



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
Y MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*“Epidemiología y factores pronósticos de la infección por *Nocardia spp.*”*

Alumno: Pujades Tárraga, Ana Isabel

Tutor: Gutiérrez Rodero, Félix

Curso: 2014-2015

RESUMEN

Introducción: Las infecciones por *Nocardia spp.*, son infrecuentes y de difícil diagnóstico.

Objetivos: Describir las características clínicas, demográficas, microbiológicas y los factores pronósticos de pacientes diagnosticados de infección por *Nocardia spp.* durante el período de Enero 2000 hasta Abril 2015, pertenecientes a cuatro hospitales de la provincia de Alicante.

Métodos: Estudio multicéntrico, observacional, descriptivo y retrospectivo. Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes diagnosticados de *Nocardia spp.* según las bases de datos de los servicios de Microbiología y del Servicio de Admisión, de los hospitales de la Vega Baja de Orihuela, hospital General de Alicante, hospital de San Juan y hospital Marina Baixa.

Resultados: Se incluyeron 82 pacientes en el período de estudio, la edad media fue 68 años (rango 12-92), el 68,3% (n=56) eran varones. El 95% (n=78) de los pacientes tenían enfermedades de base, las más frecuentes fueron EPOC en el 59,8% (n=49) y bronquiectasias en el 40,2% (n=33). El 70,3% (n=58) se consideraron inmunodeprimidos. La comorbilidad media medida por el índice Charlson fue de 2,78. La forma clínica más frecuente fue infección respiratoria de vías bajas (n=67). El tiempo medio hasta el diagnóstico era de 20 días. *N. cyriacigeorgica* fue la especie más común (n=13) entre las que se disponía de identificación fenotípica. Se obtuvo estudio de sensibilidad a antimicrobianos en 53 de los 82 aislamientos, siete cepas presentaron resistencia intrínseca a cotrimoxazol. Diez pacientes fallecieron. Los factores asociados a mortalidad relacionada con la infección fueron un Charlson mayor o igual a 3 OR 4,67 (IC95% 1,11-19,67) $p=0,025$, procesos tumorales subyacentes OR 4,54 (IC95% 1,14-17,99) $p=0,022$, presentar diseminación hematógena OR 11,29 (IC95% 5,56-22,89) $p<0,001$ y la de enfermedad renal crónica OR 4,67 (IC95% 1,10-19,79) $p=0,026$.

Conclusión: La nocardiosis es una infección que afecta principalmente a individuos con patologías subyacentes. Una proporción notable de las cepas aisladas era resistente a cotrimoxazol. La mortalidad fue elevada en esta serie de casos. El número de casos diagnosticados de esta enfermedad puede estar aumentando en nuestro entorno.

ABSTRACT

Introduction: Nocardial infections are rare and difficult to diagnose.

Objective: The aim of this study was to describe demographic, clinical, microbiological characteristics and prognostic factors of patients diagnosed of infection for *Nocardia spp.* during a period of fifteen years, between January 2000 to April 2015 in four hospitals belonging to four hospitals of the province of Alicante.

Methods: A multicentric, observational, descriptive and retrospective study was done. We reviewed clinical charts of patients having *Nocardia spp.* infections according to the databases of Microbiology and Admission services, of the Vega Baja hospital in Orihuela, General Hospital in Alicante, hospital of San Juan and Marina Baja hospital.

Results: 82 patients were included in the period of study. The middle age was 68 years (range 12-92), 68,3% (n=56) were males. 95% (n=78) of the patients had underlying diseases, most common were COPD in 59,8 % (n=49) and bronchiectasis in 40,2 % (n=33). The 70,3 % (n=58) were considered immunodepressed, The average comorbidity measured by the Charlson score was 2,7. The most frequent clinical presentation was low respiratory tract infection (n=67). The mean time up to the diagnosis was 20 days. *N. cyriacigeorgica* was the most common species (n=13) among which were available phenotypic identification. Antimicrobial sensibility study was obtained in 53 of 82 isolates, seven of them presented intrinsic resistance to cotrimoxazol. Ten patients died. Factors associated with infection-related mortality were Charlson score greater than or equal to 3 OR 4,67 (CI95% 1,11-19,67) $p=0,025$, processes underlying tumor OR 4,54 (CI95% 1,14- 17,99) $p=0,022$, hematogenous spread OR 11,29 (CI95% 5,56-22,89) $p < 0,001$ and chronic kidney disease OR 4,67 (CI95% 1,10-19,79) $p=0,026$.

Conclusion: The nocardiosis is an infection that primarily affects individuals with underlying pathology. A significant proportion of the isolates were resistant to cotrimoxazole. Mortality was high in this case series. The number of diagnosed cases of the disease may be increasing in our environment.

PALABRAS CLAVE: Nocardiosis, Pacientes inmunocomprometidos,
Infecciones oportunistas

KEYWORDS: Nocardiosis, Immunocompromised patients, Opportunistic
infection



INDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	8
1.1. Justificación	9
1.1.1. Árbol filogenético según secuenciación del gen 16S rDNA (12,13).	10
2. HIPÓTESIS	12
3. OBJETIVOS.....	12
3.1. Objetivo principal	12
3.2. Objetivos secundarios	12
4. METODOLOGÍA DE TRABAJO	13
4.1. Métodos	13
4.1.1. Marco Geográfico.....	14
4.2. Definiciones.....	14
4.2.1 Procedencia de otros servicios.....	14
4.2.2. Enfermedad de base.....	14
4.2.3. Forma clínica	16
4.2.4. Sintomatología.....	16
4.2.5. Índice de Charlson (ANEXO 12.3.)	17
4.2.6. Índice de MacCabe Jackson (ANEXO 12.4.).....	17
4.2.7. Evolución.....	17
4.3. Población de estudio.....	18

4.4. Variables	18
4.5. Estudio microbiológico.....	20
4.6. Estudio estadístico	22
5. PLAN DE TRABAJO	23
5.1. Inicio del proyecto de trabajo	23
5.2. Recogida de datos. Cronograma de trabajo	23
5.3. Distribución de tareas	24
5.3.1. Investigadores clínicos	24
5.3.2. Investigador principal.....	24
5.4. Responsabilidad de los centros sanitarios participantes	25
5.5. Grupo de trabajo	25
6. ASPECTOS ÉTICOS	26
7. RESULTADOS	26
8. DISCUSIÓN.....	39
9. PRESUPUESTO.....	42
10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	42
11. BIBLIOGRAFÍA	43
12. ANEXOS	46
12.1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	46
Primera hoja.....	46

Segunda hoja	47
12.2. GRADOS DE GRAVEDAD DE LA EPOC ESTABLECIDOS POR EL COMITÉ DE CONSENSO GOLD	48
12.3. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON	48
12.4. CRITERIOS DE MACCABE Y JACKSON	50
13. AGRADECIMIENTOS.....	51



1. INTRODUCCIÓN

La *Nocardia spp.* son actinomicetos aerobios grampositivos, saprofitos habituales del suelo y el agua. Las infecciones por *Nocardia spp.* se adquieren generalmente a través de inhalación o inoculación percutánea a partir de fuentes ambientales. La manifestación más común de nocardiosis adquirida por vía inhalatoria es la infección pulmonar. La aparición de brotes epidémicos es rara y la transmisión de persona a persona no se ha demostrado (1,2).

Puede afectar a la población sana, predominantemente a varones, pero el riesgo es mayor en pacientes inmunodeprimidos, hasta en un 60% según los casos reportados en la literatura actual (3) o afectados de comorbilidad pulmonar crónica subyacente, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, sarcoidosis crónica o bronquiectasias(4). Frecuentemente, estos pacientes tienen una larga e intensa historia de exposición a corticoides. Asimismo, parece ser que los pacientes que presentan cáncer, alcoholismo, diabetes mellitus, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o sometidos a tratamiento con fármacos citotóxicos y/o terapias biológicas con anti-TNF1-5 son más vulnerables a las infecciones pulmonares o diseminadas por *Nocardia spp.*(5-7).

La incidencia actual es incierta, según algunas series españolas, durante el período 2002-2006 oscilaba sobre 0,55/100.000 habitantes y 0,06/1.000 admisiones hospitalarias. La incidencia en los pacientes trasplantados es mayor, sobre 20,1/1.000, siendo más frecuente en los trasplantes de corazón (3). EE.UU. estima que se diagnostica entre 500 y 1.000 casos anualmente (1).

La mortalidad asociada con las infecciones por *Nocardia spp.* es muy elevada, oscila entre el 14 y el 40% (5), y aumenta hasta el 60-100% en los casos en que existe una diseminación al sistema nervioso central (SNC) (8,9). La diseminación a otros órganos se da en el 25-50% de los pacientes (10).

Es posible que la nocardiosis pulmonar sea una entidad infradiagnosticada principalmente por dos motivos, la baja sospecha clínica en los pacientes y la inespecificidad de las manifestaciones clínico-radiológicas. Pero también, subyace en la necesidad por parte del equipo de microbiología de medios de cultivo que inhiban la flora comensal, para un diagnóstico microbiológico adecuado (10).

