáneamente compromiso respiratorio y deterioro del sensorio. Las imágenes de TC de cerebro mostraron lesiones compatibles con abscesos, pero debido a que la etiología de estos abscesos no pudo confirmarse mediante biopsia y cultivos, estos pacientes no se incluyeron en la categoría de enfermedad diseminada con compromiso del SNC.

Las manifestaciones radiológicas se registraron en 19 pacientes. Los patrones más frecuentes fueron los infiltrados alveolares, unilaterales o bilaterales (74%; n = 14), las cavidades pulmonares (32%; n = 6), el derrame pleural (26%; n = 5) y los infiltrados intersticiales unilaterales o bilaterales (26%; n = 5). Las adenopatías hiliares y mediastinales (16%; n = 3) y el derrame pericárdico (11%; n = 2) fueron menos comunes. En un caso que presentó simultáneamente un patrón alveolar con cavitación pulmonar, la presencia de nivel hidroaéreo dentro de la cavidad sugirió el diagnóstico de absceso pulmonar.

Los materiales clínicos disponibles para el diagnóstico incluyeron muestras de esputo (52%; n = 14), punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de lesiones de piel y partes blandas (22%; n = 6), muestras obtenidas a partir de LBA (19%; n = 5), pericardiocentesis (7%; n = 2), toracocentesis (7%; n = 2) y biopsia estereotáxica de cerebro (4%; n = 1). En un paciente con enfermedad diseminada se aisló el microorganismo de tres sitios diferentes (LBA, absceso subcutáneo y absceso cerebral).

TABLA 1. Características demográficas

Edad (años) (n = 27)	
Promedio	30
Rango	24-39
Sexo (n.º [%]) (n = 27)	
Masculino	22 (81)
Femenino	5 (19)
Condiciones subyacentes (n.º [%])	
Alcoholismo crónico (n = 18)	16 (89)
Tabaquismo crónico (n = 15)	12 (80)
ADIV (n = 22)	18 (82)
Hepatopatía crónica (n = 27) ^a	2 (7)
Momento del diagnóstico de VIH (n.º [%]) (n = 27)	
Previo a la nocardiosis	23 (85)
Concurrente a la nocardiosis	4 (15)
Tiempo desde el diagnóstico de VIH (años) (n = 27)	
Mediana	1
Rango	1-10
Acontecimientos clínicos B y/o C previos (n.º [%]) (n = 27)	
Sí	16 (59) ^b
No	11 (41)
Acontecimientos clínicos B y/o C concurrentes (n.º [%]) (n = 27)	
Sí	10 (37) ^c
No	17 (63)
Recuento de linfocitos T CD4+ ^d (cél./μl) (n = 17)	
Mediana	15
Rango 0-144	
Profilaxis con cotrimoxazol ^e (n.º [%]) (n = 27)	
Sí	3 (11)
No	24 (89)

^aHepatitis crónica por virus B, 1 caso; hepatitis crónica por virus C, 1 caso.

^bIncluye tuberculosis pulmonar o diseminada, enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium-intracellulare*, histoplasmosis diseminada progresiva, candidiasis esofágica, *wasting syndrome*, candidiasis orofaríngea, herpes zóster de repetición, neumonía bacteriana de repetición, retinitis por citomegalovirus y neumonía por *Pneumocystis jiroveci*.

^cIncluye candidiasis esofágica, diarrea crónica por *Isospora belli*, tuberculosis pulmonar, neumonía por *P. jiroveci*, histoplasmosis diseminada, meningitis por *Cryptococcus neoformans*, diarrea crónica por *Cryptosporidium* spp., candidiasis orofaríngea y angiomatosis bacilar.

^dLinfocitos T CD4+ en sangre periférica.

^eProfilaxis de neumonía por *P. jiroveci*.

ADIV: adicción a drogas por vía intravenosa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

TABLA 2. Formas clínicas (n = 27)

Forma clínica	Número (%)
Respiratoria	19 (70)
De piel y tejido celular subcutáneo	3 (11)*
Diseminada	3 (11)**
Pericarditis	2 (8)

*Incluye abscesos subcutáneos (n = 1) y adenopatías supuradas (n = 2).

