



Capacidad discriminante de los hallazgos en tomografía para la identificación de lesiones pulmonares por infección con nocardia

Navarro-Ballester A¹
Barrachina-Hidalgo S¹
Ambit-Capdevila S¹
Marco-Doménech SF^{1,2}

¹ Servicio de Radiología diagnóstica y terapéutica. Hospital Universitario General de Castellón. Avda. Benicasim s/n. 12004 Castellón.

² Departamento de Medicina, Universidad Jaume I, Avda. de Vicent Sos Baynat, s/n, 12071 Castellón.

RESUMEN

Objetivo: evaluar el valor diagnóstico de algunos hallazgos en tomografía computada de tórax, en pacientes con nocardiosis pulmonar confirmada, con el fin de que en conjunto permitan diferenciarla de otras afecciones que pueden mostrar hallazgos radiológicos superponibles.

Material y métodos: se seleccionaron los sujetos con diagnóstico microbiológico de nocardiosis en nuestro hospital en un periodo de 5 años. Se recogieron los hallazgos observados en tomografía y se compararon con los observados en tres grupos de comparación constituidos por patologías que producen manifestaciones de imagen superponibles (tuberculosis, neoplasias pulmonares y neumonías). Se intentó establecer un modelo que permitiera diferenciar, por imagen, la nocardiosis pulmonar de los otros grupos.

Resultados: establecimos un modelo que combina tres variables (edad, adenopatías y tamaño heterogéneo de los nódulos) y obtuvimos una capacidad discriminativa de 79% frente a otros diagnósticos alternativos.

Conclusiones: a pesar de que los hallazgos en técnicas de imagen no son específicos para nocardiosis pulmonar, la agrupación de los hallazgos de nuestro modelo, en un contexto clínico adecuado, puede ser de utilidad a la hora de establecer un diagnóstico provisional de nocardiosis pulmonar, en detrimento de otras posibilidades, y permite gestionar conductas terapéuticas mientras se espera la confirmación microbiológica.

Palabras clave: sida, tomografía, inmunodepresión, infección pulmonar, nocardia, nocardiosis, tuberculosis.

Discriminatory capacity of tomography findings to identify pulmonary lesions due to nocardia infection

ABSTRACT

Objective: Evaluate the diagnostic value of some findings in thoracic computed tomography, in patients with confirmed pulmonary nocardiosis, so that, taken together, they may help distinguish it from other conditions that may show superimposable radiological findings.

Recibido: 5 de febrero, 2015

Aceptado: 6 de mayo, 2015

Correspondencia: Antonio Navarro Ballester
Antonio.navarroball@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Navarro-Ballester A, Barrachina-Hidalgo S, Ambit-Capdevila S, Marco-Doménech SF. Capacidad discriminante de los hallazgos en tomografía para la identificación de lesiones pulmonares por infección con nocardia. Anales de Radiología México 2015;14:160-171.



Material and methods: Subjects with microbiological diagnosis of nocardiosis in our hospital over a 5-year period were selected. The findings observed in tomography were collected and compared with those observed in three comparison groups made up by pathologies which produce superimposable image manifestations (tuberculosis, pulmonary neoplasms, and pneumonias). We sought to establish a model that would help distinguish, based on image findings, pulmonary nocardiosis from other groups.

Results: We established a model which combines three variables (age, adenopathies, and heterogeneous size of nodules) and obtained a discriminatory capacity of 79 % compared with other alternative diagnoses.

Conclusions: although the findings in image techniques are not specific for pulmonary nocardiosis, the grouping of findings in our model, in a proper clinical context, may be useful in establishing a provisional diagnosis of pulmonary nocardiosis, to the detriment of other possibilities, and help manage therapeutic approaches pending microbiological confirmation.