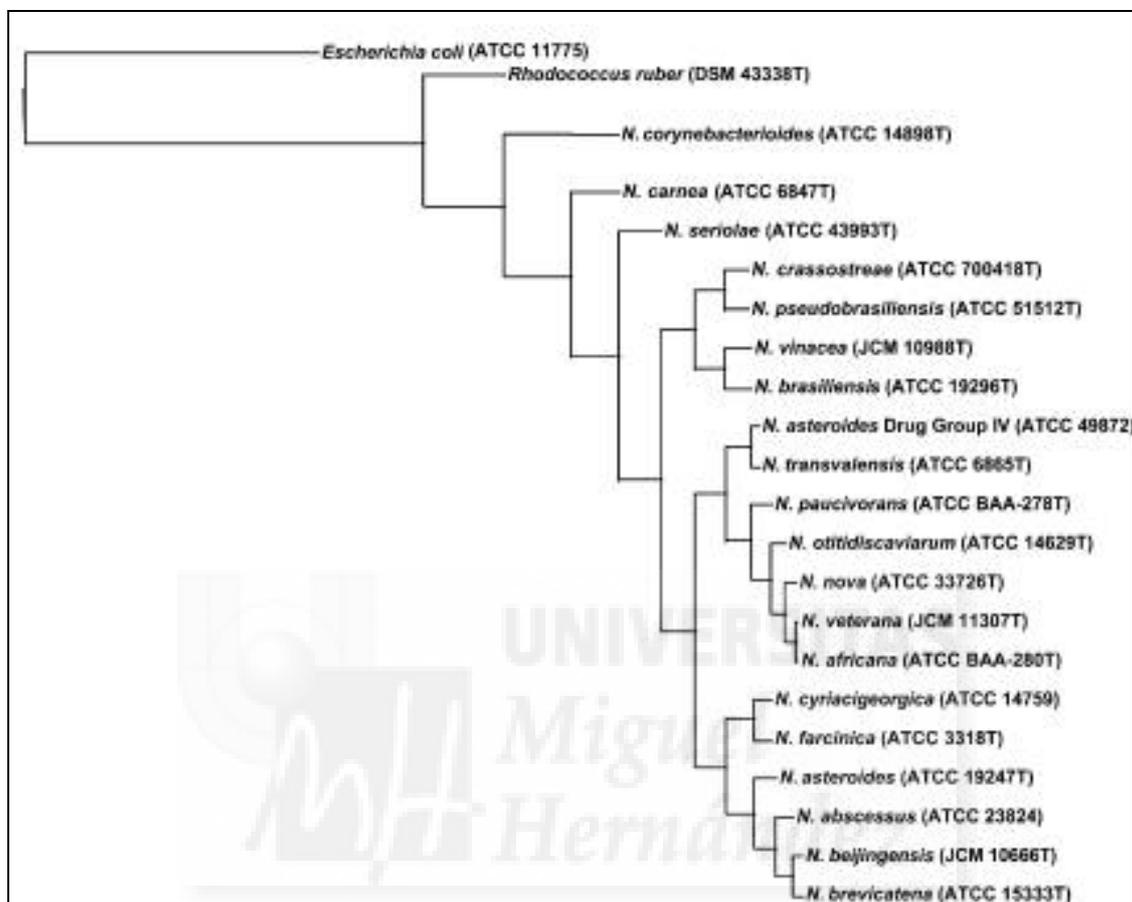
1.1. Justificación

Existe un interés creciente por las infecciones producidas por *Nocardia spp.* debido a que parece existir un aumento en el número de casos diagnosticados que se asocian a una elevada morbimortalidad y *por ende* un elevado coste a nivel sanitario cuando la entidad no se detecta de manera adecuada. Conlleva reingresos frecuentes por mala evolución de los pacientes a pesar de largas tandas de antibioterapia, uso de varias líneas de tratamiento médico que habitualmente no resultan óptimas para el paciente, pues persiste con la sintomatología, seguimiento clínico estrecho y envío de múltiples muestras al laboratorio.

Es necesario conocer las características epidemiológicas así como los factores pronósticos de la infección por *Nocardia spp.* para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes infectados.

Gracias a los avances recientes en las técnicas de ingeniería molecular, se puede llevar a cabo la secuenciación del gen 16S rDNA, que permite la identificación más precisa y más fácil de la taxonomía de *Nocardia spp.*, con al menos 30 especies descritas (11).

1.1.1. Árbol filogenético según secuenciación del gen 16S rDNA (12,13).



Otros aspectos, que se pretenden estudiar en el presente proyecto, es la especie más comúnmente aislada en nuestro entorno en relación con el foco infeccioso. Según la bibliografía actual, la mayor parte de las infecciones por nocardia en humanos se atribuyen al complejo de *N. asteroides*, integrado por *N.asteroides sensu stricto*, *N.farcinica* y *N.nova* (10,14). No obstante, debe destacarse el impacto de la especie caracterizada recientemente *N. cyriacigeorgica* cuya incidencia real podría ser mayor de la descrita, en parte debido a que los algoritmos habituales para la identificación fenotípica de las especies de nocardia son todavía limitados en la práctica (15). Se ha comunicado que las infecciones por *N. cyriacigeorgica* tienen un pronóstico desfavorable y algunos autores sugieren tratar las infecciones por esta especie de

nocardia con una combinación de un carbapenémico y amikacina, que se comporta como sinérgica in vitro (16).

Por otra parte, se pretende estimar el porcentaje de pacientes que presentan infección diseminada en el momento del diagnóstico y en los 30 días después. Según, la literatura científica actual desde el inicio de la infección por *Nocardia spp.*, sobre todo cuando hay afectación pulmonar, ésta ya debe ser considerada como infección diseminada (por diseminación hematológica) y los pacientes deben ser subsidiarios de realización de TAC craneal (17).

Es relevante revisar el tratamiento de esta entidad y el período de tiempo que se mantiene, para determinar así tasas de erradicación y de efectividad del tratamiento médico. El trimetoprim-sulfametoxazol es el fármaco de elección, los periodos de tiempo de tratamiento oscilan sobre los 3-12 meses según el foco de infección y la respuesta clínica del paciente. Otros fármacos también empleados son la amikacina, el imipenem, linezolid y las cefalosporinas de espectro extendido (14,17).

Con los resultados obtenidos, se aporta a la comunidad científica una aproximación de cuál puede ser la situación en nuestro entorno y si ha habido un cambio en el espectro de infección por *Nocardia spp.* en los últimos años.

2. HIPÓTESIS

El incremento de la esperanza de vida de las personas paralelamente conlleva un aumento de las enfermedades crónicas como es la EPOC que llega a afectar al 10% de la población (18), junto con una mayor utilización de terapias inmunosupresoras hace que el porcentaje de pacientes inmunodeprimidos sea cada vez mayor (19). Estos grupos de población son los más susceptibles a infecciones por *Nocardia spp.* Podría estar en incremento el número de casos diagnosticados de infecciones por este microorganismo que además podrían ser producidas por subespecies poco habituales.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

El objetivo principal es describir las características demográficas, clínicas, microbiológicas y los factores de riesgo más frecuentes de las infecciones por *Nocardia spp.* en hospitales de la provincia de Alicante en los últimos 15 años a partir de cultivos de microbiología positivos.

3.2. Objetivos secundarios

Entre los objetivos secundarios se analizará:

- 3.2.1. Describir las enfermedades de base de los pacientes que presentan infección por *Nocardia spp.*
- 3.2.2. Determinar el tipo de infección más frecuente por *Nocardia spp.* en la provincia de Alicante. Sintomatología e inicio de la misma.
- 3.2.3. Determinar si se ha producido un incremento en el número de casos diagnosticados en estos quince años.
- 3.2.4. Describir el porcentaje de pacientes que han estado previamente en tratamiento con corticoterapia y/o cualquier otro inmunosupresor durante más de tres semanas de manera ininterrumpida.

- 3.2.5. Describir el porcentaje de pacientes que han estado previamente en tratamiento antibiótico durante al menos una semana durante los seis meses previos al diagnóstico de la infección.
- 3.2.6. Ámbito asistencial de diagnóstico (consultas externas u hospital).
- 3.2.7. Determinar qué patrón radiográfico (radiografía de tórax y/o TAC torácico) se asocia a nocardiosis con/sin afectación pulmonar.
- 3.2.8. Valorar el porcentaje de pacientes a los que se le realiza TAC craneal; y en caso de llevarse a cabo, el patrón radiográfico obtenido.
- 3.2.9. Determinar la especie y subespecie de *Nocardia spp.*, estudio de sensibilidad y coinfección con otras especies.
- 3.2.10. Valorar qué tratamiento antibiótico empírico se emplea y posteriormente qué tratamiento antibiótico dirigido una vez conocida la infección por *Nocardia spp.*
- 3.2.11. Describir si se produce adquisición de resistencias al tratamiento antibiótico.

4. METODOLOGÍA DE TRABAJO

4.1. Métodos

Es un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y multicéntrico de pacientes que presenten aislamientos positivos para *Nocardia spp.* Los datos han sido recogidos de forma retrospectiva, analizando las historias clínicas de los pacientes adultos con infección por *Nocardia spp.* de acuerdo a la base de datos del servicio de Microbiología y al Servicio de Admisión a partir los diagnósticos CIE-10. El período de estudio abarca desde Enero 2000 hasta Abril de 2015.

El estudio se desarrolla principalmente en los servicios de Medicina Interna, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Neumología y Microbiología de cuatro hospitales docentes de la provincia de Alicante: Hospital Marina Baixa, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Hospital de la Vega Baja y Hospital General Universitario de Alicante.

4.1.1. Marco Geográfico

El Hospital Marina Baixa es un centro de segundo nivel, con 300 camas, siendo el único centro hospitalario del Departamento de Salud de la Marina Baixa (área sanitaria del departamento 16), con una población de 190.000 habitantes de ámbito fundamentalmente rural.

El Hospital Universitario de San Juan, posee 350 camas, pertenece al área de salud del Departamento 17, atiende a una población de 224.100 habitantes. Su ámbito es rural y también urbano ya que proporciona cobertura sanitaria a la mitad de la ciudad de Alicante.

El Hospital General Universitario de Alicante, es el mayor centro de los cuatro, es el centro sanitario de referencia de la provincia. Corresponde al área sanitaria 18. Presta asistencia sanitaria a una población de 274.271 habitantes, con un total de 825 camas.

El Hospital de la Vega Baja en Orihuela es el centro asistencial de atención especializada del Departamento de Salud Vega Baja Orihuela, cuenta 350 camas asistenciales y atiende a una población cercana a los 175.000 habitantes.

4.2. Definiciones

4.2.1 Procedencia de otros servicios

Otros: Incluye servicios de Dermatología, Oncología, Traumatología, Otorrinolaringología, Hematología, Atención Primaria.

4.2.2. Enfermedad de base

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como una enfermedad caracterizada esencialmente por limitación crónica al flujo aéreo no totalmente reversible. Se asocia a una respuesta inflamatoria anormal a partículas nocivas y gases (tabaco). Se manifiesta como disnea generalmente progresiva y tos que puede ser productiva, en su historia natural acontecen agudizaciones y con frecuencia comorbilidades.

Criterios diagnósticos son Estadio 0: Riesgo de EPOC, Espirometría normal, Tos, producción de esputo. Estadio I: EPOC leve, $FEV_1 / FVC < 70\%$, $FEV_1 > 80\%$ predeterminado, con/sin síntomas (tos, esputo). Estadio II: EPOC moderada, $FEV_1 / FVC < 70\%$, $50\% < FEV_1 < 80\%$ predeterminado, con/sin síntomas (tos, esputo, disnea). Estadio III: EPOC grave, $FEV_1 / FVC < 70\%$, $30\% < FEV_1 < 50\%$ predicho, con/sin síntomas (tos, esputo, disnea) y aparición de exacerbaciones. Estadio IV: EPOC muy grave $FEV_1 / FVC < 70\%$, $30\% < FEV_1$ predeterminado ó $< 50\%$ predeterminado más presencia de insuficiencia respiratoria ó síntomas clínicos de fallo cardíaco(20) (ANEXO 12.2.)

Obesidad: En caso de que la historia clínica lo especifique.

Enolismo crónico: ingestión diaria de alcohol superior a 50 gr./día en la mujer y 70 gr/día en el hombre o 240 gr. por semana (21).

Enfermedad renal crónica:

- a) Daño renal por mantenido más de 3 meses, definido como anomalías estructurales o funcionales del riñón con o sin disminución del filtrado glomerular que se manifiestan por: anomalías patológicas (biopsia) y/o marcadores de daño renal. Incluyen anomalías en sangre u orina, y/o anomalías en las pruebas de imagen.
- b) Filtrado glomerular menor de 60 ml/min, $1.73 m^2$ durante más de 3 meses con o sin evidencia de daño renal (22,23).