**Incluye compromiso respiratorio y de piel y tejido celular subcutáneo (n = 2), y compromiso respiratorio, de piel y tejido celular subcutáneo y del SNC (n = 1).

La identificación de especie se pudo efectuar en 13 pacientes (48%). La más frecuente fue el complejo *N. asteroides* (84%; n = 11), seguida de *N. otitidiscaviarum* (8%; n = 1) y *N. abscessus* (8%; n = 1). No se realizó identificación en 14 casos (52%), debido a la imposibilidad de contar con cultivos puros; en estos pacientes, el diagnóstico se realizó mediante la observación directa de filamentos ramificados Kinyoun positivos compatibles con *Nocardia* spp.

En relación con los tratamientos empleados, los antimicrobianos indicados con más frecuencia fueron cotrimoxazol (78%; n = 22), amikacina (59%; n = 16), ciprofloxacino (33%; n = 9) y ceftriaxona (18,5%; n = 5). También se utilizaron sulfadiazina, minociclina e imipenem (22%; n = 6). En 22 pacientes (78%) el tratamiento fue combinado, y la asociación más utilizada fue cotrimoxazol-amikacina. La duración de los tratamientos durante la internación osciló entre 3 y 6 semanas. Fue necesario algún tipo de procedimiento quirúrgico en 7 pacientes (26%); cuatro intervenciones se realizaron con criterio diagnóstico y terapéutico (colocación de tubo de drenaje pleural y pericardiocentesis, cada una en 2 pacientes). Además, se llevó a cabo una biopsia estereotáxica de cerebro con fines de diagnóstico y un drenaje de un absceso subcutáneo profundo con criterio terapéutico.

Diez pacientes fallecieron durante la internación lo que constituyó una mortalidad global del 37%.

Discusión

Durante los últimos años, diversas publicaciones han señalado a la infección por el VIH como un factor de riesgo para la adquisición de nocardiosis^{2,5,6}. Sin embargo, a pesar del creciente número de comunicaciones de enfermedad por *Nocardia* spp. en pacientes infectados por el VIH, son escasas las descripciones de las formas clínicas y radiológicas de presentación, como así también la evolución y el pronóstico de la enfermedad en este grupo de pacientes. Por otro lado, la mayoría de los trabajos publicados hasta el momento sobre el tema han incluido un escaso número de pacientes.

Varios autores coinciden en afirmar que la frecuencia de esta coinfección es baja, con prevalencias que oscilan entre el 0,2 y el 1,8%^{7,8}. Sin embargo, un estudio de autopsias reveló que la frecuencia puede ser mayor, de alrededor del 4%⁹. Estas diferencias pueden no sólo reflejar una mayor detección de la enfermedad, sino también una diferencia en la prevalencia de nocardiosis entre distintas áreas geográficas.

Varios aspectos de la presente serie merecen ser destacados. La elevada frecuencia de tabaquismo y alcoholismo crónicos y de ADIV entre los pacientes puede poner de manifiesto el papel coadyuvante de estas condiciones para la adquisición de nocardiosis. La ADIV fue señalada en varios estudios como un factor de riesgo de la enfermedad^{7,10}. En algunos casos, la venopuntura ha sido presumiblemente el sitio de ingreso de *Nocardia* spp. al organismo, y la causa de abscesos subcutáneos^{11,12}. En nuestra serie, un caso de adenopatías inguinales supuradas en el que se identificó *N. otitidiscaviarum* fue atribuido a la inyección de drogas de abuso en las venas dorsales del pie.

En esta serie la nocardiosis se diagnosticó principalmente en sujetos con enfermedad por el VIH/sida avanzada, hecho reflejado por el elevado porcentaje de pacientes con diagnóstico previo o concurrente de acontecimientos clínicos B o C (CDC, 1993), y por los bajos recuentos de linfocitos T CD4+ en sangre periférica al momento del diagnóstico^{11,12}.

