

Treball de Recerca per la Suficiència Investigadora.
Any 2011. Convocatòria de Juny.
Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona.

**NOCARDIOSI PULMONAR EN PACIENTS
AMB MALALTIA PULMONAR
OBSTRUCTIVA CRÒNICA:
CARACTERÍSTIQUES i FACTORS PRONÒSTICS.**

Autora: Laia Garcia Bellmunt. Resident de 4t any de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Director: Dr. Vicente Plaza Moral. Cap de Servei de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Co-director: Dr. Oriol Sibila Vidal. Adjunt del Servei de Pneumologia de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

ÍNDEX

1. Resum.....	1
2. Introducció.....	2
2.1. Nocàrdia i pulmó.....	3
2.2. Nocàrdia i MPOC.....	4
2.3. Nocardiosi pulmonar i mortalitat.....	5
3. Objectius.....	6
4. Material i mètodes.....	6
4.1. Definicions.....	6
4.2. Identificació microbiològica.....	7
4.3. Recollida de dades.....	7
4.4. Anàlisi estadístic.....	7
5. Resultats.....	9
5.1. Característiques generals.....	9
5.1.1. Característiques dels individus.....	9
5.1.2. Clínica, laboratori i radiologia.....	10
5.1.3. Característiques microbiològiques.....	11
5.2. Factors pronòstics.....	12
6. Discussió.....	14
7. Conclusions.....	18
8. Bibliografia.....	19

1. RESUM

Introducció: En els últims anys s'ha evidenciat un augment dels casos de Nocardiosi pulmonar (NP) en pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC).

Objectiu: Estudiar els factors que s'associen a la presència de NP en pacients amb MPOC i el seu pronòstic.

Material i Mètodes: Estudi retrospectiu dels pacients amb NP i MPOC diagnosticats en el nostre centre durant el període 1997-2009. Es recolliren dades demogràfiques, clíniques, microbiològiques i evolutives.

Resultats: Es van identificar 30 pacients amb MPOC i NP. La mitja (+/- desviació estàndar) d'edat fou de 76 (+/-7) anys i el FEV1 de 40 (+/-14)%. Un 56,7% presentava insuficiència respiratòria crònica i un 51,7% havia rebut tractament corticoesteroideu sistèmic previ al diagnòstic.

Els símptomes clínics més freqüents foren tos i dispnea (90%). En el 60% dels casos s'observaren infiltrats alveolars.

L'espècie de Nocardia aïllada amb major freqüència fou la *N. cyriacigeorgica* (68%). Reberen tractament antibiòtic durant una mitja de 4 (+/-3) mesos i un 39% durant més de 3 mesos.

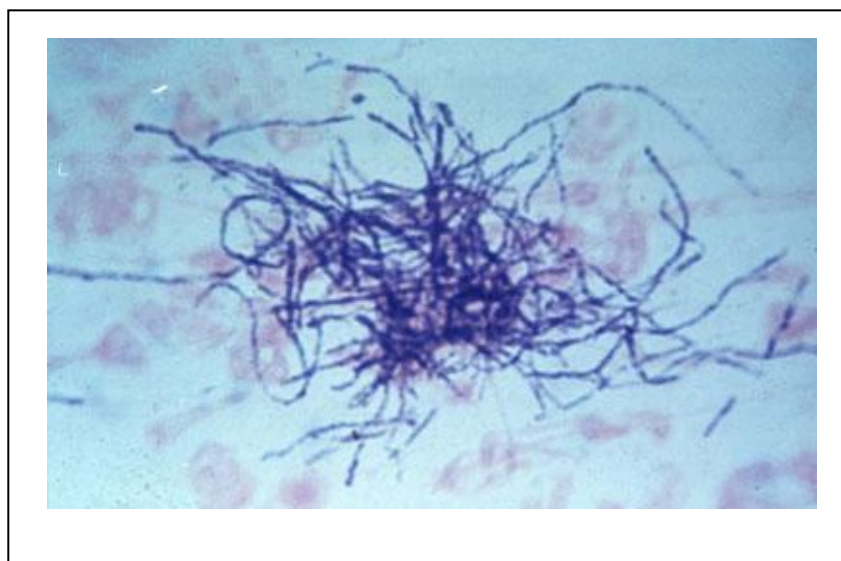
La mortalitat al primer mes fou del 17%, als 3 mesos del 27% i a l'any del 33%. Els factors que es relacionaren amb mortalitat a l'any foren tractament corticoesteroideu sistèmic, tractament antibiòtic rebut durant menys de 3 mesos i presència de neoplàsia activa.

Conclusions:

La NP pot afectar pacients amb MPOC greu i cursa amb una elevada mortalitat a curt i a mig termini. El tractament esteroideu concomitant i una teràpia antibiòtica durant menys de 3 mesos són els factors que s'associen amb mortalitat.

2. INTRODUCCIÓ

Nocardia spp. és un bacil filamentós Gram positiu (Imatge 1), aerobi amb creixement intracel·lular facultatiu, perteneixent al gènere *Nocardia*, que pertany a l'ordre *Actinomycetales* i a la família *Nocardiaceae* ^{1,2,3}.