Key words: AIDS, tomography, immunosuppression, pulmonary infection, nocardia, nocardiosis, tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

El género *Nocardia* forma parte de un grupo de bacterias grampositivas conocidas como actinomicetos aeróbicos, encuadrado dentro de la familia *Mycobacteriaceae*.¹ Dicho microorganismo es el agente etiológico responsable de la nocardiosis, una infección oportunista rara que suele ser más frecuente en pacientes inmunodeprimidos, fundamentalmente en aquellos casos en que se ve afectada la inmunidad mediada por células (pacientes con linfoma, VIH, en tratamiento con esteroides, sometidos a quimioterapia o trasplantados).^{2,3} No obstante, en poco menos de 10% de los pacientes no se llega a identificar el factor predisponente.² Se cree que la nocardiosis es producida por el complejo *Nocardia asteroides* y por el complejo *Nocardia brasiliensis* sp., aunque lo cierto es que este género exhibe una complejidad taxonómica considerable.⁴ Se trata de una bacteria saprófita ubicua en los suelos de nuestro medio, pudiendo

aislarse en el polvo, el agua, la vegetación o la materia fecal.⁵

La nocardia puede invadir el organismo de humanos y animales a través de la inhalación de sus hifas ramificadas o mediante una solución de continuidad producida en la piel tras un traumatismo.⁶ La nocardiosis primaria se presenta en la mayoría de los casos como infección pulmonar (siendo *Nocardia asteroides* la especie más frecuentemente aislada)⁷ o, de forma menos habitual, como infección cutánea o linfocutánea (sobre todo por *Nocardia brasiliensis*).⁸ En pacientes con compromiso inmunológico severo puede darse una forma diseminada, con bacteriemias o septicemias, y con lesiones a distancia del tipo micetoma o absceso en relación con la diseminación hematológica desde un foco primario, generalmente pulmonar. En estos casos, el cerebro es el órgano más frecuentemente afectado, aunque también pueden aparecer lesiones renales, pleurales,

pericárdicas, mediastínicas u oftálmicas, entre otras localizaciones.² Han sido descritos casos de síndrome de vena cava superior como forma de presentación de la nocardiosis pulmonar.⁹ En 14% de los pacientes la nocardia produce una infección fulminante, con el consecuente fallecimiento.¹⁰ La nocardiosis pulmonar crónica puede asociarse con la sarcoidosis crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tanto en su forma enfisematosa como en la bronquitis crónica), con el asma y con bronquiectasias.^{11,12}

La incidencia de nocardiosis en España, aunque variable, ha mostrado un aumento en los últimos años debido, probablemente, a una difusión cada vez mayor de tratamientos inmunodepresores.^{13,14}

El diagnóstico de la nocardiosis es a veces difícil debido a su presentación clínica inespecífica y a hallazgos radiológicos que no han probado ser demostrativos de la enfermedad.¹⁵ Aunque el estudio microbiológico aporta el diagnóstico definitivo, en el caso de muestras de esputo obtenidas en las formas pulmonares el aislamiento de *Nocardia* spp. puede ser dificultoso debido a la contaminación con otros microorganismos.¹⁶ Se trata de una bacteria que presenta un crecimiento lento en medios de cultivo sintéticos y que no se desarrollará al someter al medio a los procesos de descontaminación convencionales.¹⁷

Para el tratamiento de la infección con nocardia se suele recurrir a las sulfamidas, siendo la más utilizada el cotrimoxazol.¹⁸ La duración del tratamiento será de unas 6 semanas en las formas localizadas mientras que llegará a los 6 meses en las diseminadas. También se ha utilizado una terapia combinada con trimetoprim-sulfametoxazol con buenos resultados.¹⁸ En caso de existir, es de utilidad el drenaje quirúrgico de abscesos.

El objetivo de este trabajo es evaluar el valor diagnóstico de algunos hallazgos en tomografías

computadas de tórax en pacientes con nocardiosis pulmonar confirmada, con el fin de que, en conjunto, permitan diferenciar esta afección de otras que pueden mostrar hallazgos radiológicos superponibles.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo se elaboró una base de datos con los pacientes que habían dado positivo para nocardia en el laboratorio de microbiología de nuestro hospital, centro de referencia en la provincia para este tipo de estudios, con un área de influencia de 604.564 habitantes.¹⁹ Se recogieron todos los positivos observados en el periodo comprendido entre el 1 de julio de 2007 y el 31 de junio de 2012 (5 años). Se estipuló como requisito para la consideración de caso el aislamiento de *Nocardia* spp. en una muestra biológica en presencia de datos clínicos y manifestaciones radiológicas de nocardiosis pulmonar; ausencia de otros patógenos. Las muestras obtenidas más frecuentemente fueron esputo, broncoaspirado a través de fibrobroncoscopio y lavado broncoalveolar, aunque también se analizaron otras como líquido pleural, sangre o líquido cefalorraquídeo. Se excluyeron de la base de datos aquellos pacientes que sólo presentaron una forma extrapulmonar de la enfermedad.

