

ISSN 0120-4157

# Biomédica

Revista del Instituto Nacional de Salud

## PUBLICACIÓN ANTICIPADA EN LINEA

El Comité Editorial de *Biomédica* ya aprobó para publicación este manuscrito, teniendo en cuenta los conceptos de los pares académicos que lo evaluaron. Se publica anticipadamente en versión pdf en forma provisional con base en la última versión electrónica del manuscrito pero sin que aún haya sido diagramado ni se le haya hecho la corrección de estilo.

Siéntase libre de descargar, usar, distribuir y citar esta versión preliminar tal y como lo indicamos pero, por favor, recuerde que la versión impresa final y en formato pdf pueden ser diferentes.

### Citación provisional:

**Márquez AI, Mora E, Bernal AF, Salazar AF, Mora DP, Vargas LJ.** Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: alcoholismo como factor de inmunocompromiso. *Biomédica*. 2023;43 (1).

Recibido: 12-06-22

Aceptado: 09-02-23

Publicación en línea: 04-03-23

**Nocardiosis pulmonar y del sistema nervioso central: alcoholismo como factor de inmunocompromiso.**

**Pulmonary and central nervous system nocardiosis: alcoholism as an immunocompromising factor**

**Nocardiosis cerebral y pulmonar en paciente con alcoholismo crónico**

Adriana Isabel Márquez <sup>1</sup>, Eduardo Mora <sup>2</sup>, Andrés Felipe Bernal <sup>3</sup>, Andrés Felipe Salazar <sup>3</sup>, Diana Patricia Mora <sup>4</sup>, Ledmar Jovanny Vargas <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Infectología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

<sup>2</sup> Servicio de Radiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

<sup>3</sup> Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia

<sup>4</sup> Servicio de Laboratorio Clínico, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

<sup>5</sup> Servicio de Epidemiología, Hospital Universitario San Rafael, Tunja, Colombia.

Correspondencia:

Adriana Márquez, Hospital San Rafael Tunja, Carrera 11 #27-27, Tunja, Boyacá.

Cel: +57 317 3683042

[adrisamani@hotmail.com](mailto:adrisamani@hotmail.com)

Contribución de los autores:

Todos los autores aportaron al caso y a la redacción y corrección del presente artículo.

La nocardiosis es una enfermedad de distribución mundial, de forma habitual se encuentra en zonas tropicales y afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, también existen casos reportados de infección en personas inmunocompetentes. Esta patología es causada por actinomicetos del género *Nocardia* spp., son bacterias grampositivas, saprófitos ambientales, aunque la exposición a *Nocardia* spp. es casi universal, solo una pequeña fracción de los expuestos desarrollan la enfermedad. El siguiente manuscrito presenta el caso de un varón de 47 años, sin dato de inmunosupresión, procedente de un área rural de Boyacá, Colombia, quien consultó por un cuadro de cefalea intensa e intermitente, acompañado de parestesias y finalmente alteración del estado de conciencia, se tomaron imágenes de resonancia magnética cerebral, evidenciando lesión ocupante de espacio en la región cortico-subcortical frontotemporoparietal izquierda, con efecto compresivo y desplazamiento de cavidades del sistema ventricular, sospechando inicialmente lesión neoplásica versus absceso cerebral, el paciente fue llevado a resección quirúrgica, con cultivo de la lesión documentando *Nocardia africana/nova*, en estudios posteriores se evidenció posible foco pulmonar primario, como único factor de riesgo en el paciente se documentó alcoholismo, completó 6 semanas de tratamiento antibiótico intrahospitalario presentando evolución clínica y radiológica favorable y egresó con plan de 1 año de terapia antibiótica ambulatoria. Aunque la enfermedad por *Nocardia* spp. afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, la evidencia demuestra que este microorganismo también puede ser una amenaza para individuos sin los factores de riesgo tradicionales para inmunosupresión.

Palabras clave (DECS): *Nocardia*; nocardiosis; absceso encefálico; alcoholismo; inmunocompetencia; hospedero inmunocomprometido.