Imatge 1. Tinció de Gram on s'oberven bacils gram positius: *Nocardia spp.*

Es troba de forma natural com sapròfit en aigua salada, en el sòl, pols, material vegetal en descomposició i material fecal ^{2,3}.

La seva taxonomia és complexa i contínuament es troba en evolució. Actualment més de 50 espècies han estat caracteritzades, de les quals destaquen: *N. abscessus*, *N. africana*, *N. asiatica*, *N. asteroides*, *N. beijingensis*, *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinia*, *N. higoensis*, *N. nova*, *N. otitiscaviarum* (*N. caviae*), *N. paucivorans*, *N. pseudobrasilensis*, *N. transversales* i *N. veterana* ^{2,4}.

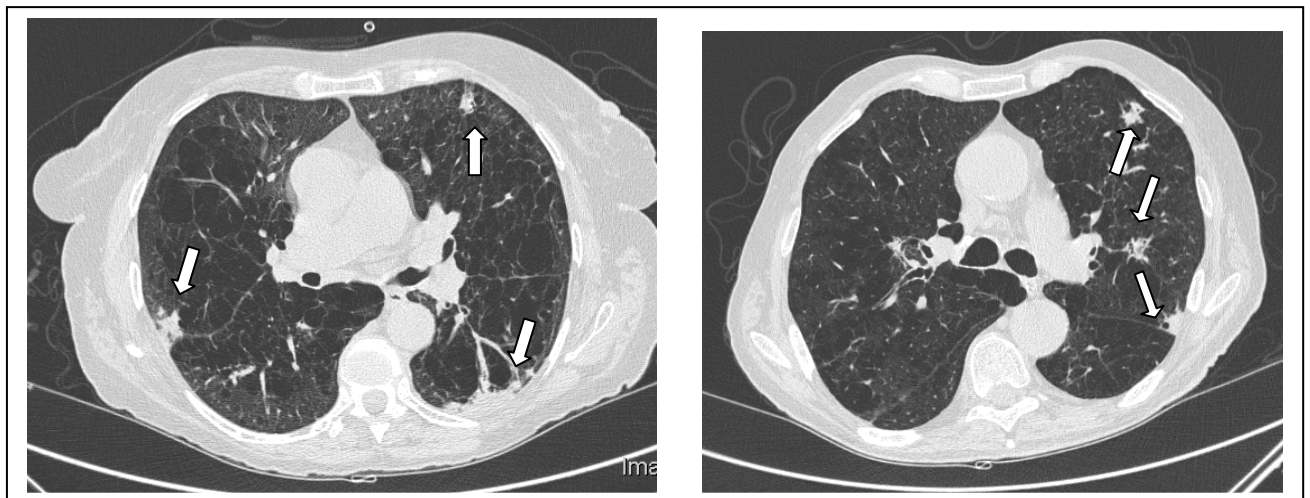
En l'ésser humà, es pot comportar com a germen oportunista o com a patògen primari i la seva infecció pot presentar-se en forma de pneumònia, malaltia disseminada (especialment al sistema nerviós central), cel·lulitis, síndrome limfocutani, actinomicetoma i queratitis ^{1,4,5}.

La seva principal porta d'entrada és l'inhalada, en forma d'espores o fragments micelials de fonts de l'entorn. Altres formes d'entrada inclouen la ingesta d'aliments contaminats o l'inoculació directa del germen com resultat d'un traumatisme ^{1,4,5}.

Nocardia i pulmó

La Nocardiosis pulmonar, o afectació del pulmó (via aèria i/o parènquima pulmonar) és la forma de presentació més freqüent de la infecció per la bactèria en humans, seguit de l'afectació cutània i la dels sistema nerviós central ⁴.

Clínicament, pot presentar-se de forma aguda, subaguda o crònica. Amb freqüència es presenta en forma de pneumònia necrotitzant i tant infiltrats com nòduls tendeixen a la cavitació ^{4,5} (Imatge 2).



Imatge 2. Imatges de TC toràcic de pacients afectes de NP. (A) S'observa important enfisema centroacinar i consolidacions nodulars perifèriques/subpleurals bilaterals, algunes de les quals presenten broncograma aeri (fletxes). (B) Imatges de consolidació bilaterals i de predomini perifèric algunes amb presència de cavitació en el seu interior (fletxes).

La Nocardiosi pulmonar presenta una marcada tendència a presentar una evolució en forma de remissions i exacerbacions de la mateixa, essent difícil l'erradicació total de la bactèria ^{4,5}.

Clàssicament s'ha definit com a principal factor de risc per la Nocardiosi pulmonar la immunosupressió cel.lular, afectant a individus transplantats, amb leucèmia, infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), que reben tractaments prolongats amb corticoesteroids o amb fàrmacs citotòxics ^{4, 5, 6, 7, 9-12}.

En els últims anys s'ha evidenciat un augment dels casos de Nocardiosi pulmonar, apareixent diversos casos en pacients afectes de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica (MPOC) ^{4,5}.