Tabaquismo: Expresado mediante la fórmula: (número de cigarrillos fumados al día) x(número de años de consumo)/20, donde un índice de un paquete/año equivale a fumar un paquete de cigarrillos cada día durante un año(24).

Corticoterapia sistémica: Administración de 10 mg de prednisona diarios en las últimas dos semanas o 30 mg de prednisona diarios en la última semana.

Corticoterapia inhalada: Cualquier familia de los corticoides empleados para inhalación, administrados las dos últimas semanas.

Terapia biológica: Cualquier familia de agentes biológicos empleados en las últimas dos semanas.

Tratamiento antibiótico: Empleo de antibioterapia durante al menos una semana, los seis meses previos al ingreso hospitalario.

4.2.3. Forma clínica

Neumonía: Presencia de fiebre $> 38^{\circ}\text{C}$ y/o condensación pulmonar objetivada en la radiografía o TAC de tórax.

Diseminada: Afectación de otros órganos y/o tejido celular subcutáneo, además del pulmón con presencia de al menos un hemocultivo positivo.

Colonización respiratoria: aislamiento de *Nocardia spp.* sin cambios clínico-radiológicos acompañantes y sin sintomatología asociada.

4.2.4. Sintomatología

Febrícula: Temperatura axilar entre $37-38^{\circ}\text{C}$ con termómetro de mercurio o zona frontal con termómetro digital.

Fiebre: Temperatura axilar $> 38^{\circ}\text{C}$ con termómetro de mercurio o zona frontal con termómetro digital.

Expectoración: Cambios en las características de la misma (aumento en la cantidad y/o cambio de coloración con respecto a la expectoración habitual y/o hemoptisis)

Tiempo de duración de los síntomas hasta el diagnóstico: El tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la obtención del diagnóstico microbiológico de *Nocardia spp.*

4.2.5. Índice de Charlson (ANEXO 12.3.)

Sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años y de las comorbilidades del sujeto. Consta de 19 ítems, que si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años. (16,25). Se ha empleado este índice, sin considerar la edad del individuo.

4.2.6. Índice de MacCabe Jackson (ANEXO 12.4.)

La gravedad de la enfermedad de base se estableció en base a los criterios de McCabe y Jackson englobando como la rápidamente mortal aquellas con una expectativa de vida de menos de 2 meses, últimamente mortal todas aquellas con una expectativa inferior a 5 años, y no fatal el resto (26).

4.2.7. Evolución

En relación con la evolución se distinguió: curación, muerte directamente relacionada con la infección por *Nocardia spp.*, muerte no relacionada con la misma (mortalidad cruda) y desconocida.

Curación: Se definió como la ausencia de signos clínicos de infección y cultivos microbiológicos negativos recogidos del foco de infección inicial valorados a los 30 días.

Muerte directamente relacionada con la infección: La producida en la primera semana posterior al ingreso hospitalario o durante el ingreso hospitalario del paciente cuando los datos clínicos y microbiológicos así lo apoyen.

Muerte no relacionada: Fallecimiento producido por cualquier otro proceso a los 30 días del diagnóstico.

4.3. Población de estudio

Los *criterios de inclusión* en el presente estudio:

- Cultivo microbiológico positivo para *Nocardia spp.* independientemente de la muestra de la que proceda, de pacientes pertenecientes a las áreas sanitarias anteriormente mencionadas y que dispongan de identificación (nombre, apellidos y fecha de nacimiento).

Los *criterios de exclusión*:

- Pacientes no concernientes a las áreas sanitarias mencionadas.
- Pacientes de los que no se dispone información clínica suficiente en las historias clínicas.

4.4. Variables

Se elaboró una hoja de recogida de datos en la que se recogieron las siguientes variables:

Demográficas: Edad, sexo, fecha de ingreso, ámbito asistencial (procedente de consultas externas o área de hospitalización) y servicio en el momento del diagnóstico.

Datos clínicos y comorbilidades en el momento del diagnóstico: EPOC (clase funcional), bronquiectasias, fibrosis quística, asma, fibrosis pulmonar/ bronquiolitis obliterante no organizativa, tuberculosis pulmonar o lesiones residuales, silicosis pulmonar, sarcoidosis, asbestosis, síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, diabetes mellitus, obesidad, insuficiencia renal, cardiopatía, demencia, enfermedad hepática, enolismo crónico, fumador, portador de oxigenoterapia crónica domiciliaria, accidente cerebrovascular, neoplasia oncohematológica, neoplasia sólida, tumor metastásico, VIH positivo, adictos a drogas por vía parenteral, en tratamiento con corticoterapia+/- cualquier otro inmunosupresor/terapia biológica durante el diagnóstico del proceso infeccioso, miastenia gravis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, estar sometido a tratamiento quimioterápico o

radioterapia concomitante o tres semanas antes del diagnóstico, tratamiento los seis meses previos con tandas prolongadas de antibioterapia más de una semana.

Se recogió el índice de comorbilidad de Charlson (ANEXO 12.3.) y la gravedad de la enfermedad de base se estableció en base a los criterios de McCabe y Jackson (ANEXO 12.4.)

Formas clínicas: Bronquitis, neumonía, cutánea/muscular, ósea/articular, renal, ocular, SNC, hematogena/diseminada.

Sintomatología de inicio: Se ha valorado la presencia de febrícula (T° 37-38°) y fiebre (T° > 38°), tos con cambios en la expectoración (aumento en la cantidad y/o distinta coloración), dolor torácico, disnea, cefalea, focalidad neurológica y lesiones cutáneas.

Patrón radiológico: Según hallazgos en radiografía de tórax y el TAC torácico (convencional o alta resolución): condensación pulmonar unilateral o bilateral, infiltrados alveolares, cavitación, absceso pulmonar, derrame pleural, atelectasias, bronquiectasias o normal. En caso de presentar derrame pleural: Realización o no de toracentesis, inserción o no de tubo endotorácico y características del líquido pleural. Se determinó además, a qué pacientes se les realizó TAC craneal y el patrón radiográfico.

Características de la infección y tratamiento: Si era polimicrobiana, el foco de la infección, sensibilidad antibiótica, tratamiento antibiótico empírico y adecuación del mismo, modificación o no del tratamiento al conocer el aislamiento de *Nocardia spp.*, así como la duración.

Evolución: curación, muerte directamente relacionada con la infección, muerte no relacionada con la misma y desconocida. En los casos, de no curación por presencia de cultivos sucesivos positivos para *Nocardia spp.* se recogió nuevamente la especie y el antibiograma, con objeto de determinar si existe adquisición de nuevas resistencias.

4.5. Estudio microbiológico

El diagnóstico de infección por *Nocardia spp.* se estableció cuando este microorganismo se identificó en una muestra clínica de un paciente sintomático.

Se consideró cultivo puro de microorganismo de *Nocardia spp.*, cuando se aisló como único microorganismo o acompañado de flora saprófita en el caso de las vías respiratorias altas; y cultivo mixto o polimicrobiano cuando se aisló junto a otros microorganismos potencialmente patógenos, en los que el microbiólogo especifica la especie y/o realiza antibiograma.

Las muestras de esputo y aspirado traqueobronquial se cultivaron sólo si en la tinción de Gram se observan más de 25 leucocitos polimorfonucleares y menos de 10 células de descamación epitelial por campo a 100 aumentos (27), seguido de un examen microscópico de los microorganismos con objetivo de 1.000 aumentos.

El cultivo de esputo se realizó de forma convencional en agar sangre, agar chocolate, agar Mc Conkey, agar glucosado de Sabouraud (según diagnóstico clínico y/o resultados del examen microscópico); además se realiza cultivo cuantitativo de las muestras de lavado broncoalveolar y de catéter telescópico. El medio BCYE- α (m) (BBL Becton Dickinson, EE.UU., suplementado con 0,4 g/l de L-cisteína, 80 mg/l de cicloheximida, 11 mg/l de polimixina B, 1 mg/l de vancomicina y 10 mg/l de fluconazol se utilizó sistemáticamente en el Hospital Universitario San Juan de Alicante en muestras obtenidas por lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, biopsia pulmonar y líquido pleural. También se sembraron en medio BCYE- α (m) todas las muestras de esputo y aspirado traqueobronquial, aunque el número de células de descamación epitelial fuera superior a 10 por campo a 100 aumentos y en caso de neumonía para la investigación de *Legionella spp.*, cuando se observaron bacilos grampositivos ramificados en la tinción de Gram o si existía sospecha clínica de nocardiosis. Todos los medios se incubaron a 37° en atmósfera aerobia, excepto el agar sangre, el agar chocolate y el BCYE- α (m), que fueron a incubados en atmósfera con un 5% de dióxido

de carbono, durante 48-72 horas, excepto el medio de BCYE- α (m) que se incubó durante 12 días y el agar glucosado de Sabouraud durante un mes.

Los esputos y las muestras broncoscópicas, que cumplían los criterios de calidad y bajo la solicitud del clínico, se cultivaban en el medio Löwenstein-Jensen, destinado al aislamiento, cultivo y diferenciación de micobacterias. Los nutrientes de este medio basal, más los aportados por el agregado de la mezcla de huevos, constituyen un rico soporte para el crecimiento de una gran variedad de micobacterias. Se lleva a cabo una descontaminación previa de la muestra y posteriormente durante 7 días de incubación a 35-37°C, se observa por primera vez si hubo crecimiento. Luego, se observa cada semana, hasta un total de 6-8 semanas.(28)

Los exudados de muestras muco-cutáneas, han sido cultivados en medios convencionales. El líquido articular, en medios convencionales y además frasco de hemocultivo.

En el Hospital Marina Baixa, las muestras de esputo procesadas que en la tinción de Gram se identificaba una disposición de microorganismos compatibles con nocardiosis, empleaban para su crecimiento el medio de cultivo Middlebrook 7H10 Agar en lugar del BCYE- α (m). El medio de Middlebrook 7H10 Agar es uno de los medios de agar estándar para el aislamiento y cultivo de micobacterias a partir de muestras clínicas. Se incubaba a una temperatura de 35 ± 2 °C, en una atmósfera aerobia o en una atmósfera aerobia suplementada con dióxido de carbono, los cultivos se leen a los 5-7 días después de la inoculación (29).

El resto de las muestras se cultivan, como se ha expuesto anteriormente.

En el Hospital de la Vega Baja de Orihuela, las muestras de esputo, que en la tinción de Gram se detectan microorganismos sugerentes de *Nocardia spp.* se cultivan en medios convencionales. En los casos en que en el esputo no se observa ningún microorganismo y en el resto de muestras broncoscópicas, también en medios convencionales y en el medio Löwenstein-Jensen, a petición del clínico.

La identificación presuntiva del género se realiza según la tinción de Gram, morfología de la colonia y el tiempo de crecimiento. Posteriormente, las muestras positivas para *Nocardia spp.* se remitieron a un laboratorio de referencia (Hospital Carlos III) para su identificación final con las técnicas convencionales fenotípicas: pruebas bioquímicas y de sensibilidad antibiótica (30,31) o secuenciación del 16S ácido desoxirribonucleico ribosómico (13). Sin embargo, en el Hospital General de Alicante emplean el análisis de espectrometría de masas (MALDI-TOF)®.