El compromiso pulmonar aislado (70%), con tos y expectoración mucopurulenta como síntomas asociados, resultó la forma clínica más frecuente en esta serie. El compromiso aislado de piel y tejido celular subcutáneo se ubicó en segundo lugar (11%). Este orden de frecuencias

comprobado en nuestra serie coincide con la mayoría de los estudios previos^{7,13}. Sin embargo, la enfermedad diseminada resultó menos común que en otras series (11%)^{10,14}. Un hecho *a priori* sorprendente fue la frecuencia de pericarditis aislada (8%; n = 2). Sin embargo, existen en la literatura médica numerosas comunicaciones de taponamiento cardíaco como única manifestación de nocardiosis en pacientes infectados por el VIH, por lo que podría tratarse de una manifestación más común de lo pensado, pero poco diagnosticada^{10,15,16}. Creemos, al igual que otros autores, que el diagnóstico de nocardiosis debería ser considerado en todo paciente infectado por el VIH que desarrolla un derrame pericárdico^{8,15,17}.

Las manifestaciones radiológicas más frecuentes en esta serie han sido los infiltrados alveolares aislados o en asociación (74%) y las cavitaciones pulmonares (32%), en ocasiones con una distribución claramente indicativa de tuberculosis. Gallant y Ko¹⁸ han señalado que las cavidades pulmonares son especialmente comunes en los pacientes infectados por el VIH con neumonía por *N. asteroides*. En otros estudios la presencia de cavidades pulmonares resultó aún más frecuente que en nuestra serie^{19,20}. Es de notar que, en ocasiones, la sospecha de tuberculosis ha demorado significativamente el diagnóstico de nocardiosis, y reiteradamente se ha señalado a la tuberculosis pulmonar como una condición que con frecuencia se confunde con la nocardiosis^{13,21,22}. Por lo tanto, la nocardiosis pulmonar debería sospecharse en todo paciente infectado por el VIH con un cuadro sugestivo de tuberculosis pulmonar y esputos repetidamente negativos con la tinción de Ziehl-Neelsen, así como en aquellos que no responden adecuadamente a un tratamiento antituberculoso apropiado^{8,9,21}. En este contexto, el esputo debería ser también examinado con la tinción de Gram y Kinyoun para la detección de *Nocardia* spp.⁹ Por otro lado, Greenberg et al²³ han señalado a la tuberculosis pulmonar como un factor de riesgo para el desarrollo de nocardiosis pulmonar. En esta revisión, la presencia de derrame pleural, adenopatías hiliares y mediastinales e infiltrados intersticiales como manifestación de una nocardiosis ha sido más frecuente que en la mayoría de las series consultadas.

Todos los trabajos, incluyendo el presente, coinciden en señalar al complejo *N. asteroides* como la especie implicada con más frecuencia en la enfermedad de los sujetos infectados por el VIH^{2,13}. También se han publicado casos de enfermedad producida por *N. otitidiscaviarum*, *N. brasiliensis*, *N. nova*, *N. farcinica* y *N. transvalensis* en sujetos infectados por el retrovirus. Debido a la susceptibilidad de *Nocardia* spp. a numerosos antimicrobianos, la utilización previa de estos fármacos imposibilita su aislamiento en cultivo, basándose el diagnóstico en la visualización directa de filamentos Kinyoun positivos compatibles con *Nocardia* spp. El caso de enfermedad diseminada por *N. abscessus* comunicado en nuestra serie sería el primer caso comunicado de enfermedad por este microorganismo en sujetos infectados por el VIH²⁴.

El tratamiento se instaura ante la visualización de estructuras compatibles en la observación directa de los materiales de estudio, en pacientes con criterios de infección. La terapia de elección para la nocardiosis requiere el uso de combinaciones de antibióticos y, en ocasiones, el drenaje quirúrgico de algunas lesiones¹². Si bien las diferen-