Nocardiosis is a disease with worldwide distribution. It is usually found in tropical areas and mainly affects immunocompromised patients, however, there are also cases where its infection has been reported in immunocompetent patients. This pathology is caused by bacteria known as *Nocardia* spp., which are gram-positive microorganism and environmental saprophytes, and although exposure to *Nocardia* spp is almost universal, only a small fraction of exposed people develops the disease. The following manuscript presents the case of a 47year old man, with no evidence of immunosuppression, from a rural area of Boyacá, Colombia who was admitted due to intense and intermittent headache accompanied by paresthesia and finally a decrease in consciousness, a brain magnetic resonance imaging was performed and evidenced a space-occupying lesion in the cortico-subcortical region with a compressive effect and displacement of the ventricular system cavities, suspected at first a neoplastic lesion versus brain abscess, the patient was taken to surgical resection with culture of lesion showed *Nocardia* Africana/nova, in the later studies a possible primary pulmonary focus was evidenced, alcoholism was the only risk factor documented, the patient completed 6 weeks of in-hospital antibiotic treatment with favorable clinical and radiological evolution and was discharged with a 1-year plan of outpatient antibiotic therapy. Although *Nocardia* spp. mainly affects immunocompromised patients. Evidence shows that this microorganism can also be a threat to individuals without traditional immunosuppression risk factors.

Keywords (MeSH): *Nocardia*; *Nocardia* infections; brain abscess; alcoholism; immunocompetence; immunocompromised host.

La nocardiosis es una rara infección oportunista, compromete principalmente a pacientes con alteración de la inmunidad celular como pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida o con trasplante de órganos. Esta patología es causada por bacterias de un género de actinomicetos conocido como *Nocardia* spp. (1,2), son microorganismos gram positivos, saprófitos ambientales y aunque la exposición a *Nocardia* spp. es frecuente en el ambiente, solamente una pequeña fracción de personas expuestas desarrollan la enfermedad (3,4). Los factores de riesgo incluyen profundas deficiencias en la inmunidad celular, principalmente relacionadas con trasplante de órgano sólido o hematopoyético, uso de esteroides, malignidad e infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (5,6).

Clínicamente puede presentarse como una enfermedad cutánea cuando la bacteria se inocula en la piel, o pulmonar cuando la bacteria se inhala y llega a los pulmones, adicionalmente puede diseminarse desde estos focos iniciales a otros órganos (4,6). El objetivo del siguiente manuscrito es presentar el caso de un paciente sin documentación de inmunosupresión con nocardiosis del sistema nervioso central y pulmonar.

#### Caso clínico

Hombre de 47 años, procedente de un área rural de Boyacá, Colombia. Ingresó por clínica de 20 días de cefalea intermitente, intensa, junto a parestesias y disminución de la fuerza en la mano derecha, además, un episodio convulsivo tónico clónico generalizado de cerca de 10 minutos de duración y con periodo postictal, dos días antes de su a hospitalización presentó somnolencia progresando hasta estupor el día de su ingreso. Como único antecedente hipertensión arterial en manejo con losartán, y consumo frecuente de alcohol (todos los días, con frecuencia hasta la embriaguez desde la adolescencia).

Al ingreso en mal estado general, con importante compromiso neurológico, en estupor, escala Glasgow 5 /15 (sin respuesta ocular ni verbal, respuesta motora al dolor), pupilas isocóricas de 3 milímetros hiporreactivas, hemiparesia derecha. Se realizó resonancia magnética cerebral en la que se evidenció lesión ocupante de espacio (LOE) intraaxial, multiquística, compleja, comprometiendo la región frontotemporoparietal del hemisferio cerebral izquierdo, ocupando la región cortico subcortical, sustancia blanca profunda y ganglio basal superior, condicionando efecto compresivo y desplazamiento de cavidades del sistema ventricular ipsilateral con herniación subfalcina, característica de neoformación o infección (figura 1). Ante estos resultados, se decidió realizar craneotomía descompresiva de urgencia más resección de lesión supratentorial, con hallazgo intraoperatorio de tumor abscedado, se tomó muestra de la lesión, la muestra fue pre enriquecida en caldo tioglicolato y se cultivó en agar sangre y agar chocolate; se incubó a 35 -37 °C por 4 días en aerobiosis, se obtuvo crecimiento de colonias blancas rugosas y quebradizas, en la tinción de Gram se observaron estructuras bacterianas gram positivas filamentosas (figura 2), la tinción de Ziehl Neelsen fue negativa, se realizó identificación de género y especie con técnica de MALDI-TOF documentando *Nocardia africana/nova*, el estudio de patología descartó lesión tumoral. Adicionalmente como parte de los estudios de extensión, se realizó tomografía computada de tórax, documentando áreas con aumento en la atenuación en vidrio esmerilado distribuidas en forma parcheada en ambos campos pulmonares a predominio central (figura 3). Se realizó lavado broncoalveolar y cultivo, no se obtuvo aislamiento de *Nocardia* spp., se realizó prueba molecular de identificación de *Mycobacterium tuberculosis* y cultivo para micobacterias que fueron negativos,