Tras un examen preliminar en el microscopio, las características morfológicas bacilares o cocoides, la tinción grampositiva y la ácido-alcohol resistencia ligera permitió un diagnóstico de sospecha de *Nocardia* spp. Tras esto, el análisis de la morfología de la colonia tras el cultivo en medio agar chocolate (no selectivo) y BYCE (selectivo), junto con las pruebas bioquímicas de rigor (hidrólisis de caseína, tirosina y xantina) permitió realizar un diagnóstico definitivo.

Una vez obtenidos todos los pacientes que cumplían con los criterios, para su inclusión en



el grupo de nocardiosis pulmonar, se elaboraron otros tres grupos diagnósticos de las afecciones que pueden mostrar hallazgos radiológicos superponibles a los de la infección pulmonar con nocardia. Debido a que las manifestaciones tomográficas de la nocardiosis pulmonar más frecuentes en nuestra serie fueron las consolidaciones (66.7%) y los nódulos (58.3%) preferentemente múltiples (71.4%) y cavitados (71.4%), decidimos incluir en los grupos de comparación enfermedades con estos hallazgos en tomografía computada.

Así, el primer grupo de comparación elegido fue el de tuberculosis pulmonar, que suele presentar cavitaciones al diagnóstico así como múltiples nódulos pulmonares. El segundo grupo de comparación elegido fue el de neumonías no tipificadas como nocardiosis ni tuberculosis ya que suelen presentarse como consolidaciones. El tercer grupo de comparación elegido fue el de neoplasia pulmonar en estadios III y IV de la séptima edición del Manual de Estadificación TNM (TNM-7), ya que los estadios I y II suelen manifestarse con un nódulo único y los estadios más avanzados pueden presentar al diagnóstico múltiples nódulos y algunos de ellos estar cavitados. Los pacientes de estos tres grupos de comparación se eligieron retrospectivamente entre todos los pacientes que ingresaron en nuestro hospital con los diagnósticos mencionados anteriormente, durante los últimos seis meses de la recogida de casos de nocardiosis pulmonar. Se estudiaron comparativamente cuatro diagnósticos (nocardiosis, neoplasias, tuberculosis y neumonías no tipificadas como nocardiosis ni tuberculosis).

Para la recogida de datos epidemiológicos, antecedentes personales y otras comorbilidades de los pacientes se examinó la historia clínica en formato físico o electrónico.

Los siguientes datos fueron obtenidos en todos los grupos:

- Edad.
- Sexo.
- Cifra de leucocitos (n/μL).
- Factor de inmunodepresión. Establecemos los siguientes tipos: tratamiento con corticoides, quimioterapia, alcoholismo, trasplante, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus e infección con VIH.

Para los estudios de tomografía utilizamos un modelo Asteion VP de Toshiba® de 4 detectores. Se realizó un estudio helicoidal torácico con contraste intravenoso, con cortes de 7 mm de grosor y 7 mm de desplazamiento de mesa, con 120 Kv y 200 mA.

Los siguientes datos fueron obtenidos del análisis de las imágenes radiológicas:

- Localizaciones de la lesión en pulmón: superior, inferior o ambas localizaciones. Consideramos "superior" la localización en lóbulo pulmonar superior y en segmento apical (VI) del lóbulo inferior; el resto de localizaciones son consideradas como "inferior".
- Tipos de lesiones pulmonares: consolidación, masa (> 3 cm de diámetro máximo), nódulo (de 3 mm a 3 cm), micronódulo (< 3 mm).
- Solitarias/múltiples.
- Lesiones de diferentes tamaños o de tamaños similares entre si.
- Distribución central o periférica.
- Derrame pleural: no presente, unilateral o bilateral.
- Hallazgos en mediastino: adenopatías.

Análisis descriptivo

En una primera fase se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de

dispersión (media y desviación estándar) para resumir las variables cuantitativas (edad, leucocitos) y con frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) para las variables cualitativas.