Nocàrdia i MPOC

Estudis recents han considerat a la MPOC com un nou factor de risc per la Nocardiosi pulmonar ^{4, 7}. En un estudi recent ⁵ de 31 pacients amb Nocardiosi pulmonar, es va observar que la MPOC era el tercer factor de risc més comú (23%), superat només pel tractament corticoesteroideu crònic (64,5%) i pels pacients transplantats d'òrgans sòlids (29%).

En un altre estudi realitzat pel grup espanyol de Minero MV. et al ⁶ en 37 pacients afectes per Nocàrdia, es va observar que la forma pulmonar era la més freqüent (70'3%) i que la condició subjacent més freqüent era la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (27%) i en segon lloc la MPOC (21'6%).

El grup de Menéndez i col. ⁷ va estudiar 10 pacients amb Nocardiosi pulmonar dels quals els tres principals factors predisponents van ser: MPOC (30%), malaltia neoplàsica (20%) i VIH (20%). En un altre estudi en el qual es va descriure una sèrie de 10 casos de Nocardiosi pulmonar ¹³, es va observar que les malalties associades eren, per ordre de freqüència, la MPOC (60%), el VIH (30%) i la polimiàlgia reumàtica (10%).

Finalment, en el nostre centre es realitzà un estudi ¹⁴ sobre tots els casos de Nocardiosi identificats entre 1997-2003, que van ser 27 casos dels quals un 77'7% era per Nocardiosi pulmonar i que entre les comorbilitats detectades les malalties pulmonars cròniques representava un 70'3%.

Nocardiosi pulmonar i mortalitat

La mortalitat a causa de Nocardiosi Pulmonar és elevada i oscil.la entre un 14-40%.

En l'estudi realitzat pel grup valencià de Martínez et al.⁴, la mortalitat fou del 38,7%, augmentant al 64% quan hi havia infecció disseminada. Muñoz et al ¹⁴ va descriure una mortalitat associada a la Nocardiosi Pulmonar del 34,6% i fins del 100% en els casos en que hi havia disseminació a SNC. En altres estudis s'ha descrit una mortalitat en NP del 41,2% augmentant al 60% quan aquesta era disseminada ¹⁵.

El principal factor associat a la mortalitat descrit és la disseminació, en la qual la mortalitat s'ha descrit que oscil.la entre 80-100%, sobretot si es tracta del sistema nerviós central (SNC) ^{4,7}.

També es descriuen com a factors pronòstics el tractament corticoesteroideu crònic ^{7, 15,16}, el diagnòstic tardà i l'inici del tractament de forma tardana ⁴.

Fins ara, no hi ha estudis en els que s'hagin estudiat els factors que s'associen a la Nocardiosi Pulmonar en pacients amb Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica, ni tampoc el pronòstic de la malaltia en aquest grup de pacients. Fer-ho és l'objectiu del present treball de recerca.

3. OBJECTIUS

Els objectius del present treball, són:

1. Descriure les característiques dels pacients amb MPOC que presenten NP.
2. Conèixer aquells factors que influeixen en el pronòstic dels pacients MPOC amb NP.

4. MATERIAL i MÈTODES

Es tracta d'un estudi retrospectiu en el qual es van incloure tots els pacients amb diagnòstic de MPOC i als quals es diagnosticà de NP a l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durant el període 1997-2009.

4.1. Definicions

El diagnòstic de Nocardiosi Pulmonar s'establí mitjançant el creixement en el cultiu d'una mostra respiratòria (esput).

La disseminació de la infecció es considerarà com la troballa d'hemocultiu positiu o quan s'afectaren altres òrgans i/o el teixit cel.lular subcutani, a part del pulmó per *Nocardia* spp.

El diagnòstic de MPOC es va establir segons les guies de pràctica clínica nacional ¹⁷, en que es considera com una obstrucció crònica i no reversible al fluxe aeri definida per l'espirometria com el quocient de volum espiratori forçat en el primer segon/capacitat vital forçada (FEV₁/FVC) després de la broncodilatació menor de 0,7 (o per sota del límit inferior de la normalitat en persones majors de 60 anys) associat a reacció inflamatòria anòmala, principalment davant el fum del tabac.

El tractament corticoesteroideu crònic es va considerar quan s'havien rebut dosis iguals o superiors a 20mg al dia de prednisona (o l'equivalent), durant com a mínim 30 dies consecutius.

4.2. Identificació microbiològica

La identificació microbiològica s'ha dut a terme utilitzant els mètodes estàndars: tinció de Gram i els cultius usats han estat agar sang i agar xocolata deixant incubar a una temperatura de 34-38°C durant 2-7 dies, tant per les mostres respiratòries com pels hemocultius.

Per l'identificació de l'espècie s'ha realitzat amplificació per PCR i posterior seqüenciació del gen *secA1*².