El estudio de sensibilidad antibiótica se realizó mediante la técnica de Etest (AB Biodisk) en placas de agar Mueller Hinton suplementado con sangre el 5% de sangre de caballo, y se interpretó la concentración mínima inhibitoria a las 48 h de incubación según los criterios suministrados por el proveedor (AB Biodisk)®.

Se recogió la sensibilidad de los siguientes antimicrobianos: Ciprofloxacino, Levofloxacino, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefuroxima, Cefotaxima, Cefalotina, Meropenem, Imipenem, Ampicilina, Amoxicilina/Clavulánico, Trimetoprim-Sulfametoxazol, Amikacina, Gentamicina, Tobramicina, Clindamicina, Claritromicina, Eritromicina, Metronidazo, Linezolid, Tetraciclinas (Doxiciclina y Minociclina).

4.6. Estudio estadístico

Las variables se recogieron en soporte papel y posteriormente se introdujeron en una base de datos (ANEXO 12.1.)

Las variables continuas que se distribuyen según la ley Normal, se expresan como media, desviación estándar y rango. Las variables continuas que no se distribuyen según la ley Normal se expresan como mediana, rango intercuartílico, primer (p25) y tercer cuartil (p75). Las variables categóricas se definieron utilizando porcentajes.

La fuerza de la asociación entre variables y el desenlace se calculó como *odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza del 95% mediante el test de Chi-cuadrado. Las variables pronósticas independientes se identificaron mediante análisis de regresión logística.

Un valor de $p < 0.05$ se consideró significativo. El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS 20.0 (IBM, SPSS, Chicago, IL).

5. PLAN DE TRABAJO

5.1. Inicio del proyecto de trabajo

Se inicia en *Enero de 2015*, la elaboración y la planificación del proyecto de investigación sobre: *Epidemiología y factores pronósticos de la infección por Nocardia spp.*

Febrero de 2015: Presentación del proyecto al Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Marina Baixa y aprobación del mismo para su realización en dicho centro y en los distintos centros sanitarios que deseen participar.

Marzo de 2015: Envío de una carta de presentación del estudio y de sus objetivos a las Unidades de Enfermedades Infecciosas/Medicina Interna de los diferentes centros sanitarios de la provincia de Alicante, invitándoles a participar en el proyecto.

Marzo-Abril de 2015: Notifican la conformidad de colaborar en el proyecto el Hospital Universitario San Juan de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante y Hospital la Vega Baja de Orihuela. La recogida de datos del Hospital Marina Salud de Denia y Hospital Del Vinalopó, se postpone para una segunda fase.

5.2. Recogida de datos. Cronograma de trabajo

Marzo-Abril de 2015: Recogida de datos en Hospital Marina Baixa de Villajoyosa.

Mayo-Junio de 2015: Recogida de datos en Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Junio 2015: Recogida de datos en Hospital de la Vega Baja en Orihuela.

Julio 2015: Recogida de datos en Hospital General Universitario de Alicante.

Agosto 2015: Interpretación de los resultados estadísticos obtenidos y elaboración de las conclusiones.

Septiembre 2015: Presentación y defensa del informe de trabajo de investigación llevado a cabo en los distintos centros sanitarios como Trabajo Final de Máster (Máster en Investigación en Medicina Clínica).

5.3. Distribución de tareas

5.3.1. Investigadores clínicos

Dra. Ana Isabel Pujades Tárraga, la Dra. Ana María Garijo Saiz (Médicos Internos Residentes de Medicina Interna del Hospital Marina Baixa) y la Dra. Concepción Gil Anguita (Médico Adjunto de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital Marina Baixa) se encargarán del muestreo de pacientes, la recogida de datos y la colaboración en su posterior análisis. Además, de la elaboración de comunicaciones y presentaciones científicas.

Dra. Concepción Amador Prous (responsable de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Médico Adjunto de Medicina Interna del Hospital Marina Baixa), en encargará de contactar y enviar la carta de presentación del proyecto a las distintas unidades de enfermedades infecciosas de la provincia de Alicante. Coordinará el flujo de información de los hospitales implicados en el presente estudio. Supervisará la correcta interpretación de los resultados estadísticos y colaborará en la elaboración de comunicaciones y su publicación.

5.3.2. Investigador principal

Dra. Ana Isabel Pujades Tárraga se encargará de dirigir el proyecto de investigación, supervisará la correcta cumplimentación de las tablas expuestas en los anexos y el análisis de los resultados. Coordinará la información entre los investigadores clínicos mencionados.

5.4. Responsabilidad de los centros sanitarios participantes

Tras el envío de la carta de presentación en el presente proyecto, los centros que den su conformidad en participar, deben llevar a cabo:

- Obtención del listado de pacientes con cultivos positivos para *Nocardia spp.* en el período de tiempo estipulado (Enero 2000 hasta Abril de 2015), vía tanto Admisión como Microbiología.
- Solicitud de las historias clínicas.

5.5. Grupo de trabajo

Hospital Marina Baixa

- Dra. Ana Isabel Pujades Tàrraga: Médico Interno Residente de 3º año de Medicina Interna.
- Dra. Concepción Amador Prous: Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas y Facultativo Especialista de Medicina Interna.
- Dra. Ana María Garijo Saiz: Médico Interno Residente de 4º año de Medicina Interna.
- Dra. Concepción Gil Anguita: Facultativo especialista de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital Universitario San Juan de Alicante

- Dra. Victoria Ortiz de la Tabla Ducasse: Jefe de Sección de Microbiología Clínica.
- Dr. Francisco Jover Díaz: Facultativo especialista Unidad de Enfermedades Infecciosas.

Hospital General Universitario de Alicante

- Dr. Juan Carlos Rodríguez Díaz: Jefe de Sección de Microbiología.
- Dra. Esperanza Merino de Lucas: Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
- Livia Giner: Coordinadora de ensayos clínicos en Hospital General Universitario Alicante.

Hospital de la Vega Baja de Orihuela

- Dr. Joan Gregori Colome: Jefe de Sección de Medicina Interna.
- Dra. Belén Martínez López: Facultativo Especialista de Medicina Interna.

6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto de investigación ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Marina Baixa, para su realización.

Garantizando la calidad y confidencialidad de la información obtenida en los análisis de los resultados.

7. RESULTADOS

Durante el período de estudio desde Enero 2000 hasta Abril del 2015 se aisló *Nocardia spp.* en muestras clínicas de 82 pacientes. Las principales características demográficas y clínicas se describen en la tabla 1.

La edad media de los 82 pacientes incluidos en el estudio fue de 68 años (rango 12-92) y el 68,3% (56/82) eran de sexo masculino. El ámbito asistencial donde se realizó el diagnóstico, fue mayoritariamente hospitalario 65,9% (54/82) en los servicios de Neumología 53,7% y Medicina Interna 20,7%. En 4 enfermos (4,9%) no se identificó ninguna enfermedad de base, el resto de los pacientes con infección por *Nocardia spp.* presentaban una o más comorbilidades asociadas y las más frecuentes fueron EPOC 49 pacientes (59,8%), bronquiectasias 33 pacientes (40,2%), corticoterapia oral 34 pacientes (41,5%) y 58 pacientes (70,3%) se consideraron inmunodeprimidos: 22

pacientes (26,8%) eran diabéticos, 3 pacientes (3,7%) tenían alguna neoplasia hematológica, 15 pacientes (18,3%) estaban diagnosticados de neoplasia sólida, siendo el cáncer de pulmón la más frecuente (7/15), 11 pacientes (13,4%) recibían quimioterapia y/o radioterapia concomitante, 2 pacientes (2,4%) tenían infección por virus de la inmunodeficiencia humana, 11 pacientes (13,4%) estaban sometidos a terapia biológica/inmunosupresores, 5 pacientes (6,1%) eran portadores de inmunodeficiencia variable común. Referente a los hábitos tóxicos, la mediana de cantidad de tabaco consumido en la muestra de estudio fue 40 paquetes/año (4-130), (p25-p75:29,5 p/a-60 p/a), eran fumadores o exfumadores 47 pacientes (57,3%).

En 42 pacientes se disponía de espirometría, siendo el patrón funcional espirométrico más frecuente el obstructivo 57,1% (24/42).

La media (desviación típica) del índice de comorbilidad de Charlson fue 2,87 (2,76) y los límites fueron de 0 a 11. De acuerdo con la clasificación de MacCabe y Jackson, la gravedad de la enfermedad se consideró como últimamente fatal en 27 pacientes (32,9%) y rápidamente fatal en 8 (9,8%) de los pacientes.

Las dos formas clínicas más comunes fueron infección de vías respiratorias bajas en el 81,7% (34 bronquitis y 33 neumonías) e infección de piel y tejidos blandos en el 13,4% (11 pacientes). Únicamente en 3 casos se documentó diseminación hematógena por crecimiento en hemocultivos, en dos el foco era infección respiratoria de vías bajas (1 bronquitis y 1 neumonía) y el otro caso el foco cutáneo.

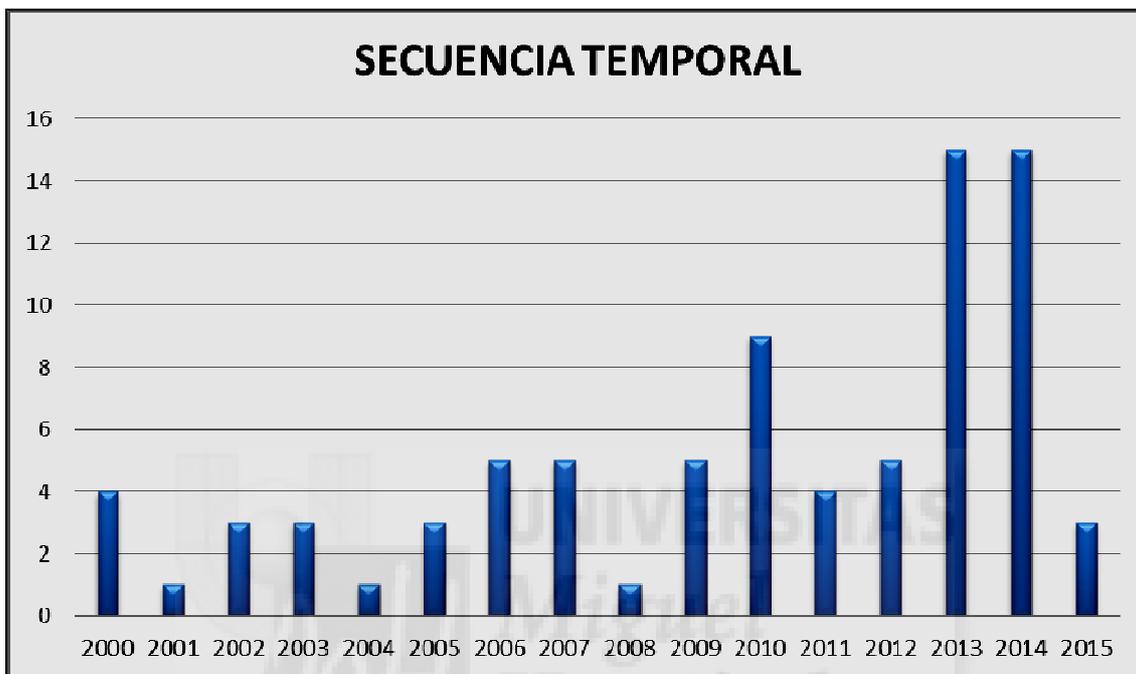
Los 82 pacientes presentaban sintomatología en el momento del diagnóstico, los síntomas más frecuentes: tos (70,7%), expectoración (62,2%), disnea (59,8%) y fiebre > 38°C (23,2%). Alteraciones en piel y partes blandas (17,1%). Ningún paciente presentaba focalidad neurológica en el momento del diagnóstico. La mediana de duración de los síntomas hasta el diagnóstico es de 20 días (5-180), (p25-p75:12días-30 días).