Análisis bivariante

En una segunda fase se realizó un análisis bivariante contrastando cada una de las variables seleccionadas en los cuatro grupos (neoplasias pulmonares, nocardiosis, tuberculosis y neumonías no tipificadas como nocardiosis ni tuberculosis) utilizando pruebas de χ^2 en la comparación de los hallazgos de imagen y un análisis de la varianza (ANOVA) para la edad y los leucocitos.

Análisis multivariante

En una fase final se exploró la capacidad discriminante de los hallazgos de imagen en la identificación de las cuatro enfermedades. Utilizamos dos metodologías para la clasificación y discriminación de más de dos grupos (análisis discriminante y regresión logística multinomial) y otra para maximizar la identificación de factores asociados con una nocardiosis (regresión logística); utilizando en este caso la *odds ratio* (OR) como medida de asociación, junto con el correspondiente intervalo de confianza de 95% (IC 95%). La capacidad discriminante del modelo se puso a prueba estimando el área debajo de la curva ROC (acrónimo de *Receiver Operating Characteristic* o característica operativa del receptor) de las probabilidades pronosticadas por el modelo. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico PASSW 18.0 (SPSS Inc).

RESULTADOS

Se seleccionaron 170 pacientes: 51 neoplasias (30%), 46 neumonías (27.1%), 24 nocardiosis (14.1%) y 49 tuberculosis (28.8%).

Distribución de edad y sexo en relación con el tipo de afección

Hubo un predominio claro del sexo masculino en los cuatro grupos estudiados, siendo más marcado en el grupo de neoplasias. En las nocardiosis y tuberculosis la población del sexo femenino comprendió un tercio de los casos.

La edad promedio fue significativamente superior en los pacientes con neoplasias, siendo más jóvenes los afectados de tuberculosis. Los pacientes con nocardia presentaron una edad significativamente mayor que los de tuberculosis ($p = 0.001$) pero no fue diferente de la del resto de grupos (Cuadro 1).

Factores predisponentes

Existen numerosos factores que pueden condicionar, de forma directa o indirecta, una mayor predisposición a padecer una infección por nocardia. La mayoría de estas condiciones producen inmunodepresión en mayor o menor grado, o bien su tratamiento conlleva el uso de medicamentos inmunodepresores como los corticoides (Cuadro 2).

En todos los grupos analizados existió una presencia importante de enfermedad pulmonar crónica, observándose en 2 de cada 5 pacientes en el grupo de neumonías. El segundo factor más presente fue el alcoholismo, seguido a cierta distancia por la diabetes y por la insuficiencia renal crónica. En más de la mitad en todos los grupos se detectó alguno de los factores de riesgo analizados, siendo menos habituales en el grupo de neoplasias. En cuanto a las cifras de leucocitos se observó una leucocitosis más marcada, en las neoplasias pulmonares y en las neumonías, respecto a los casos de nocardia y de tuberculosis (Cuadro 3).

Cuadro 1. Edad y sexo en relación con el tipo de enfermedad

	Neoplasia N (%)	Neumonía N (%)	Nocardia N (%)	Tuberculosis N (%)	<i>P</i>
Sexo					0.022
Hombre	45 (88.2)	36 (78.3)	16 (66.7)	31 (63.3)	
Mujer	6 (11.8)	10 (21.7)	8 (33.3)	18 (36.7)	
Edad media ± desviación estándar	68.1 ± 9.9	57.0 ± 17.6	64.5 ± 21.6	46.7 ± 18.2	< 0.001

Cuadro 2. Factores de riesgo

	Quimioterapia	Trasplante	EPOC	DM II	Alcoholismo	IRC	VIH
Nocardiosis (n = 24)	1 (4.16 %)	1 (4.16%)	19 (79.17%)	5 (20.83%)	6 (25%)	2 (8.33%)	2 (8.33%)
Tuberculosis (49)	1 (2.04%)	2 (4.08%)	8 (16.33%)	3 (6.12%)	19 (38.78%)	8 (16.33%)	4 (8.16%)
Neumonías (46)	5 (10.87%)	1 (2.17%)	21 (45.65%)	9 (19.57%)	12 (26.09%)	7 (15.22%)	5 (10.87%)
Neoplasia pulmonar (51)	2 (3.92%)	0 (0%)	15 (29.41%)	4 (7.84%)	8 (15.69%)	2 (3.92%)	0 (0%)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM II: diabetes mellitus tipo II; IRC: insuficiencia renal crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Cuadro 3. Concentración de leucocitos (n/μL)