4.3. Recollida de dades

En el present estudi s'han recollit dades demogràfiques (edat, sexe, índex de massa corporal), comorbilitats (hipertensió arterial, diabetis mellitus, dislipèmia, insuficiència renal, hepatopatia, neoplàsia), grau d'afectació respiratòria (avaluat mitjançant les proves funcionals respiratòries, concretament amb el FEV₁, i per la presència d'insuficiència respiratòria crònica) i l'estat immunològic dels individus (ja sigui per malalties o secundària a fàrmacs).

També s'ha recollit la clínica, les dades microbiològiques (espècies de *Nocardia* aïllades), el tractament rebut específic per la Nocardiosi i la durada d'aquest. Finalment s'ha valorat la mortalitat als 30, 90 dies i a l'any del diagnòstic.

4.4. Anàlisi estadístic

L'anàlisi estadístic s'ha dut a terme mitjançant el software SPSS (V 17.0).

S'ha avaluat, segons la naturalesa de les variables implicades, el possible efecte de diverses variables sobre la variable principal Mortalitat (als 30 dies,

als 90 dies i a l'any). Per les variables categòriques, es realitzà l'estudi bivariante mitjançant taules de contingència, i la inferència amb test de Xi-quadrat o test exacte de Fisher. Les variables quantitatives s'han descrit facilitant el valor mig i la seva desviació típica i la inferència mitjançant test de "t" de dades independents.

Adicionalment s'ha aplicat un model multivariant, mitjançant regressió logística. Del model finalista s'ha calculat l'índex de discriminació mitjançant la corva de Roc i la seva àrea.

El nivell de significació utilitzat ha estat del 5%, aproximació bilateral.

5. RESULTATS

5.1. Característiques generals

5.1.1. Característiques dels individus

En el present estudi s'han identificat 30 pacients amb MPOC i Nocardiosi pulmonar. La mitja d'edat ha estat de 76 anys (desviació estàndar de +/-7 anys), l'IMC de 25 Kg/m² (+/-3) i el FEV1 de 40% (+/-14%).

En referència a la distribució per sexes, s'han detectat 28 homes (93,3%) i 2 dones (un 6,7%).

Pel que fa a l'hàbit tabàquic, s'ha observat que 28 individus eren exfumadors (93,3%) i 2 (6,7%) seguien fumant activament en el moment de l'infecció.

En 2 pacients s'han detectat quatre o més comorbiditats. De totes les que s'han recollit la hipertensió arterial estava present en 12 dels individus (un 40%), essent la més freqüent; la dislipèmia s'observà en 7 individus (23,3%) i la diabetis mellitus en 3 dels pacients (10%). Presentaven insuficiència renal 4 dels subjectes (13,3%), s'observà un cas d'hepatopatia (3,3%) i 7 individus (el 23,3%) presentaven neoplàsia activa en el moment de la Nocardiosi Pulmonar.

Pel que fa a la comorbiditat de l'aparell respiratori, en 6 pacients constava diagnòstic de bronquiectàsies (20%).

En 17 casos (un 56,7%) hi havia insuficiència respiratòria crònica en el moment del diagnòstic.

En el present treball s'ha recollit el tractament amb corticoesteroids sistèmics, i s'ha observat que 15 individus (51,7%) havien rebut corticoesteroids

puntualment prèviament a presentar l'infecció, i 5 individus (16,7%) en rebien de forma crònica.

S'ha evidenciat immunosupressió en 7 subjectes (23,3%). D'aquests, 3 pacients eren transplantats d'organ sòlid i 1 pacient rebia quimioteràpia per neoplàsia maligna activa. La resta rebia tractament corticoesteroideu crònic per diferents indicacions.

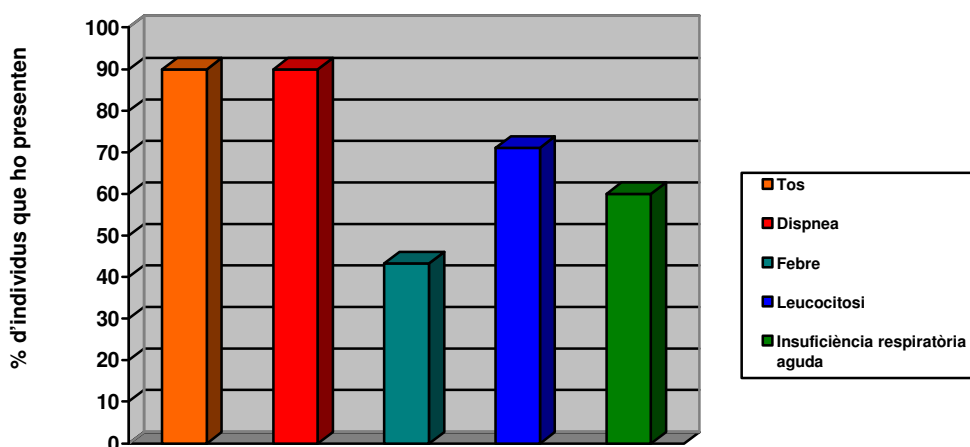
S'ha detectat 1 pacient amb alcoholisme (3,3%).