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y microbiológicas de infección por *Nocardia spp.* en 82 pacientes.

Características	N (%)
Sexo Varón	56 (68,3%)
Mujer	26 (31,7%)
Edad media años (rango)	68,13 (12-92)
Ámbito asistencial	
Consultas externas	28 (34,1%)
Hospitalización	54 (65,9%)
Comorbilidad	78 (95,1%)
Enfermedad pulmonar crónica	49 (59,8%)
Bronquiectasias	33 (40,2%)
Antibióterapia previa	53 (64,6%)
Corticoterapia oral	34 (41,5%)
Corticoterapia inhalada	27 (32,9%)
Cardiopatía	26 (31,7%)
Diabetes mellitus	22 (26,8%)
Neoplasia sólida	15 (18,3%)
Insuficiencia Renal	13 (15,9%)
Terapia Biológica/Inmunosupresión	11 (13,4%)
Quimioterapia/Radioterapia	11 (13,4%)
Tuberculosis previa o lesiones residuales	10 (12,2%)
Asma	7 (8,5%)
Neoplasia metastásica	7 (8,5%)
Enolismo crónico	6 (7,3%)
Bronquiolitis obliterante no organizativa	5 (6,1%)
Inmunodeficiencia variable común	5 (6,1%)
Enfermedad inflamatoria intestinal	4 (2,4%)
Neoplasia hematológica	3 (3,7%)
Hepatopatía	3 (3,7%)
Artritis reumatoide	2 (2,4%)
Miastenia gravis	2 (2,4%)
Infección por virus de la inmunodeficiencia humana	2 (2,4%)
Fibrosis pulmonar	1 (1,2%)
Fibrosis quística	1 (1,2%)
Proteinosis Alveolar	1 (1,2%)
Asbestosis	1 (1,2%)
Adictos a drogas por vía parenteral	1 (1,2%)
Presentación Clínica	
Bronquitis	34 (41,4%)
Neumonía	33 (40,2%)
Cutánea/muscular	11 (13,4%)
Ósea/articular	3 (3,7%)
Ocular	1 (1,2%)
Diseminada	3 (3,7%)

Durante el período de estudio se observaron notables variaciones anuales en el número de pacientes diagnosticados de infección por *Nocardia spp* (Figura 1).

Figura 1. Número de infecciones por año producidas por *Nocardia spp.* entre Enero 2000 hasta Abril del 2015 en cuatro hospitales de la provincia de Alicante.

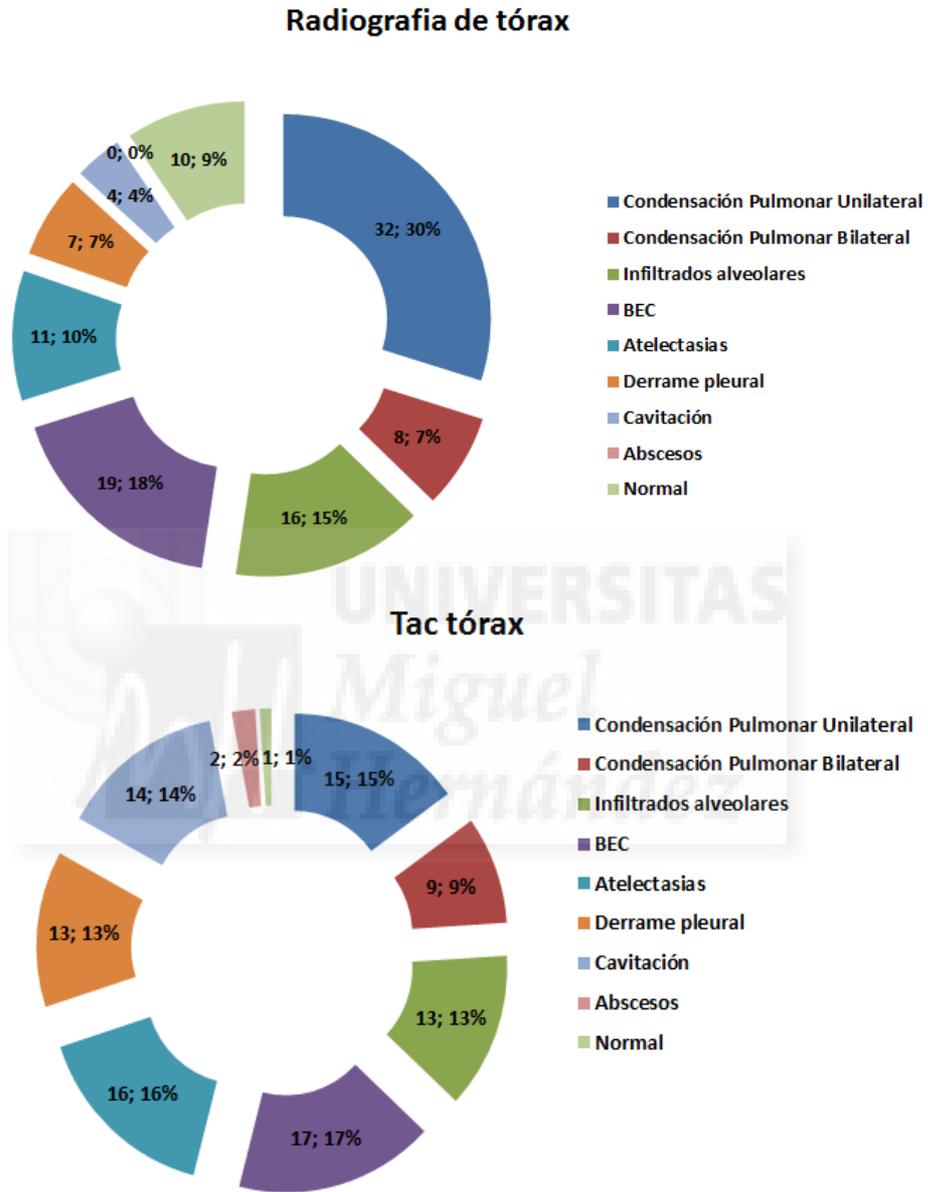


AÑO	TOTAL
2000	4
2001	1
2002	3
2003	3
2004	1
2005	3
2006	5
2007	5
2008	1
2009	5
2010	9
2011	4
2012	5
2013	15
2014	15
2015	3

Se aprecia un mayor número de casos los últimos 2 años, con un discreto repunte en 2010. Es esperable, que si se mantiene esta tendencia, el número de pacientes diagnosticados de infección por *Nocardia spp.* en los próximos años continúe en aumento.

Los hallazgos radiológicos más frecuentes, se exponen en la (Figura 2).

Figura 2. Hallazgos radiológicos en las infecciones por *Nocardia spp.* en 82 pacientes.



*BEC:Bronquiectasias

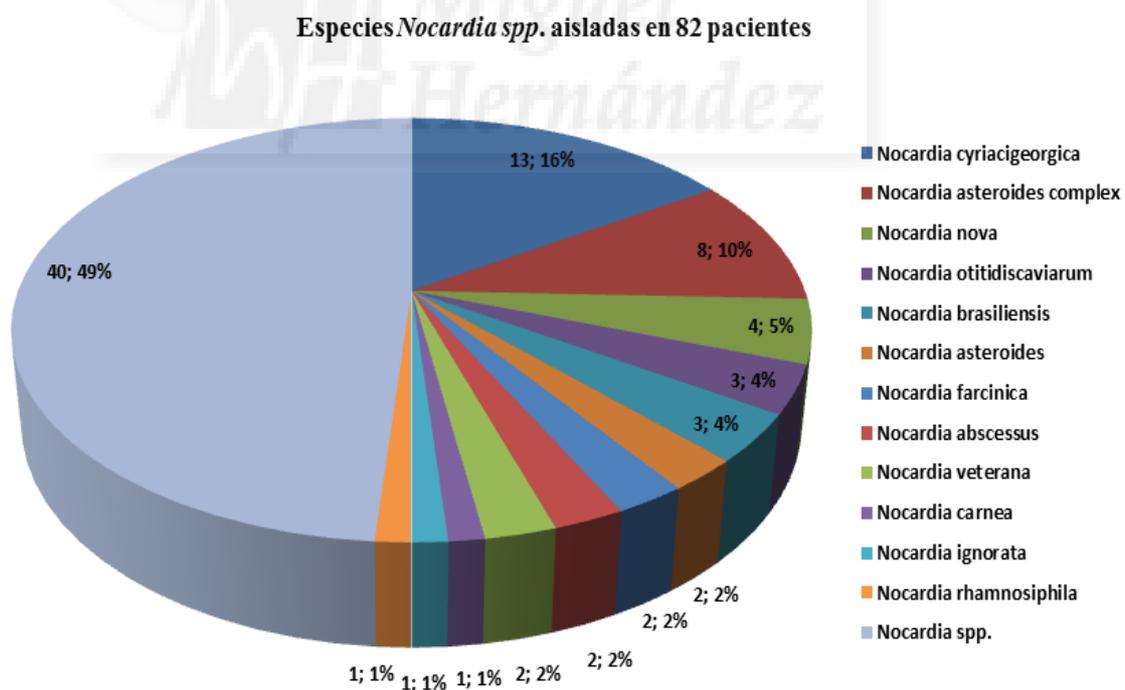
Se realizó radiografía de tórax en 87,8% (72/82) de los pacientes y TAC tórax en 53,7% (44/82), las hallazgos radiográficos habituales en ambas técnicas fueron la condensación pulmonar unilateral, bronquiectasias y en menor frecuencia los infiltrados alveolares. En

algunos casos pueden coexistir varios patrones radiográficos en el mismo paciente. No se detectó ningún hallazgo en la radiografía de tórax en 10 pacientes y en 1 paciente en el caso del TAC tórax.