	N	Media	DE	Mínimo	Máximo
Neoplasia	51	10 668.6	3 691.4	5 100	24 100
Neumonía	46	12 218.9	8 100.1	120	31 600
Nocardia	24	10 491.7	4 814.8	2 800	24 700
Tuberculosis	49	7 865.3	2 779.8	3 500	14 900

DE: desviación estándar. *p* = 0.001 (ANOVA).

Hallazgos radiológicos

El número de consolidaciones fue significativamente diferente según el tipo de afección, tuvieron mayor frecuencia en los casos de neumonía y tuberculosis comparados con los de nocardiosis y neoplasia. La evidencia estadística constata que la localización de la lesión fue diferente según la enfermedad, con predominio de la localización superior en la tuberculosis, la inferior en nocardiosis y neoplasias y una distribución más homogénea en la neumonía (Cuadro 4). La prevalencia de nódulos pulmo-

nares fue significativamente mayor en los casos de neoplasia y tuberculosis frente a los de nocardiosis y neumonías. Hubo un predominio de nódulos múltiples, algo menos marcado para las neoplasias. El tamaño fue menos homogéneo para la nocardiosis, en la que prevalecieron las lesiones de mayor tamaño (Figura 1) y distribuidas de forma difusa. Los nódulos fueron eminentemente de localización periférica, sobre todo en la nocardiosis (Cuadro 5). La frecuencia de adenopatías fue muy superior en las neoplasias pulmonares y mucho menos frecuente en los casos de nocardiosis (Cuadro 6).

Cuadro 4. Presencia, tipo, localización y distribución de la consolidación pulmonar en relación con el tipo de afección

	Neoplasia		Neumonía		Nocardia		Tuberculosis		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Consolidación									< 0.001
No	31	60.8	2	4.3	8	33.3	12	24.5	
Sí	20	39.2	44	95.7	16	66.7	37	75.5	
Localización									< 0.001
Superior	8	40.0	14	31.8	2	12.5	29	78.4	
Inferior	10	50.0	14	31.8	8	50.0	4	10.8	
Superior e inferior	2	10.0	16	36.4	6	37.5	4	10.8	
Distribución									0.96
Central	5	25.0	10	22.7	4	25.0	11	29.7	
Periférica	10	50.0	18	40.9	6	37.5	15	40.5	
Central y periférica	5	25.0	16	36.4	6	37.5%	11	29.7	

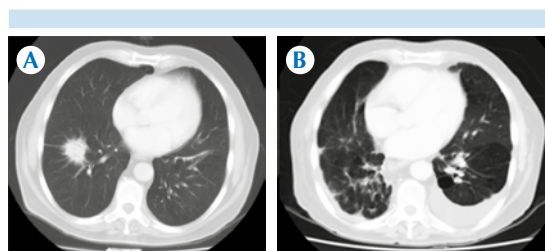


Figura 1. A) Tomografía axial con contraste intravenoso. Varón de 50 años, neutropénico y con clínica respiratoria; masa en el lóbulo superior derecho. **B)** Tomografía de control a las 4 semanas: la masa ha desaparecido y en su lugar hay tractos fibróticos y pequeñas áreas de vidrio deslustrado; además, pérdida de volumen del pulmón derecho y derrame pleural de predominio izquierdo.

Análisis multivariante

Primera alternativa: análisis discriminante

Introducimos las variables cuantitativas y dicotómicas en el modelo. En el modelo final quedaron las variables con mayor capacidad de discriminación y de clasificación. Variables en el modelo final: edad, consolidación, adenopatías, cavitación, derrame pleural y concentración de leucocitos. La clasificación del modelo para cada paciente permite identificar correctamente en cada grupo a 62.4% de los casos. Las mejo-

res clasificaciones fueron para las neoplasias (70.6%) y las menos satisfactorias para la neumonía (56.5%). La nocardiosis se solapó sobre todo con la tuberculosis (uno de cada 5 casos de nocardiosis se hubiera clasificado erróneamente como tuberculosis) (Cuadro 7).