5.1.2. Clínica, laboratori i radiologia

Els símptomes més freqüentment observats van ser tos i dispnea en 27 pacients (90%), i en 13 (43,3%) es va observar febre associada.

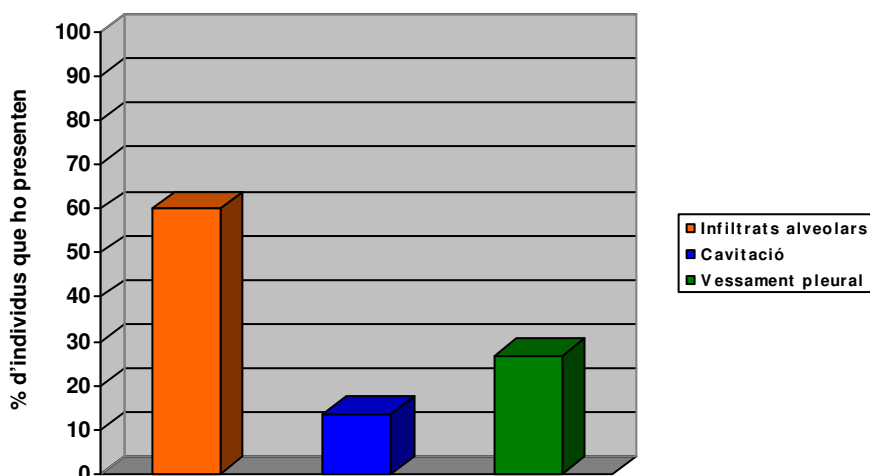
Analíticament destacava que en el 22 pacients (73,3%) hi havia leucocitosi, i en 18 pacients (60%) presentaven insuficiència respiratòria aguda o aguditzada (Gràfica 1).

Gràfica 1. Presentació clínica



Radiològicament es va evidenciar afectació parenquimatosa en forma d'infiltrats alveolars en 18 dels individus (60%), cavitació en 4 dels subjectes (13,3%) i vessament pleural en 8 (27,6%) (Gràfica 2).

Gràfica 2. Presentació radiològica



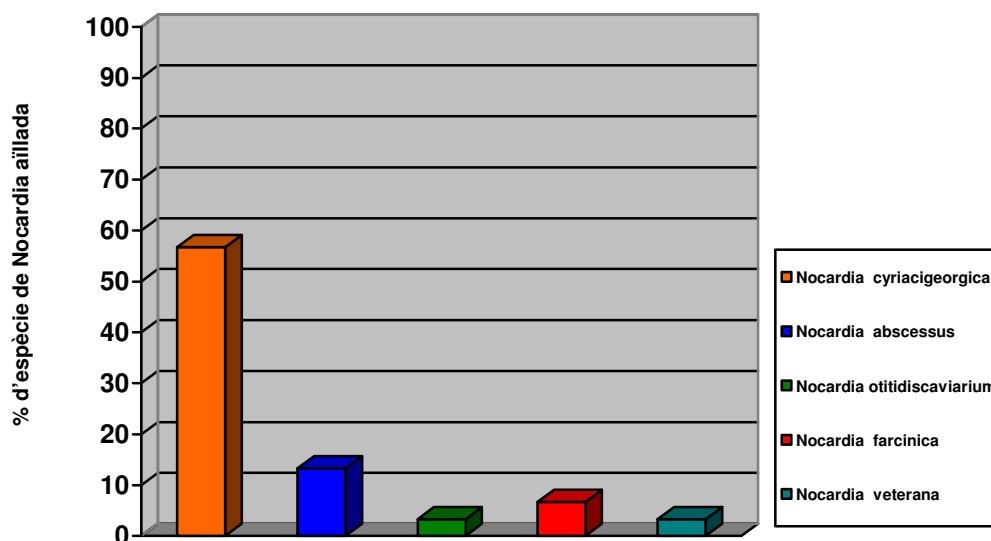
Només es va detectar un cas de disseminació de la Nocardiosi pulmonar per afectació del sistema nerviós central.

5.1.3. Característiques microbiològiques

L'espècie més freqüent aïllada entre els subjectes amb Nocardiosi Pulmonar i MPOC va ser la *N. cyriacigeorgica* en 17 pacients (68%), seguida per *N. abscessus* (16%), *N. farcinica* (8%) i *N. otitidiscaviarum* i *N. veterana* (4% cadascuna) (Gràfica 3).

Van rebre tractament antibiòtic durant una mitja de 4 (+/-3) mesos. Al dividir els pacients entre els que havien rebut tractament antibiòtic durant més o menys de 3 mesos, 9 pacients en reberen durant més de 3 mesos.

Gràfica 3. Tipus de Nocardia spp. aïllats



5.2. Factors pronòstics

La mortalitat en aquest grup de pacients va ser al primer mes del 17%, als 3 mesos del 27% i a l'any del 33%.

No es va detectar cap diferència estadísticament significativa entre les característiques avaluades en el grup de pacients que morien al mes i als 3 mesos amb els que sobreviuen aquests períodes de temps.