también se realizó prueba rápida de VIH que fue negativa y recuento de linfocitos T CD3, CD4 y CD8 sin documentar alteración.

El paciente fue tratado con trimetoprim sulfametoxazol a dosis altas (15mg/kg/día) más linezolid 600 mg IV cada 12 horas, presentando luego de 2 semanas de tratamiento, compromiso hematológico con sospecha de mielosupresión en relación a linezolid, por esta razón se realizó cambio de tratamiento a imipenem cilastatina y se continuó trimetoprim sulfametoxazol disminuyendo la dosis a 10 mg/Kg/día, se realizó un segundo procedimiento de drenaje de colección y nuevos estudios microbiológicos que resultaron negativos. Luego de completar 6 semanas de tratamiento intrahospitalario, con evolución clínica y radiológica favorable, se dio egreso para continuar manejo ambulatorio en biterapia con trimetoprim sulfametoxazol y claritromicina en plan de 1 año. El paciente egresó con secuelas motoras de hemiparesia derecha, presentando mejoría con el proceso de rehabilitación documentado en el seguimiento clínico.

Discusión.

El género *Nocardia* incluye más de 90 especies, muchas de las cuales se han documentado como patogénicas para los humanos (1,7). Inicialmente la clasificación se basó en propiedades bioquímicas, pero posteriormente se realizaron modificaciones basadas en técnicas moleculares y muchos aislamientos correspondientes al complejo *N. asteroides* fueron reclasificados (1). *N. africana* se identificó en el 2001 en muestras pulmonares, pertenece al complejo *Nocardia nova* (*N. nova*, *N. elegans*, *N. veterana*, *N. kruczakiae* y *N. africana*) (1). *N. farcinica* es la especie descrita con mayor frecuencia en infecciones pulmonares y extrapulmonares, *N. nova complex* se reconoce como patógeno especialmente en

pacientes con trasplante de órgano o con uso de esteroides, los casos en inmunocompetentes son esporádicos (1,8,9).

El tracto respiratorio es el principal puerto de entrada de *Nocardia* spp., como consecuencia, alrededor del 50% al 70% de los pacientes con nocardiosis tienen afectación pulmonar (10). La nocardiosis pulmonar y extrapulmonar comúnmente afecta a pacientes debilitados con condiciones predisponentes, especialmente a inmunodeprimidos debido a trasplante de órganos, uso de corticosteroides, malignidad o VIH (3,8,9,11). Con menor frecuencia se ha encontrado alguna relación con diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad granulomatosa crónica, proteinosis alveolar y enfermedad pulmonar estructural (5,6,11).

El alcohol es una de las sustancias de uso más común en la población humana (12), sus propiedades adictivas pueden resultar en un consumo crónico y excesivo del mismo, los efectos del alcohol sobre el sistema inmune no están del todo claros, el consumo crónico de alcohol tiene efectos tanto en la respuesta inmune innata como en la adaptativa, en cuanto a infecciones bacterianas la mayor relación se ha encontrado con infecciones pulmonares, se cree que el alcohol produce cambios en el perfil de citocinas y en los niveles de especies reactivas de oxígeno favoreciendo el estrés oxidativo y la disfunción de los macrófagos alveolares, también el reclutamiento y función de neutrófilos está alterado, generando mayor daño tisular en los alveolos pulmonares (12-14). En cuanto a nocardiosis y alcoholismo, si bien los datos son escasos, Martínez y colaboradores reportaron el alcoholismo como principal factor relacionado con la diseminación a sistema nervioso central desde un foco pulmonar de *Nocardia* spp. Considerando la importancia en la actividad de neutrófilos, macrófagos y la activación de respuesta mediada mediante células T en



la respuesta inmune, el impacto en la disfunción inmunológica relacionada con el alcoholismo podría contribuir a la diseminación de la infección.