Segunda alternativa: análisis de regresión logística multinomial

Las variables de clasificación con este análisis fueron: edad, consolidación, tipo, localización y distribución de nódulos, cavitación, adenopatías y concentraciones de leucocitos. El porcentaje global de clasificaciones correctas fue de 71.2%. Los aciertos en la clasificación fueron mayores para las neoplasias, neumonías y tuberculosis y más pobres para la nocardiosis (Cuadro 8).

Tercera alternativa: análisis de regresión logística binaria para maximizar la probabilidad de nocardiosis frente a otros diagnósticos alternativos

Las tres variables asociadas de forma significativa e independiente con la nocardiosis fueron la edad (a mayor edad mayor probabilidad de nocardiosis), presencia de adenopatías (disminuyen la probabilidad de nocardiosis) y los nódulos de

Cuadro 5. Prevalencia de lesiones en función de su tamaño, localización, distribución o de la presencia de cavitación

	Neoplasia		Neumonía		Nocardia		Tuberculosis		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Nódulo									< 0.001
No	17	33.3	33	71.7	10	41.7	10	20.4	
Sí	34	66.7	13	28.3	14	58.3	39	79.6	
Tipo de nódulo									0.62
Solitario	13	38.2	3	23.1	4	28.6	10	25.6	
Múltiple	21	61.8	10	76.9	10	71.4	29	74.4	
Cavitación									< 0.001
No	30	88.2	6	46.2	4	28.6	14	35.9	
Sí	4	11.8	7	53.8	10	71.4	25	64.1	
Tamaño homogéneo/heterogéneo									0.014
Homogéneo	31	91.2	10	76.9	7	50.0	26	66.7	
Heterogéneo	3	8.8	3	23.1	7	50.0	13	33.3	
Tamaño máximo									0.003
< 3 mm	0	0	1	7.7	2	14.3	5	12.8	
> 3 mm y < 3 cm	28	82.4	11	84.6	4	28.6	19	48.7	
> 3 cm	6	17.6	1	7.7	8	57.1	15	38.5	
Localización nodular									< 0.001
Superior	14	41.2	3	23.1	4	33.3	29	74.4	
Inferior	11	32.4	6	46.2	0	0	3	7.7	
Superior e inferior	9	26.5	4	30.8	8	66.7	7	17.9	
Distribución del nódulo									0.019
Central	13	38.2	2	15.4	0	0	5	13.2	
Periférica	12	35.3	8	61.5	12	85.7	24	63.2	
Central y periférica	9	26.5	3	23.1	2	14.3	9	23.7	

Cuadro 6. Derrame pleural y adenopatías en relación con el tipo de enfermedad

	Neoplasia		Neumonía		Nocardia		Tuberculosis		P
	N	%	N	%	N	%	N	%	
Derrame pleural									0.14
No	33	64.7	22	47.8	16	66.7	34	69.4	
Sí	18	35.3	24	52.2	8	33.3	15	30.6	
Adenopatías									< 0.001
No	12	23.5	24	52.2	20	83.3	32	65.3	
Sí	39	76.5	22	47.8	4	16.7	17	34.7	

tamaño heterogéneo (incrementan más de tres veces la probabilidad de una afectación pulmonar con nocardia) (Cuadro 9).

La capacidad discriminante del modelo propuesto es aceptable, con un área bajo la curva ROC de 0.79 (IC 95% 0.70 – 0.88). Intentamos

forzar la entrada de la concentración de leucocitos en el modelo y no obtuvimos resultados significativos. Tampoco cuando introdujimos la variable leucopenia (usamos dos puntos de corte diferentes para definirla, 4 000 y 4 500 leucocitos, sin obtener una mejora del modelo estadístico).