En canvi, al comparar els supervivents amb els que morien als 12 mesos del moment del diagnòstic de la NP, es va apreciar diferències en la presència de neoplàsica activa, en el tractament corticoesteroideu sistèmic i en el tractament antibiòtic durant més de 3 mesos, tal i com es pot observar en la taula 1.

Taula 1. Factors pronòstics als 12 mesos del diagnòstic de la NP.

	Grup supervivència (n=20)	Grup no supervivència (n=10)	p
Edat (anys)*	75,20 +/- 6,5	76,20 +/- 9,9	NS (0,193)
Sexe masculí	18	10	NS (0,54)
IMC (Kg/m ²)*	24,15 +/- 3,85	25,94 +/- 3,99	NS (0,762)
Exfumador	19	9	NS (1,00)
FEV 1 (%)*	36,95 +/- 15,1	46,60 +/- 9,9	NS (0,519)
Insuficiència respiratòria crònica	13	4	NS (0,255)
Bronquiectàsies	5	1	NS (0,364)
Comorbilitats (≥ 4)	1	1	NS (1,00)
Hipertensió arterial	9	3	NS (0,694)
Dislipèmia	6	1	NS (0,372)
Diabetes Mellitus	3	0	NS (0,532)
Insuficiència renal	3	1	NS (1,00)
Hepatopatia	0	1	NS (0,333)
Immunosupressió	4	3	NS (0,657)
Neoplàsia activa	1	6	0,002
Alcoholisme	0	1	NS (0,333)
Antibioticoteràpia el mes previ	9	6	NS (0,7)
Corticoesteroids sistèmics recents	7	8	0,04
Tos	19	8	NS (0,251)
Dispnea	19	8	NS (1,00)
Febre (≥ 38°C)	9	4	NS (1,00)
Leucocitosi	16	6	NS (0,193)
Insuficiència respiratòria aguda o aguditzada	13	5	NS (0,461)
Patró alveolar	12	6	NS (1,00)
Cavitació	2	2	NS (0,558)
Vessament pleural	4	4	NS (0,209)
Disseminació al SNC	0	1	NS (0,333)
Tractament antibiòtic durant > 3 mesos	9	0	0,04

IMC: índex de massa corporal; FEV1: Volum espiratori forçat en el primer segon; SNC: sistema nerviós central; NS: no significatiu estadísticament.

* S'expressa en mitja +/- desviació estàndar

6. DISCUSSIÓ

El present treball de recerca descriu les característiques dels pacients amb MPOC que presenten una NP i els factors que s'associen a un mal pronòstic de la malaltia, dades que fins ara no han estat publicades per cap estudi de la literatura mèdica i que poden tenir una elevada repercussió en la pràctica clínica diària donada l'alta prevalença de la MPOC i el potencial impacte de la NP.

La MPOC és una malaltia d'una forta i creixent importància en el nostre medi, amb una afectació de quasi el 10% de les persones amb una edat de entre 40 i 70 anys, sent ja la tercera causa d'ingrés hospitalari i la quarta causa global de mortalitat, amb una taxa que va augmentant any rera any i que es preveu que sigui la segona al 2020 ¹⁸. La Nocardiosis pulmonar, diagnosticada clàssicament només en pacients immunodeprimits ^{1,2}, ha estat detectada en estudis recents també en pacients amb MPOC ^{4-7,13,14}, amb una incidència que es preveu que també vagi en augment i que pugui jugar un paper important en el pronòstic de la malaltia.

Les troballes principals del present treball, basat en un grup de 30 malalts amb el diagnòstic de certesa tant de la NP (cultiu de mostra respiratòria positiu) com de la MPOC (segons les guies clíniques actuals ¹⁷), són que la NP afecta principalment a pacients amb malaltia pulmonar avançada, que reben tractament corticoesteroideu sistèmic i que té una elevada mortalitat associada, del 17% el primer mes i del 33% a l'any del diagnòstic. La presència de neoplàsia activa, un tractament antibiòtic rebut durant menys de 3 mesos i l'associació concomitant de tractament corticoesteroideu sistèmic són els factors que es relacionen amb la mortalitat als 12 mesos del diagnòstic de la NP.

Les característiques dels pacients estudiats posen de manifest la variabilitat en la forma de presentació de la NP. Com a troballa característica més important, destaca la moderada-intensa alteració de la funció pulmonar dels pacients

estudiats, amb un FEV₁ mig disminuït de manera molt important i amb més de la meitat dels pacients en fase d'insuficiència respiratòria crònica. Fins ara, cap estudi havia estudiat la funció pulmonar dels pacients afectes de NP.

També destaca que més de la meitat dels pacients havien rebut tractament corticoesteroideu sistèmic prèviament al diagnòstic, coincidint amb les dades ja conegudes que el tractament esteroideu s'associa a la presència de la NP ^{4-7,13,14,19}.