En Colombia, el consumo de alcohol hace parte de la cultura de muchos territorios, Boyacá es la región con mayor consumo de alcohol, el 92% de la población ha consumido alguna vez alcohol en la vida, valor mucho mayor al promedio nacional que se sitúa en el 84%, la edad más frecuente de inicio de consumo son los 18 años (15), estos datos deben alertar respecto a efectos de alcoholismo en la población de la región, incluyendo infecciones oportunistas que con poca frecuencia son consideradas.

En Colombia, se han reportado algunos casos de nocardiosis diseminada y con compromiso del sistema nervioso central en individuos sin los clásicos factores de riesgo, se han caracterizado por ser pacientes que han consultado al servicio médico en repetidas ocasiones y han recibido manejo empírico para procesos infecciosos más comunes previo al diagnóstico de *Nocardia* spp., estos hallazgos evidencian el reto clínico que es diagnóstico de esta condición especialmente en población sin inmunosupresión conocida, en ninguno de los casos se documentó alcoholismo como factor predisponente (10,16,17).

En cuanto al tratamiento, el trimetoprim / sulfametoxazol (TMP/SMX) ha sido la base del esquema antimicrobiano, sin embargo, dado el aumento de resistencia principalmente en *N. farcinica*, se recomienda confirmar susceptibilidad (3), en caso de enfermedad severa como el compromiso de sistema nervioso central la terapia debe ser combinada, linezolid aparece como uno de los medicamentos con mayor actividad contra *Nocardia* spp. y una buena opción de combinación, pero con frecuencia se ve limitada por su potencial mielosupresión en el uso crónico, otras alternativas, dependiendo de la especie de *Nocardia* son amoxicilina clavulanato,

ceftriaxona, imipenem, amikacina, claritromicina, tigeciclina y moxifloxacina. *N.ova complex* se caracteriza por resistencia a amoxicilina clavulanato, moxifloxacina y con frecuencia resistencia a ceftriaxona (3,18). La duración del tratamiento en caso de compromiso del sistema nervioso central debe ser de al menos 1 año (19). La cirugía es con frecuencia parte del manejo para la nocardiosis cerebral, en algunos casos se realiza el procedimiento por sospecha de lesión tumoral o absceso cerebral de otra etiología, en otras ocasiones como control local del proceso infeccioso.

Aunque la nocardiosis no es frecuente en nuestro medio, es importante para el clínico su reconocimiento y la sospecha como diagnóstico de exclusión frente a otras causas de absceso cerebral, más aún cuando se presenta también compromiso pulmonar. La nocardiosis es un diagnóstico diferencial de los abscesos cerebrales en pacientes con inmunosupresión clásica como individuos trasplantados, con uso de esteroides o viviendo con VIH Sin embargo, dada la complejidad de la respuesta inmune a estos microorganismos debemos considerar factores con frecuencia olvidados como el alcoholismo.

Conclusiones.

Aunque la enfermedad por *Nocardia* spp. afecta principalmente a pacientes inmunocomprometidos, la evidencia muestra que este microorganismo también puede ser una amenaza para individuos aparentemente sanos o con condiciones adquiridas como el alcoholismo.

Es importante buscar el diagnóstico etiológico de los abscesos cerebrales y en caso de *Nocardia* spp. realizar identificación de especie e idealmente susceptibilidad a antimicrobianos para decidir la mejor opción terapéutica para el paciente.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

## Financiación

Trabajo con financiación propia de los autores.