Respecto al TAC craneal, se realizó en 18 pacientes (22%), de ellos fue normal en 14 y patológico en 4 pacientes, pero en ninguno de los casos se encontraron lesiones sugestivas de infección por *Nocardia spp.* con diseminación al SNC, 3 de ellos presentaban macroadenomas hipofisarios y 1 paciente con lesión ocupante de espacio metastásica.

Al menos 11 especies de *Nocardia spp.* distintas fueron causantes de las infecciones de los pacientes de esta serie (Figura 3). De los casos, en los que se ha tipificado la subespecie, las más comunes fueron *N.cyriacigeorgica* (n=13), *N. asteroides complex* (n=8) formado por *N. asteroides sensu stricto* (n=2), *N.farcinica* (n=2), *N.nova* (n=4) y *N. otitidiscaviarum* (n=3) junto con *N.brasiliensis* (n=3).

Figura 3. Especies *Nocardia spp.* aisladas en 82 pacientes.



El 41,5% (34/82) de las muestras donde se aisló *Nocardia spp.* y que cumplían los criterios microbiológicos nombrados anteriormente fueron polimicrobianas, se excluyeron 8 muestras porque los microorganismos que se aislaron se consideraron contaminantes.

Las especies más frecuentemente aisladas fueron *Pseudomona spp.* en 12 pacientes (14,6%), *Aspergillus spp.* en 9 pacientes (10,9%) y *Cándida spp.* en 8 pacientes (9,7%). Se dispuso de estudios de sensibilidad en 53 de 82 aislamientos de *Nocardia spp.* (64,6%). Todas las cepas fueron sensibles a cotrimoxazol, excepto 7; de las cuales 3 cepas pertenecían al género *N. asteroides complex*, 1 *N. nova*, 1 *N. rhamnosiphila* y 2 cepas *Nocardia spp.* Ninguno de estos pacientes había recibido cotrimoxazol en los meses previos (Tabla 2).



Tabla 2. Susceptibilidad antimicrobiana de 53 islotes de *Nocardia spp.*

ANTIMICROBIANO	SENSIBLE	RESISTENTE	INTERMEDIA
<i>Betalactámicos</i>			
Amoxicilina-Clavulánico (42/53)	24 (57%)	14 (33,3%)	4 (9,5%)
Cefalosporinas 1° G. (Cefalotina) (15/53)	3 (20%)	12 (80%)	-
Cefalosporinas 3° G. (Cefotaxima) (28/53)	27 (96,4%)	-	1 (3,6%)
Carbapenémicos (Imipenem) (32/53)	21 (65,6%)	8 (25%)	3 (9,4%)
<i>Quinolonas</i>			
Ciprofloxacino (39/53)	13 (33,3%)	25 (64%)	1 (2,6%)
<i>Macrólidos</i>			
Eritromicina (20/53)	3 (15%)	15 (75%)	2 (10%)
<i>Aminoglucósidos</i>			
Amikacina (25/53)	22 (88%)	3 (12%)	-
<i>Lincosamidas</i>			
Clindamicina (23/53)	8 (34,7%)	15 (65,2%)	-
<i>Sulfonamidas</i>			
Trimetoprim-Sulfametoxazol (52/53)	45 (86,5%)	7 (13,5%)	-
<i>Tetraciclinas</i>			
Doxiciclina (20/53)	9 (45%)	4 (20%)	7 (35%)

Del total de 82 pacientes, 3 no recibieron tratamiento antibiótico (uno de ellos fue tratado con lobectomía). La mediana de tratamiento fue de 30 días (4-480), (p25-p75:15días-115días). El 96,3% (79/82) de los pacientes recibieron tratamiento antimicrobiano, siendo mayoritariamente tratamientos combinados con cefalosporinas de espectro extendido y monoterapia con amoxicilina-clavulánico, quinolonas y carbapenémicos. Solamente 2 pacientes fueron tratados inicialmente con cotrimoxazol.

Un pequeño porcentaje, fue tratado de entrada con vancomicina (n=1) o con piperazilina tazobactam (n=2) (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamiento empírico inicial en los 79 pacientes tratados.

	<u>TTO COMBINADO</u>	<u>MONOTERAPIA</u>
<i>Betalactámicos</i>		
Amoxicilina-Clavulánico (17/79)	7 (8,9%)	10 (12,6%)
Cefalosporinas 1º Generación* (2/79)	2 (2,5%)	-
Cefalosporinas 3º Generación** (21/79)	18 (22,8%)	3 (3,8%)
Carbapenémicos*** (8/79)	1 (1,3%)	7 (8,7%)
<i>Quinolonas</i>		
Ciprofloxacino (42/79)	19 (24%)	23 (29%)
<i>Macrólidos</i>		
Eritromicina o Azitromicina (5/79)	1 (1,3%)	4 (5%)
<i>Aminoglucósidos</i>		
Amikacina (2/79)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
<i>Lincosamidas</i>		
Clindamicina (3/79)	1 (1,3%)	2 (2,5%)
<i>Sulfonamidas</i>		
Trimetoprim-Sulfametoxazol (2/79)	1 (1,3%)	1 (1,3%)
<i>Tetraciclinas</i>		
Doxiciclina (4/79)	3 (3,8%)	-

*Cefalotina. ** Cefotaxima, Ceftriaxona, ***Imipenem, Meropenem

Se modificó el tratamiento al conocer el diagnóstico de infección por *Nocardia spp.* en 53 pacientes (64,6%) y se cambia por cotrimoxazol en monoterapia en 30 pacientes (56,6%) y combinado en 11 pacientes (20,7%); las asociaciones antibióticas más frecuentes en estos casos fueron por orden de frecuencia con carbapenémicos, cefalosporinas de espectro extendido y amikacina. La mediana de duración del tratamiento dirigido son 60 días (4-480) (p25-p75:30días-180días).

Con respecto a la evolución, se consideraron curados de la enfermedad, 45 (54,9%) del total de los 82 pacientes, 28 (34,1%) pacientes no curados, de los cuales 10 pacientes fallecieron por causas directamente relacionada con la infección por *Nocardia spp.* (Tabla 4) y 9 pacientes murieron por otras causas. Por otra parte, de los pacientes no curados, 9 continuaron con resultados positivos del foco inicial de infección y en 4 de los casos se objetivó adquisición de resistencias (Tabla 5), en tres de los casos el tratamiento dirigido fue con cotrimoxazol y uno con amoxicilina-clavulánico, y la duración fue inferior a 60 días. Finalmente, 9 (11%) pacientes se perdieron en el seguimiento posterior.



Tabla 4. Características generales de los 10 fallecidos por muerte directamente relacionada con la infección por *Nocardia spp.*

Pte	Forma clínica	Edad	Sexo	Tpo síntomas*	CCI	M	Especie	Tto empírico**	Éxito***
1	N	42	Varón	20	11	UF	<i>Nocardia spp.</i>	I	4
2	B	59	Varón	30	1	RF	<i>N.cyriacigeorgica</i>	A	10
3	N	62	Varón	10	10	RF	<i>N.cyriacigeorgica</i>	A	10
4	N + D	79	Varón	5	4	UF	<i>N.otitidiscaviarum</i>	A	5
5	B	84	Varón	21	6	UF	<i>N.asteroides complex</i>	I	2
6	N	52	Varón	27	1	UF	<i>N.asteroides complex</i>	I	10
7	N	68	Varón	15	9	RF	<i>Nocardia spp.</i>	A	3
8	N	81	Varón	25	8	RF	<i>Nocardia spp.</i>	A	2
9	C + D	68	Mujer	40	1	UF	<i>Nocardia spp.</i>	A	11
10	N + D	50	Mujer	21	5	RF	<i>Nocardia spp.</i>	A	5

Pte= Paciente. Forma clínica: N=neumonía, B=bronquitis, C=cutánea, D=diseminada. CCI:Índice de comorbilidad de Charlson. M: Índice de gravedad MacCabe Jackson, UF=últimamente fatal, RF=rápidamente fatal. *Días que pasan desde inicio de los síntomas hasta obtener cultivo positivo para *Nocardia spp.* **Se considera el tratamiento empírico como A=adecuado, I= inadecuado. *** Éxito: Días que tarda en fallecer desde el momento del diagnóstico inicial.

Tabla 5. Antibiograma de las cepas que han adquirido resistencias.

		AC	C3G	CAR	QUI	MA	CO
Paciente 1	1° aislamiento <i>N.veterana</i>	R	NT	NT	S	S	S
	2° aislamiento <i>N.veterana</i>	R	NT	NT	R	S	R
Paciente 2	1° aislamiento <i>N. cyriacigeorgica</i>	S	NT	NT	R	R	S
	2° aislamiento <i>N. cyriacigeorgica</i>	R	NT	NT	R	R	R
Paciente 3	1° aislamiento <i>N.veterana</i>	R	NT	NT	R	R	S
	2° aislamiento <i>N.veterana</i>	R	NT	NT	R	R	R
Paciente 4	1° aislamiento <i>N. cyriacigeorgica</i>	S	NT	NT	R	S	S
	2° aislamiento <i>N. cyriacigeorgica</i>	R	NT	NT	R	S	I

AC:Amoxicilina-Clavulánico. C3G:Cefalosporinas 3ª Generación. CAR:Carbapenémicos. MA:Macrólidos. CO:Cotrimoxazol. S:Sensible. R:Resistente. I: Intermedia. NT: No testado

De los pacientes a los que se les cambia el tratamiento antibiótico al conocer la infección por *Nocardia spp.* (n=53), 11 de ellos son éxitos, 6 pacientes (11,3%) relacionados directamente con la propia infección por *Nocardia spp.* y 5 (9,3%) muerte por otras causas.

Los factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con la infección, durante el ingreso hospitalario o la semana posterior al mismo, se exponen en la (Tabla 6).

Tabla 6. Factores asociados a mortalidad en la infección por *Nocardia spp.* Análisis univariable.

Características	Vivos** (N=63)	Exitus (N=10)	Odds ratio IC95%	p
Charlson mayor o igual 3	16 (25,4%)	7 (70%)	4,67 (1,11-19,67)	0,025
Tumores*	8 (12,7%)	5 (50%)	4,54 (1,14-17,99)	0,022
Diseminada	0	3 (30%)	11,29 (5,56-22,89)	<0.001
Enfermedad renal crónica	8 (12,7%)	4 (40%)	4,67 (1,10-19,79)	0,026
EPOC	41 (65%)	3 (30%)	4,13 (0,98-17,34)	0,041
Bronquitis	28 (44,4%)	1 (10%)	0,125 (0,025-0,635)	0,005

*Se incluye: Neoplasia sólida con o sin metástasis asociada, Neoplasia Hematológica. ** Se han excluido los fallecidos directamente por la infección por *Nocardia spp.* y los fallecidos por otras causas no relacionadas con la infección.

El análisis de otras variables (edad, patología pulmonar subyacente, cardiopatía, diabetes mellitus, demencia, hepatopatía, enolismo crónico, tabaquismo, VIH, ADVP, antibioterapia previa, inmunosupresión, corticoterapia oral y/o inhalada, tratamiento empírico inadecuado, forma clínica: neumonía, cutánea/muscular, ósea/articular, especies), no mostró asociación estadísticamente significativa con mortalidad, posiblemente por el reducido número de casos.