En la resta de variables estudiades, destaca que s'observa una diferència notable en la representació de sexes, fet probablement explicable per la menor prevalència entre el sexe femení de l'antecedent de l'hàbit tabàquic i, per tant, del diagnòstic de MPOC. Destaca també que un baix nombre d'individus (menys del 5%) presenten un nombre elevat de comorbiditats associades, reforçant la troballa de que la NP s'associa a una patologia pulmonar avançada i no a un estat pluripatològic més general. En aquesta mateixa línia cal també ressaltar que l'índex de massa corporal no està disminuït en aquests pacients. En un estudi previ ¹⁶, s'ha descrit que hi ha una major prevalència de NP en homes, no existint dades en la literatura sobre la seva relació amb la comorbiditat ni l'estat nutricional dels pacients.

Desde el punt de vista clínic, la forma de presentació de la NP en pacients amb MPOC és molt inespecífica, essent la tos i la dispnea els símptomes més freqüents i destacant l'absència de febre en més de la meitat dels casos.

A diferència del nostre treball, en estudis previs ^{3,4} es va observar que un 74% dels pacients presentaven febre com a símptoma més freqüent, i en un altre estudi amb 10 pacients amb NP ⁷ es varen descriure com a principals manifestacions clíniques la tos (100%), seguida de febre i expectoració (70%).

De la mateixa manera, no s'ha trobat cap dada clínic ni radiològica que pugui fer sospitar la seva presència. En el present treball, la forma més habitual de presentació radiològica ha estat en forma d'infiltrats alveolars, coincidint amb l'estudi de Martínez et al ⁷. En canvi, en un estudi retrospectiu de 10 pacients amb NP ²¹ la principal forma radiològica de presentació era la consolidació lobar (40%), seguida per nòduls (20%). En altres estudis ^{15,22,23} destaca la

presència de cavitació com una de les manifestacions radiològiques més freqüents, troballa no detectada en el present treball.

Microbiològicament, la *Nocardia* més freqüentment aïllada ha estat la *N. cyriacigeorgica* (68%), a diferència dels estudis previs on l'espècie més freqüentment aïllada va ser *N. asteroides*^{5,16,24}. En l'estudi de Muñoz et. al realitzat en el nostre centre¹⁴, la més freqüent va ser *N. farinosa* seguida per *N. abscessus* i *N. cyriacigeorgica*.

Des del punt de vista pronòstic, tres factors s'han relacionat amb mortalitat a l'any del diagnòstic. En primer lloc, trobem la presència de neoplàsia activa, fet esperable i que pot justificar tant un estat immunològic basal alterat com ser directament la causa del decés, fet que no ha estat estudiat en el present estudi.

El segon factor és la presència concomitant de tractament amb corticoides sistèmics. Es ben conegut que els corticoides, a través del seu mecanisme d'acció antiinflamatori a nivell genòmic²⁵, modulen la resposta inflamatòria de l'hoste enfront el germen i que la seva administració crònica pot ser causa d'immunosupressió i associar-se a infeccions greus²⁶, cosa que podria explicar aquesta important troballa.

I finalment, i de manera molt important, s'ha detectat que el tractament antibiòtic dirigit a la *Nocardia* administrat durant menys de 3 mesos també s'ha associat amb mortalitat a l'any del diagnòstic. Les guies clíniques actuals sobre el tractament de la malaltia¹ no són clarificadores en aquests casos; aconsellen tractament durant 12 mesos en els casos d'afectació del SNC i d'immunosupressió i de 3 mesos en els casos de nocardiosis cutània, però no hi ha una clara indicació per aquests pacients. Aquesta troballa pot reforçar la necessitat d'un tractament perllongat per tractar els casos de afectació pulmonar de la *Nocardia*, independentment de l'estat immunològic del pacient.

Cal destacar que el present estudi té un nombre molt important de limitacions; Es tracta d'un estudi retrospectiu i en el que molts potencials biaixos no han

estat controlats. El nombre de pacients estudiats (n=30) és un nombre baix per tal de poder arribar a conclusions sòlides, tot i que és molt similar als estudis previs publicats sobre NP³⁻⁷. Un dels principals factors que ha limitat l'inclusió de pacients ha estat la presència obligada d'una espirometria pel diagnòstic de MPOC tal i com indiquen les guies clíniques actuals¹⁷. Una altra limitació molt important és que la mortalitat s'ha estudiat de forma global (no la mortalitat atribuïble a NP) podent doncs ser en alguns casos deguda a una patologia independent a la NP.

7. CONCLUSIONS

El present treball de recerca ha estudiat les característiques i els factors pronòstics dels pacients amb MPOC i Nocardiosis pulmonar, cosa que fins ara no havia fet cap treball publicat en la literatura mèdica.

Les principals troballes és que la NP és una malaltia greu que té una elevada mortalitat a curt i llarg termini quan es dona en pacients amb MPOC. La seva forma de presentació és variada i afecta sobretot a pacients amb alteració moderada-intensa de la funció pulmonar, insuficiència respiratòria crònica i tractament corticoesteroideu sistèmic recent. La presència d'una neoplàsia, el tractament corticoideu sistèmic crònic i el tractament antibiòtic durant un període inferior a 3 mesos són els factors que s'associen a mal pronòstic i amb mortalitat als 12 mesos del diagnòstic de la NP.