tes especies de *Nocardia* son sensibles a numerosos antimicrobianos, las sulfas constituyen el tratamiento de elección ya que son activas frente a *N. brasiliensis* y complejo *N. asteroides* que se aíslan en la mayoría de los pacientes. En casos de enfermedad diseminada o abscesos cerebrales el tratamiento debe iniciarse con altas dosis de sulfas y por vía intravenosa¹². Generalmente se asocian a otro antimicrobiano (un aminoglucósido, una quinolona o un betalactámico). En caso de obtenerse desarrollo en cultivo y tipificación, el esquema terapéutico se adecua a la especie, dado que la susceptibilidad antibiótica no es uniforme entre las mismas. La duración óptima de tratamiento para cada forma clínica, no está establecida mediante estudios clínicos aleatorios; suelen ser necesarios varios meses de terapia antimicrobiana¹². Las formas cutáneas deben tratarse durante 3 a 6 meses (más tiempo en caso de micetomas) en tanto los pacientes con formas pulmonares y diseminadas deben recibir entre 6 y 12 meses de tratamiento. En pacientes con sida deberá mantenerse un esquema de profilaxis secundaria con bajas dosis de trimetoprima sulfametoxazol hasta alcanzar la reconstitución inmunológica con la terapia antirretroviral.

En nuestra serie, todos los pacientes recibieron entre 3 y 6 semanas de tratamiento intravenoso, continuándolo en forma ambulatoria y por vía oral en los casos de evolución favorable. No se indicó tratamiento antirretroviral durante la internación a ningún paciente, debido a que se decidió diferirlo hasta la mejoría clínica significativa del episodio agudo.

La mortalidad global en nuestra serie fue del 37%. No se contó con estudios necrópsicos que pudieran aclarar si los decesos se debieron a la nocardiosis o a otra infección concurrente. Sin embargo, algunos de los pacientes que murieron, presentaron una respuesta clínica favorable a su nocardiosis en forma inicial, sin poder precisarse si el deceso obedeció a la nocardiosis o a otra complicación infecciosa oportunista concomitante. A pesar del grave deterioro inmunológico de los pacientes incluidos en esta evaluación, esta respuesta favorable al tratamiento inicial también ha sido comprobada por otros autores^{10,23,25}. Sin embargo, creemos que, como sucede con otras enfermedades bacterianas, y en particular con la tuberculosis, la nocardiosis podría ser en parte responsable de la evolución desfavorable de otras complicaciones observadas en pacientes con sida^{10,25}. Creemos que la práctica de asociar dos o más antimicrobianos es esencial para optimizar las posibilidades de éxito terapéutico, especialmente en situaciones de enfermedad grave y/o diseminada^{6,12}. La colocación de un tubo de drenaje pleural y la pericardio-centesis pueden haber contribuido significativamente para la recuperación de los pacientes con derrame pleural y pericárdico, si bien uno de estos últimos evolucionó de manera desfavorable y falleció. Es de resaltar que el paciente con enfermedad diseminada por *N. abscessus* con afectación del SNC en forma de abscesos encefálicos múltiples, mostró una excelente respuesta y se logró la curación únicamente con tratamiento médico basado en cotrimoxazol y ceftriaxona, sin que hubiera necesidad de recurrir a procedimientos neuroquirúrgicos como tratamiento.

Teniendo en cuenta la rareza de esta enfermedad, nuestra serie presenta un número importante de casos diagnosticados y tratados en un único centro de referencia. Las

características retrospectivas del estudio, realizado en una población homogénea de pacientes (infectados por el VIH con grave inmunodeficiencia) no permitieron establecer criterios pronósticos o análisis de riesgo. El establecimiento de dichos criterios requerirá series con un mayor número de pacientes, para lo cual, probablemente, se requiera la colaboración entre numerosos centros.