Así, los pacientes con EPOC presentan un mayor riesgo de muerte directamente relacionada con la infección por *Nocardia spp.* aunque no se alcanzó la significación estadística OR 4,13 (IC95% 0,98-17,34) $p=0,041$.

En el análisis univariante se encontró además, que los pacientes con infección por *Noocardia spp.* cuya manifestación clínica era bronquitis, se comporta como un factor protector en cuanto a mortalidad OR 0,125 (IC95% 0,02-0,63) $p=0,005$.

Posteriormente, en el análisis multivariable (regresión logística), únicamente la variable definida como índice de Charlson igual o mayor de 3, se asoció de manera independiente a mortalidad directamente relacionada con la infección OR 4,80 (IC95% 1,83-12,58) $p=0,001$.

8. DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo, retrospectivo, multicéntrico llevado a cabo en cuatro hospitales de la provincia de Alicante se han descrito las características clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y los posibles factores de riesgo asociados a mortalidad relacionada con la infección por *Nocardia spp.*

Los datos sugieren, que las infecciones por *Nocardia spp.* pueden tener un incremento progresivo en los próximos años si esta tendencia se mantiene. Queda pendiente llevar a cabo el análisis de incidencia por habitante y por cada 1.000 ingresos, cuando se disponga de la población de referencia de las distintas áreas sanitarias incluidas en el presente trabajo.

El tipo de paciente más habitual es el de un varón, con enfermedad subyacente y elevada comorbilidad, fundamentalmente EPOC. Efectivamente, la patología pulmonar, sobretudo EPOC es una de las enfermedades que con más frecuencia se asocia con infecciones por *Nocardia spp.* tal como se menciona en la literatura (4). No obstante en nuestro estudio, este hecho no se demuestra, EPOC OR 4,13 (IC95% 0,98-17,34) $p=0,041$, quizá por el tamaño de la población estudiada.

Por otra parte, un gran número de pacientes habían recibido previamente tandas prolongadas de antibioterapia 64,6% (n=53) y/o corticoterapia oral 41,5% (n=34). Este hecho apunta a que las alteraciones que han podido producirse en la microflora del paciente, hayan favorecido la infección por *Nocardia spp.* que se comportaría como un microorganismo oportunista.

La bronquitis, la neumonía y la infección cutánea a partir de lesiones traumáticas locales previas, resultaron las formas de presentación clínica más comunes. Los pacientes con

infección por *Noocardia spp.* cuya manifestación clínica era bronquitis, se comporta como un factor protector en cuanto a mortalidad OR 0,125 (IC95% 0,02-0,63) $p=0,005$. Los síntomas más constantes fueron tos, expectoración y disnea sin ningún otro dato más específico. La mediana de duración de los síntomas hasta el diagnóstico son 20 días, lo cual coincide con lo referido en la literatura en cuanto a que se produce un retraso en el diagnóstico de la infección (10). Ningún paciente presentó afectación del SNC ni en el momento del diagnóstico, ni durante la evolución posterior.

El patrón radiográfico que más se repetía era la condensación pulmonar unilateral y las bronquiectasias tanto en la radiografía de tórax como en el TAC de tórax. En esta última técnica, también era muy frecuente las atelectasias. Respecto al TAC craneal, a pesar de que se recomienda la realización del mismo en todos los pacientes que presentan nocardiosis (17), en nuestra serie solamente 18 lo tenían realizado y en ningún caso se objetivó hallazgos radiográficos sugestivos de diseminación al SNC.

La especie más común, fueron *Noocardia spp.* (n=42), *N.cyriacigeorgica* (n=13), *N. asteroides complex* (n=8) formado por *N.asteroides sensu stricto* (n=2), *N.farcinica* (n=2), *N.nova* (n=4) y *N. otitidiscaviarum* (n=3) junto con *N.brasiliensis* (n=3). Es posible que la incidencia real de alguna de estas especies pueda ser mayor de la descrita, ya que la identificación fenotípica ha sido limitada en la práctica clínica. Adicionalmente, un elevado número de muestras 41,5% fueron polimicrobianas (34/82), los microorganismos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomona spp.* , *Aspergillus spp.* y *Cándida spp.*(10).

En referencia a la susceptibilidad antimicrobiana, las cepas de *Noocardia spp.* aisladas en esta serie, presentaban un porcentaje elevado de resistencias a: cefalosporinas de primera generación (80%), eritromicina (75%), clindamicina (65,2%), ciprofloxacino (64%) y amoxicilina-clavulánico (33,3%). De ahí la importancia de emplear fármacos como son el cotrimoxazol, amikacina, el imipenem, linezolid y las cefalosporinas de espectro extendido (14,17).

En relación, con el tratamiento antibiótico, los datos de este estudio indican que cotrimoxazol en tanda prolongada sigue siendo una opción válida para el tratamiento empírico cuando se sospecha nocardiosis (14,17). Sin embargo, llama la atención que en nuestra serie 7 pacientes presentaron cepas con resistencia intrínseca a cotrimoxazol (ninguno había estado previamente con este tratamiento). En estos casos, la opción de carbapenémico junto con amikacina, puede ser útil (32). Es importante resaltar, que 4 de los pacientes, que recibieron tandas de tratamiento antibiótico dirigido inferiores a 60 días (3 con cotrimoxazol y 1 amoxicilina-clavulánico), adquirieron resistencias a dichos fármacos.

Los factores asociados a mortalidad relacionada con la infección en el análisis univariable fueron un Charlson mayor o igual a 3 OR 4,67 (IC95% 1,11-19,67) $p=0,025$, procesos tumorales subyacentes OR 4,54 (IC95% 1,14-17,99) $p= 0,022$, presentar diseminación hematológica OR 11,29 (IC95% 5,56-22,89) $p<0,001$ y la de enfermedad renal crónica OR 4,67 (IC95% 1,10-19,79) $p=0,026$. Sin embargo, en el análisis multivariable posterior, solo la comorbilidad subyacente del paciente definida como un Charlson mayor o igual a 3 OR 4,80 (IC95% 1,83-12,58) $p=0,001$ se obtuvo como factor de riesgo independiente asociado a mortalidad relacionada con la infección por *Nocardia spp.*

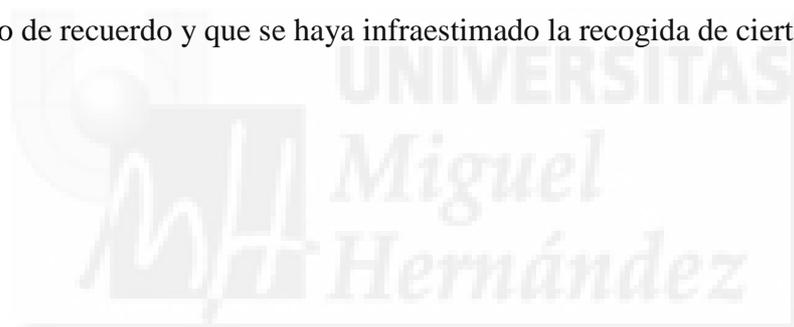
Los resultados expuestos en el presente trabajo, son preliminares, pues quedan pendientes de incluir dos hospitales de la provincia de Alicante (Hospital Marina Salud de Denia y Hospital del Vinalopó).

9. PRESUPUESTO

El estudio no ha precisado presupuesto económico, ni ha recibido financiación. Sin embargo, si se ha recurrido a gastos de viajes, para visitar a los distintos centros sanitarios (Hospital Universitario San Juan de Alicante, Hospital General Universitario de Alicante y Hospital Vega Baja).

10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las limitaciones que ha presentado el estudio son sobre todo, la mayor dificultad en la recogida de datos y disponibilidad de la información al tratarse de un estudio retrospectivo, así como los cambios en los sistemas de registro informático y en los procedimientos microbiológicos a lo largo del período de estudio. Destacar también el posible sesgo de recuerdo y que se haya infraestimado la recogida de ciertos datos.



11. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ, Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev* 2006 Apr;19(2):259-282.
- (2) Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine (Baltimore)* 2004 Sep;83(5):300-313.
- (3) Minero MV, Marin M, Cercenado E, Rabadan PM, Bouza E, Munoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 2009 Jul;88(4):250-261.
- (4) Portolá O, Guitart R, Gomez F, Olona M, Vidal F, Castro A, et al. Epidemiología y manifestaciones clínicas de la infección por especies de *Nocardia* en Tarragona, 1997 a 2008: *Nocardia cyriacigeorgica* es un patógeno emergente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2009;27(10):585-588.
- (5) Martinez Tomas R, Menendez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Valles Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology* 2007;12(3):394-400.
- (6) Munoz J, Mirelis B, Aragon LM, Gutierrez N, Sanchez F, Espanol M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbiol* 2007 Apr;56(Pt 4):545-550.
- (7) Pintado V, Gomez-Mampaso E, Fortun 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 Dec;30(6):338-340.
- (8) Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, Severo CB, Severo LC. Nocardial infections: report of 22 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2007 Jul-Aug;49(4):239-246.
- (9) Menendez 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 Jul;10(7):1542-1546.
- (10) Ferrer A, Llorenç V, Codina G, de Gracia-Roldán J. Nocardiosis y bronquiectasias. ¿ Una asociación infrecuente? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(2):62-66.
- (11) Roth A, Andrees S, Kroppenstedt RM, Harmsen D, Mauch H. Phylogeny of the genus *Nocardia* based on reassessed 16S rRNA gene sequences reveals underspeciation

and division of strains classified as *Nocardia asteroides* into three established species and two unnamed taxons. *J Clin Microbiol* 2003 Feb;41(2):851-856.

(12) Helal M, Kong F, Chen SC, Bain M, Christen R, Sintchenko V. Defining reference sequences for *Nocardia* species by similarity and clustering analyses of 16S rRNA gene sequence data. *PLoS One* 2011;6(6):e19517.

(13) Cloud JL, Conville PS, Croft A, Harmsen D, Witebsky FG, Carroll KC. Evaluation of partial 16S ribosomal DNA sequencing for identification of nocardia species by using the MicroSeq 500 system with an expanded database. *J Clin Microbiol* 2004 Feb;42(2):578-584.

(14) Das AK, Nandy S, Dudeja M, Tiwari R, Alam S. The Incidence of Nocardiosis at Pulmonary and Extra-Pulmonary Sites. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR* 2013;7(7):1427.

(15) Schlaberg R, Huard RC, Della-Latta P. *Nocardia cyriacigeorgica*, an emerging pathogen in the United States. *J Clin Microbiol* 2008 Jan;46(1):265-273.

(16) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.

(17) Anderson M, Kuzniar T. Pulmonary nocardiosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease-case report and literature review. *Pneumonol Alergol Pol* 2012;80:565-569.

(18) Giraldo AL, Roisin RR, García-Navarro AA. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Actualización 2014. *Medicina balear* 2014;29(1):43-48.