Cuadro 7. Grupo de pertenencia pronosticado para cada grupo

Grupo	Grupo de pertenencia pronosticado			
	Neoplasia	Neumonía	Nocardia	Tuberculosis
Neoplasia	36 (70.6%)	8 (15.7%)	7 (13.7%)	0
Neumonía	4 (8.7%)	26 (56.5%)	7 (15.2%)	9 (19.6%)
Nocardia	4 (16.7%)	1 (4.2%)	14 (58.3%)	5 (20.8%)
Tuberculosis	6 (12.2%)	7 (14.3%)	6 (12.2%)	30 (61.2%)

Cuadro 8. Resultados análisis de regresión logística multinomial. Porcentajes de clasificación correcta

Observado	Pronosticado				% correcto
	Neoplasia	Neumonía	Nocardia	Tuberculosis	
Neoplasia	41	7	2	1	80.4
Neumonía	5	35	2	4	76.1
Nocardia	1	10	10	3	41.7
Tuberculosis	5	8	1	35	71.4

Cuadro 9. Variables asociadas de forma más significativa con la nocardiosis

Variable	OR (IC95%)	p
Edad	1.029 (1.002 – 1.056)	0.033
Adenopatías	0.152 (0.048 – 0.481)	0.001
Nódulos de tamaño heterogéneo	3.487 (1.149 – 10.59)	0.027

El área bajo la curva ROC es un resumen de la capacidad discriminativa de este modelo. Por tanto, si escogiéramos una pareja de pacientes al azar y aplicáramos el modelo, acertaríamos, distinguiendo los que tienen nocardiosis de los que no, en 79% de los casos, que es una cifra bastante mejor que la que daba el modelo multinomial. Para facilitar la comprensión introdujimos el Cuadro 10) con diferentes perfiles de pacientes, calculando para cada uno de ellos la probabilidad de estar ante una nocardiosis.

DISCUSIÓN

La nocardiosis es una infección poco frecuente, pero grave, que afecta principalmente a los pulmones (60-70% de los casos)¹⁹ desde

Cuadro 10. Probabilidad de nocardiosis en función de diferentes perfiles basados en el modelo propuesto

	Perfil 1	Perfil 2	Perfil 3	Perfil 4
Edad	30	75	75	75
Adenopatías	Sí	Sí	No	No
Nódulos de tamaño heterogéneo	No	No	No	Sí
Probabilidad de nocardiosis	1.5%	5.2%	26.4%	55.5%

donde puede producir una forma diseminada de la enfermedad. El diagnóstico definitivo de la infección pulmonar por *Nocardia* spp. se lleva a cabo mediante el cultivo de la bacteria a partir de las secreciones del tracto respiratorio obtenidas por diferentes vías (esputo, lavado broncoalveolar y broncoaspirado a través de fibrobroncoscopio). La existencia de factores asociados con inmunodepresión celular, junto con otros como la enfermedad pulmonar crónica, permite sospechar la infección²⁰ siempre y cuando existan datos clínicos y hallazgos radiológicos compatibles. El conocimiento de las diferentes manifestaciones radiológicas en el contexto clínico adecuado es clave para un manejo exitoso de estos pacientes.²¹



Nuestro estudio demostró que hay variables como la edad (a mayor edad, mayor probabilidad de tener la enfermedad), la presencia de adenopatías (disminuye esta probabilidad) y el tamaño heterogéneo de los nódulos (incrementa la probabilidad) que se asocian de forma significativa e independiente con la existencia de una infección pulmonar por nocardia en comparación con otras afecciones que pudieran mostrar manifestaciones radiológicas similares. Por el contrario, la cifra de leucocitos o la leucopenia no demostraron ser variables significativas de cara a diferenciar la nocardiosis pulmonar de otras entidades. Establecimos un modelo que combina las tres variables (edad, adenopatías y tamaño heterogéneo de los nódulos) obteniendo una capacidad discriminativa de 79% (IC 95%: 0.70–0.88) frente a otros diagnósticos alternativos.

El intento de clasificar las cuatro enfermedades utilizando las variables edad, consolidación, tipo, localización y distribución de nódulos, cavitación, adenopatías y concentraciones de leucocitos mostró un porcentaje global de clasificaciones correctas de 71.2%. No obstante, los peores resultados se observaron precisamente a la hora de clasificar la nocardiosis pulmonar. Otro modelo construido en torno a las variables edad, consolidación, adenopatías, cavitación, derrame pleural y concentraciones de leucocitos no mostró los resultados esperados, permitiendo sólo una clasificación correcta en cada grupo de 62.4%. En el caso de la nocardiosis los resultados fueron menos aceptables porque se clasificaría como tuberculosis uno de cada cinco casos de nocardiosis.