Bibliografía

- De Guerra CA, Negroni R, Rodríguez ZJ, Robles AM. Studies of *Nocardia* strains isolated from the respiratory tract. Rev Arg Microbiol. 1975;7:1-7.
- Pintado V, Gómez-Mampaso E, Fortún J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with *Nocardia* Species: Clinical Spectrum of Disease and Species Distribution in Madrid, Spain, 1978-2001. Infection. 2002;30:338-40.
- Poonwan N, Kusum M, Mikami Y, Yazawa K, Tanaka Y, Gono T, et al. Pathogenic *Nocardia* Isolated from Clinical Specimens Including those of AIDS Patients in Thailand. Eur J Epidemiol. 1995;11:507-12.
- Farina C, Boiron P, Goglio A, Provost F. Human Nocardiosis in Northern Italy from 1982 to 1992. Scand J Infect Dis. 1995;27:23-7.
- Mari B, Monton C, Mariscal D, Luján M, Sala M, Domingo C. Pulmonary nocardiosis: clinical experience in ten cases. Respiration. 2001;68:382-8.
- Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. Pulmonary Infection with *Nocardia* Species: a Report of 10 Cases and Review. Eur Respir J. 1997;10:1542-6.
- Pintado V, Gómez-Mampaso E, Quereda C, Meseguer MA, Fortún J, Navas E, et al. Nocardial infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Infect. 2003;9:716-20.
- Márquez-Díaz F, Soto-Ramírez LE, Sifuentes-Osorio J. Nocardiasis in patients with HIV infection. AIDS Patient Care STDs. 1998;12:825-32.
- Lucas SB, Hounnou A, Peacock C, Beaumel A, Kadio A, De Cock KM. Nocardiosis in HIV-positive patients: an autopsy study in west africa. Tuber Lung Dis. 1994;75:301-7.
- Santos J, Palacios R, Rivero A, García-Ordóñez MA, Aliaga L, Muniain MA, et al. Nocardiosis in patients with HIV infection. Rev Clin Esp. 2002;202:375-8.
- Sánchez Muñoz-Torrero JF, Yñíguez TR, García-Onieva E, Pascua FJ, Crespo L, Bacaicoa A, et al. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. Rev Clin Esp. 1995;195:468-72.
- Corti M, Villafañe Fioti M. Nocardiosis: A review. Int J Infect Dis. 2003;7:243-50.
- Jones N, Khoosal M, Louw M, Karstaedt A. Nocardial infection as a complication of HIV in South Africa. J Infect. 2000;41:232-9.
- Javaly K, Horowitz HW, Wormser GP. Nocardiosis in patients with human immunodeficiency virus infection. Report of 2 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore). 1992;71:128-38.
- Ramanathan P, Rahimi AR. *Nocardia asteroides* pericarditis in association with HIV. AIDS Patient Care STDs. 2000;14:621-5.
- Rivero A, Esteve A, Santos J, Márquez M. Cardiac tamponade caused by *Nocardia asteroides* in an HIV-infected patient. J Infect. 2000;40:206-7.
- Gowda RM, Khan IA, Mehta NJ, Gowda MR, Sacchi TJ, Vasavada BC. Cardiac tamponade in patients with human immunodeficiency virus disease. Angiology. 2003;54:469-74.
- Gallant JE, Ko AH. Cavitary pulmonary lesions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis. 1996;22:671-82.
- Buckley JA, Padhani AR, Kuhlman JE. CT Features of pulmonary nocardiosis. J Comput Assist Tomogr. 1995;19:726-32.
- Kramer MR, Uttamchandani RB. The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS. Chest. 1990;98:382-5.
- Subhash HS, Christopher DJ, Roy A, Cherian AM. Pulmonary nocardiosis in human immunodeficiency virus infection: a tuberculosis mimic. J Postgrad Med. 2001;47:30-2.
- Koffi N, Aka-Dangui E, Ngom A, Kouassi B, Yaya BA, Dosso M. Prevalence of nocardiosis in an area of endemic tuberculosis. Rev Mal Respir. 1998;15:643-7.
- Greenberg AK, Knapp J, Rom WN, Addrizzo-Harris DJ. Clinical presentation of pulmonary mycetoma in HIV-infected patients. Chest. 2002;122:886-92.
- Cecchini D, Ambrosioni Czirko J, Gómez A, Castellano P, Chidid C, Biscione F, et al. Systemic nocardiosis compromising the central nervous system (CNS) due to *Nocardia abscessus* in a HIV patient. XV International Conference of AIDS. Bangkok, Thailand, July 2004. (Abstract MoPeB3197).
- Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, Fischl MA, Dickinson GM, Yamaguchi E, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. Clin Infect Dis. 1994;18:348-53.