## Referencias

1. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The complexities of nocardia taxonomy and identification. *J Clin Microbiol.* 2018;56:1–10.  
<https://doi.org/10.1128/JCM.01419-17>
2. Martínez-Barricarte R. Isolated nocardiosis, an unrecognized primary immunodeficiency? *Front Immunol.* 2020;11:1–17.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.590239>
3. Ercibengoa M, Càmara J, Tubau F, García-Somoza D, Galar A, Martín-Rabadán P, et al. A multicentre analysis of *Nocardia* pneumonia in Spain: 2010–2016. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;90:161–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.10.032>
4. Mehta HH, Shamoo Y. Pathogenic nocardia: A diverse genus of emerging pathogens or just poorly recognized? *PLoS Pathog.* 2020;16:1–7.  
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008280>
5. Lederman ER, Crum NF. A case series and focused review of nocardiosis: Clinical and microbiologic aspects. *Medicine.* 2004;83:300–13.  
<https://doi.org/10.1097/01.md.0000141100.30871.39>
6. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: Updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection.* 2010;38:89–97.  
<https://doi.org/10.1007/s15010-009-9193-9>

7. Hamdi AM, Fida M, Deml SM, Abu Saleh OM, Wengenack NL. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility profiles of nocardia species from a tertiary hospital and reference laboratory, 2011 to 2017. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64:1–7. <https://doi.org/10.1128/AAC.01868-19>
8. Huang L, Sun L, Yan Y. Characteristics of nocardiosis patients with different immune status from a Chinese tertiary general hospital during 8-year period: A STROBE-compliment observational study. *Medicine.* 2019;98:e17913. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000017913>
9. Hauser N, Luethy PM, Rapaka RR. An Immunocompromised Woman with a Brain Lesion. *Am J Med.* 2020;133:e516–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.02.021>
10. Trujillo DE, Ortiz S, Pérez O, Cortés CA, Carrillo JA. Abscesos cerebrales por *Nocardia* spp. en una paciente inmunocompetente. *Biomédica.* 2020;40:27–33. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4925>
11. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: Risk factors and outcomes. *Respirology.* 2007;12:394–400. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2007.01078.x>
12. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res.* 2015;37:159-70.
13. Kaphalla L, Calhoun W. Alcoholic lung injury: metabolic, biochemical and immunological aspects. *Toxicol Lett.* 2013;222:171–9. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2013.07.016>
14. Liang Y, Yeligar SM, Brown LAS. Chronic-alcohol-abuse-induced oxidative stress in the development of acute respiratory distress syndrome.

ScientificWorldJournal. 2012;2012:740308.

<https://doi.org/10.1100/2012/740308>

15. Ministerio de Justicia y del Derecho- Observatorio Nacional de Drogas de Colombia. Estudio Nacional de Consumo de Sustancias Psicoactivas. Colombia 2019. Fecha de consulta: **incluir día, mes y año**. Disponible en: [https://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/estudio Nacional de consumo 2019.pdf](https://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/estudio_Nacional_de_consumo_2019.pdf)
16. Bautista H, Lizarazo J. Nocardiosis diseminada en una paciente VIH negativa. A propósito de un caso de difícil tratamiento. Acta Neurológica Colombiana. 2015;31:267-75. <https://doi.org/10.22379/2422402240>
17. Duque AIA, Salas PAO, Oviedo JMP, Mora A, Ruales F. Meningoencefalitis por *Nocardia* spp.: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Infectio. 2014;18:109–15. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2014.02.005>
18. Cercenado E, Marín M, Sánchez M, Cuevas O, Martínez J, Bouza E. *In vitro* activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1102–4. <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-06>
19. Zhu JW, Zhou H, Jia WQ, You J, Xu RX. A clinical case report of brain abscess caused by *Nocardia brasiliensis* in a non-immunocompromised patient and a relevant literature review. BMC Infect Dis. 2020;20:1–8. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05052-0>