Aquests resultats poden promoure l'identificació activa i precoç de la bactèria i intentar evitar el tractament corticoideu coadjuvant, així com mantenir un tractament antibiòtic dirigit a la *Nocardia* durant més de 3 mesos per tal de millorar el seu pronòstic.

8. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Mensa J., Gatell J.M., García-Sánchez J.E., Letang E., López-Suñé E. *Guía terapéutica antimicrobiana*. Editorial Antares, Barcelona, Spain 2010.
- ² Brown-Elliot BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. *Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy*. Clinical Microbiology Review 2006; 19:259–282.
- ³ Saubouelle M.A. Susslund D. *Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience*. J. Clin. Microbiol. 2003; 41:4497-501.
- ⁴ Martínez R, Reyes S, Menéndez R. *Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis*. Curr Opin Pulm Med. 2008 May;14(3):219-27. Review.
- ⁵ Martínez Tomas R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al. *Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes*. Respirology 2007;12: 394-400.
- ⁶ Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. *Nocardiosis at the turn of the century*. Medicine (Baltimore). 2009 Jul;88(4):250-61.
- ⁷ Menéndez R, Cordero PJ, Santos M, Gobernado M, Marco V. *Pulmonary infection with Nocardia species: a report of 10 cases and review*. Eur Respir J. 1997 Jul;10(7):1542-6.
- ⁸ Filice GA: *Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations*. J Lab Clin Med 2005; 145: 156–162.
- ⁹ Roberts SA, Franklin JC, Migch A. *Nocardia infection in heart-lung transplant recipients at Alfred Hospital Melbourne, Australia, 1989-1998*. Clin Infect Dis 2000;31:968-72.
- ¹⁰ Sahathevan M, Harvey FA, Forbes G, O'Grady J, Guinson A, Bragman S, et al. *Epidemiology bacteriology and control of an outbreak of Nocardia asteroides infection in a liver unit*. J Hosp Infect 1991;18(Suppl A):473-80.
- ¹¹ Torres HA, Reddy BH, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. *Nocardiosis in cancer patients*. Medicine 2002;81:388-97.
- ¹² Carpintero Y, Mendoza P, Portero F, Sánchez B, Gallego JL, Daza R. *Neumonía por Nocardia asteroides en una paciente sometida a trasplante renal*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1996;14:65-6.
- ¹³ Mari B, Montón C, Mariscal D, Luján M, Sala M, Domingo C. *Pulmonary nocardiosis: clinical experience in ten cases*. Respiration. 2001;68(4):382-8.
- ¹⁴ Muñoz J., Mirelis B., Aragón L.M., Gutiérrez N., Sánchez F., Español M., Esparcia O., Gurguí M., Domingo P., Coll P. *Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003*. Journal of Medical Microbiology 2007; 56: 545-550.
- ¹⁵ F. Chedid M.B., F. Chedid M., S.Porto N., B. Severo C., Severo L.C. *Nocardial infection: Report of 22 cases*. Rev Inst. Med. Trop. S. Paulo 49 (4) : 239-246, july-august 2007.
- ¹⁶ Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. *Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center*. Infection. 2010 Apr;38(2):89-97.
- ¹⁷ Germán Peces-Barba; Joan Albert Barberà; Àlvar Agustí; Ciro Casanova; Alejandro Casas; José Luis Izquierdo; José Jardim; Victorina López Varela; Eduard Monsó; Teodoro

Montemayor; José Luis Viejo. *Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC*. Arch Bronconeumol.2008; 44 (5):271-81.

¹⁸ Peña V.S., Miravittles M., Gabriel R., Jiménez-Ruiz C. A., Villasante C., Masa J. F., Viejo J. L. Fernández-Fau L. *Geographic Variations in Prevalence and Underdiagnosis of COPD * : Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study*. Chest 2000;118;981-989.

¹⁹ McNeil MM, Brown JM: The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clin Microbiol Rev 1994; 7: 357–417.

²⁰ Yildiz O, Doganay M. *Actinomycoses and Nocardia pulmonary infections*. Curr Opin Pulm Med. 2006 May;12(3):228-34.

²¹ Husain S., Mc Curry K., Dauber J., et al. *Nocardia infection in lung transplant recipients*. J Heart Lung Transplant 2002; 21:354-359.

²² Oszoyoglu Aliye A; Kirsch Jacobo; Mohammed Tan-Lucien H. *Pulmonary nocardiosis after lung transplantation: CT findings in 7 patients and review of the literature*. Journal of thoracic imaging 2007;22(2):143-8.

²³ Kramer MR, Uttamchandani RB. *The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS*. Chest. 1990 Aug;98(2):382-5.

²⁴ Matulionyte R., Rohner P., Uçkay I., Lew D., Garbino J. *Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital*. J Clin Pathol 2004; 57: 807-812.

²⁵ BG Cosío, A Torrego, IM Adcock. *Mecanismos moleculares de los glucocorticoides*. Arch Bronconeumol. 2005;41:34-41.

²⁶ Rhen T, Cidlowski JA. *Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs*. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1711-23.