(19) Steen B. La neumonía en el paciente inmunodeprimido: un problema en aumento. *RESPIRATORIA* 2005:157.

(20) Rosselló ML, Toña KN. GOLD: estrategia mundial para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Atención primaria* 2003;32(5):306-310.

(21) Evaluación y diagnóstico del trastorno por consumo de alcohol. *Alcoholismo: guía de intervención en el trastorno por consumo de alcohol: Saned*; 2013.

(22) Otero LM. Enfermedad renal crónica. *Colombia médica* 2002;33(1):38-40.

(23) Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *The Lancet* 2012;379(9811):165-180.

- (24) Hernandez JL, Cunado A, Gonzalez-Macias J. Knowledge of the packs/year as an index of the smoking habit among the clinicians of an Internal Medicine Department. *Med Clin (Barc)* 2003 Sep 20;121(9):359.
- (25) Charlson ME, Charlson RE, Peterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008 Dec;61(12):1234-1240.
- (26) McCABE WR, JACKSON GG. Gram-negative bacteremia: I. Etiology and ecology. *Arch Intern Med* 1962;110(6):847-855.
- (27) Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975 Jun;50(6):339-344.
- (28) Kubica G, Dye W, Cohn M, Middlebrook G. Sputum Digestion and Decontamination with N-Acetyl-L-Cysteine—Sodium Hydroxide for Culture of Mycobacteria. *Am Rev Respir Dis* 1963;87(5):775-779.
- (29) Naveen G, Peerapur BV. Comparison of the Lowenstein-Jensen Medium, the Middlebrook 7H10 Medium and MB/BacT for the Isolation of Mycobacterium Tuberculosis (MTB) from Clinical Specimens. *J Clin Diagn Res* 2012 Dec;6(10):1704-1709.
- (30) Boiron P, Provost F. Characterization of Nocardia, Rhodococcus and Gordona species by in vitro susceptibility testing. *Zentralbl Bakteriol* 1990 Nov;274(2):203-213.
- (31) Kiska DL, Hicks K, Pettit DJ. Identification of medically relevant Nocardia species with an abbreviated battery of tests. *J Clin Microbiol* 2002 Apr;40(4):1346-1351.
- (32) Lerner PI. Nocardiosis. *Clinical infectious diseases* 1996:891-903.

12. ANEXOS

12.1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Primera hoja

INFECCIÓN POR NOCARDIA. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS		
NHC(o pegatina identificativa).....		
EDAD.....		
SEXO 1. HOMBRE 2. MUJER		
FECHA INGRESO HOSPITALARIO.....		
PROCEDENTES DE CONSULTAS EXTERNAS 1.SI 2.NO		
SERVICIO:		
1.M.INTERNA	5.CARDIOLOGÍA	
2.NEUMOLOGÍA	6.HEMATOLOGÍA	
3.DIGESTIVO	7. CIRUGÍA	
4.NEUROLOGÍA	8.OTROS [.....]	
ENFERMEDAD DE BASE:		
___ EPOC (1.Obstructivo, 2.Restrictivo, 3.Mixto)		
(FEV1 porcentaje % sobre el valor teórico)*: FVC		
(FEV1/FVC):.....		
___ Bronquiectasias	___ Obesidad	___ Tumor Metastásico
___ Fibrosis quística	___ Insuficiencia Renal	___ VIH
___ Fibrosis pulmonar	___ Cardiopatía	___ ADVP
___ Asma	___ Demencia	___ Corticoides
___ Tuberculosis pulmonar	___ Enfermedad Hepática	___ Terapia
previa o lesiones	___ Enolismo crónico	Biológica/Inmunesupresores
residuales	___ Fumador:	___ Enf. Inflat. Intestinal
___ Sílicosis pulmonar	___ OCD	___ Lupus
___ Sarcoidosis	___ ACVA	___ Artritis Reumatoide
___ Asbestosis	___ Neoplasia	___ Miastenia Gravis
___ SAHS	Oncohematológica	___ QT/RT concomitante
___ Diabetes Mellitus	___ Neoplasia Sólida	___ ATB seis meses previos
FORMA CLINICA		
___ Bronquitis	___ Ósea/ Articular	___ SNC
___ Neumonía	___ Renal	___ Diseminada
___ Cutánea/Muscular	___ Ocular	
SINTOMATOLOGIA		
1. Fiebre: - Sí: 1. (37-38º) 2. >38º 3.NO 2. Tos.....		
3. Expectoración(cambios)..... 4. Dolor torácico..... 5.Disnea.... 6. Cefalea....		
7. Focalidad neurológica..... 8.Lesiones cutáneas.....		
TIEMPO DE DURACIÓN DE LOS SINTOMAS HASTA EL DIAGNÓSTICO		
PATRON RADIOGRÁFICO		
RX TÓRAX: 1.SI* 2.NO *1.Condensación pulmonar unilateral 2.Condensación pulmonar		
bilateral 3.Infiltrados alveolares 4. Cavitación 5.Absceso pulmonar 6.Derrame pleural.		
7. Atelectasias 8.Bronquiectasias 9.Normal		
TAC TORÁCICO (especificar si es TACAR) 1.SI* 2.NO 1.Condensación pulmonar unilateral		
2.Condensación pulmonar bilateral 3.Infiltrados alveolares 4. Cavitación 5.Absceso		
pulmonar 6.Derrame pleural 7.Atelectasias 8. Bronquiectasias 9.Normal		
DERRAME PLEURAL PINCHADO: 1.SI* 2.NO *TIPO:1.Trasudado 2.Exudado (pH.....		
glucosa....., LDH.....) COMPLICADO(tabicación 1.SI 2.NO, necesidad tubo de tórax		
1.SI 2.NO 3.NR)		

INFECCIÓN POR NOCARDIA. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

TAC CRANEAL: 1.SI 2.NO / **ESPECIFICAR:** 1.NORMAL 2.PATOLOGICO (patrón radiológico):.....

INDICE CHARLSON (puntuación):**

MACCABE***

1 Rápidamente fatal 2. Últimamente fatal 3. No fatal

CULTIVOS

1 Esputo (aspirado bronquial o lavado broncoalveolar o cualquier material) 1.SI 2.NO 3.NR **3** Mucó-Cutánea 1.SI 2.NO 3.NR
2 Sangre 1.SI 2.NO 3.NR **4** LCR 1.SI 2.NO 3.NR
5 Otros(.....)

ESPECIES AISLADAS Y MÉTODO CULTIVO (1. GRAM, 2.MCONVENCIONALES Agar Sangre, Agar Chocolote, 3. MIDDLEBROCK, 4. LOWENSTEIN, 5.BCYE, 6.OTROS.....)

- | | | |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Nocardia asteroides complex | <input type="checkbox"/> Nocardia farcinica | <input type="checkbox"/> Nocardia veterana |
| <input type="checkbox"/> Nocardia asteroides | <input type="checkbox"/> Nocardia ignorata | <input type="checkbox"/> Nocardia wallacei |
| <input type="checkbox"/> Nocardia africana | <input type="checkbox"/> Nocardia nova | <input type="checkbox"/> Nocardia spp. |
| <input type="checkbox"/> Nocardia abscessus | <input type="checkbox"/> Nocardia otitidiscaviarum | <input type="checkbox"/> Nocardia otra subespecie distinta no especificada (.....) |
| <input type="checkbox"/> Nocardia blacklockiae | <input type="checkbox"/> Nocardia paucivarians | |
| <input type="checkbox"/> Nocardia brasiliensis | <input type="checkbox"/> Nocardia transvalensis | |
| <input type="checkbox"/> Nocardia cyriacigeorgica | <input type="checkbox"/> Nocardia ramosiphila | |

POLIMICROBIANA : 1.SI 2.NO(especificar microorganismo, subespecie)

- Cándida spp
- Aspergillus spp
- Pseudomonas spp
- Otros

SENSIBILIDAD :

Antibiograma 1.SI 2.NO

Ciprofloxacino..... Levofloxacino... Ceftazidima..... Ceftriaxona..... Meropenem.....
Imipenem..... Amoxi/Clav..... Cotrimoxazol..... Amikacina..... Gentamicina.....
Tobramicina...Clindamicina... Claritromicina.. Metronidazol..... Linezolid... Tetraciclinas...
(Si familia antibiótica no testada: NT)

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EMPÍRICO :

SE CAMBIA TRATAMIENTO AL CONOCER NOCARDIA: 1.SI 2.NO

(CUAL.....)

DURACIÓN TRATAMIENTO

EVOLUCIÓN :

CURACIÓN: 1.SI 2. NO 3. Desconocido

EXITUS { especificar días tras diagnóstico} 1.SI 2.NO.....

EXITUS NO RELACIONADO 1.SI 2.NO.....

12.2. GRADOS DE GRAVEDAD DE LA EPOC ESTABLECIDOS POR EL COMITÉ DE CONSENSO GOLD

Estadio 0 Riesgo de EPOC	Espirometría normal Tos, producción de esputo	 GOLD, 2005
Estadio I EPOC leve	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ > 80% predeterminado Con/sin síntomas (tos, esputo)	
Estadio II EPOC moderada	FEV ₁ /FVC < 70% 50% < FEV ₁ < 80% predeterminado Con/sin síntomas (tos, esputo, disnea)	
Estadio III EPOC grave	FEV ₁ /FVC < 70% 30% < FEV ₁ < 50% predicho Con/sin síntomas (tos, esputo, disnea) Aparición de exacerbaciones	
Estadio IV EPOC muy grave	FEV ₁ /FVC < 70% 30% < FEV ₁ predeterminado o < 50% predeterminado + presencia de insuficiencia respiratoria o síntomas clínicos de fallo cardíaco	

12.3. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON

	PUNTUACIÓN
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Patología del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1

Patología hepática ligera	1
Patología hepática moderada o grave	3
Diabetes	1
Diabetes con lesión orgánica	2
Hemiplejía	2
Patología renal (moderada o grave)	2
Neoplasias	2
Leucemias	2
Linfomas malignos	2
Metástasis sólidas	6
SIDA	6

CLASIFICACIÓN
Bajo: 0 puntos
Medio: 1 a 2 puntos
Alto: 3 a 4 puntos
Muy alto: 5 >= puntos

12.4. CRITERIOS DE MACCABE Y JACKSON

1. Enfermedad rápidamente mortal: la muerte es muy probable en el plazo de los dos meses siguientes.
2. Enfermedad últimamente mortal: la severidad de la enfermedad hace probable la muerte en los próximos cinco años.
3. Enfermedad no fatal: pacientes cuya enfermedad de base es improbable que evolucione hacia el fallecimiento en los próximos cinco años.



13. AGRADECIMIENTOS

La realización del presente trabajo final del Máster es fruto del estímulo de una persona muy especial para mi *C. A. P.*, quien me ha apoyado durante estos meses con un talante abierto y generoso, aportando valiosas observaciones que en todo momento guiaron este estudio.

Y, por supuesto a mis familiares y amigos que supieron respetar durante este tiempo mis horas de trabajo.

GRACIAS