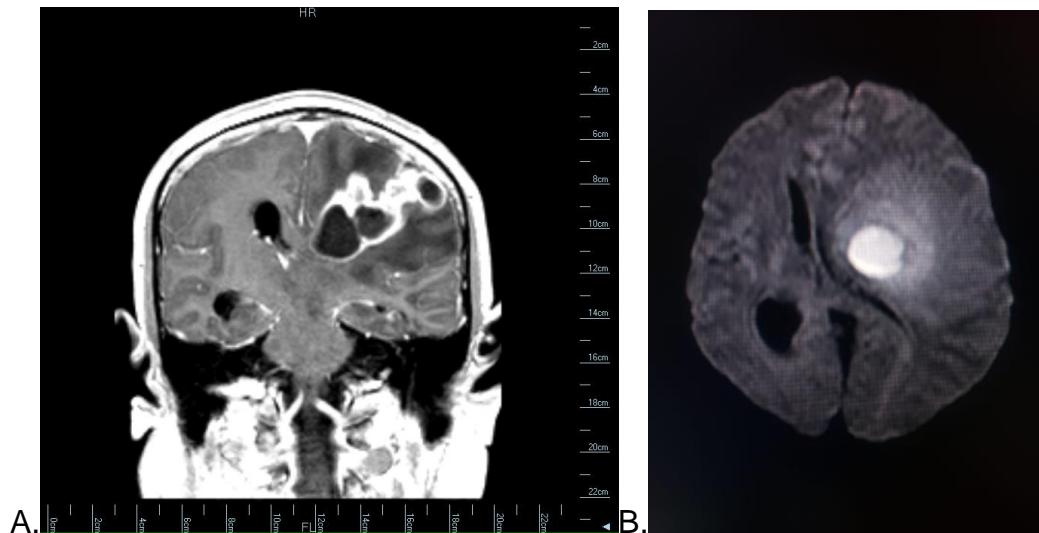
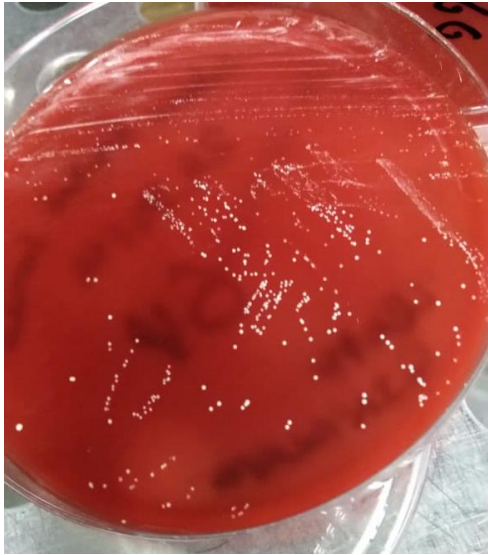
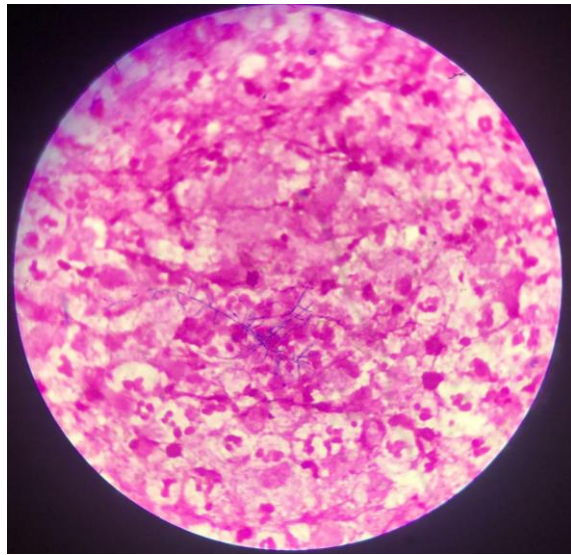


Figura 1. RM cerebral con equipo de 1.5 Tesla con protocolo rutinario para cerebro, sin y con administración endovenosa de contraste paramagnético, con secuencia de difusión y mapa paramétrico (mapa de ADC). A. Secuencia potenciada en T1 con contraste paramagnético: se observa lesión ocupante de espacio frontotemporo-parietal izquierda, ocupando la región cortico subcortical, sustancia blanca profunda y ganglio basal superior, con componente sólido que realza intensamente y áreas de caracterización quística con realce periférico en patrón anular. B. En la secuencia potenciada en Difusión (DWI). tiene comportamiento de patrón restrictivo, efecto compresivo y desplazamiento de cavidades del sistema ventricular con herniación subfalcina.



A.



B.

Figura 2. A. Colonias de *Nocardia africana/nova* en agar sangre. Muestra: Absceso cerebral. B. Microscopia directa 100X, montaje con tinción de Gram. Estructuras bacterianas filamentosas grampositivas.



Figura 3. Cortes Axial/Coronal que evidencian múltiples opacidades con áreas de atenuación en vidrio deslustrado de predominio central comprometiendo ambos campos pulmonares, sugiriendo ser el foco primario de diseminación de la infección por *Nocardia* spp.