En nuestro trabajo la nocardiosis fue más frecuente en varones que en mujeres en una proporción de 3:1, lo que concuerda con lo reportado en la literatura especializada.²⁰ Al igual que en estudios previos^{13,20,22} observamos gran prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con nocardiosis pulmonar (19 de 24

casos: 79.17%); porcentaje notablemente mayor que el del segundo grupo con más casos (21 de 46 casos en el grupo “neumonía”: 45.65%). Los corticoides, usados comúnmente en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, también han sido relacionados con incremento del riesgo de presentar nocardiosis aunque su papel no está del todo claro.²³ Se cree que en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica las bacterias saprófitas, colonizadoras de las vías respiratorias inferiores, alteran la motilidad ciliar y causan daño epitelial que facilita la posterior infección por nocardia. Este fenómeno se puede observar también en los pacientes con bronquiectasias y fibrosis quística pero no en el asma.¹⁴

Se han detectado otras causas de inmunodepresión como alcoholismo, infección con VIH o trasplante, entre otras, pero han tenido una prevalencia similar a las observadas en otros grupos. Es un hecho muy llamativo que todos los pacientes con nocardiosis pulmonar presentaban al menos uno de los factores de riesgo analizados.

En cuanto a los hallazgos radiológicos las consolidaciones fueron menos habituales en el grupo con nocardia (66.67%) si lo comparamos con el de tuberculosis (75.5%) y neumonía (95.7%). Con todo, el porcentaje de consolidaciones es prácticamente igual al descrito en otros estudios sobre nocardiosis,^{21,24} siendo su localización predominante en los lóbulos inferiores. Se observaron nódulos (Figura 2) en 58.3% de los casos, resultados equiparables a los de otros estudios;^{21,24} fueron múltiples en 71.4 %, con distribución difusa y localización periférica, de forma predominante. Los nódulos se cavitaron (Figura 3) en 71.4% de los casos debido a la tendencia necrosante de los abscesos y a la existencia de enfermedad pulmonar crónica asociada en muchas ocasiones. Los tamaños de estos nódulos son diferentes entre sí en la mitad de los casos. Justamente esta heterogeneidad de tamaño fue uno de los rasgos



Figura 2. Tomografía de tórax con contraste intravenoso, corte axial. Nódulos múltiples, la mayoría cavitados, en el lóbulo superior derecho. Nódulo no cavitado en el lóbulo superior izquierdo.

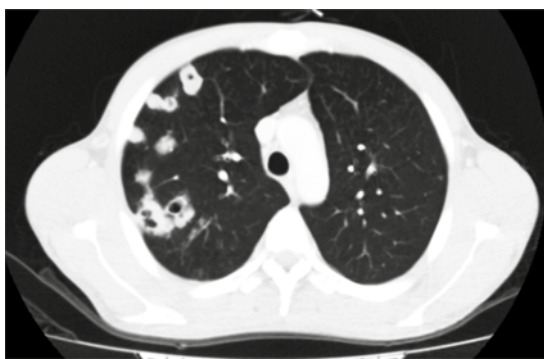


Figura 3. Tomografía de pulmón con contraste intravenoso, corte axial. Nódulos cavitados múltiples en el lóbulo superior derecho.

diferenciales más significativos de la nocardiosis en comparación con los otros grupos. El derrame pleural y, sobre todo, las adenopatías mediastínicas, fueron hallazgos menos habituales en el grupo con nocardia a diferencia de los otros grupos comparados. Estos resultados concuerdan con lo publicado al respecto.^{13,24}

Existen algunas limitaciones en este estudio: en primer lugar el costo limitó el uso de la to-

mografía en todos los pacientes con sospecha de nocardiosis; en segundo lugar, las dosis de radiación son relativamente altas en los pacientes sometidos a exámenes por tomografía en comparación con otros tipos de procedimientos radiológicos. Por lo tanto, debe considerarse cuidadosamente cada paciente de cara a decidir si la tomografía es realmente necesaria y apropiada. Finalmente, la fiabilidad y repetitividad de los modelos propuestos para el diagnóstico radiológico de nocardiosis pulmonar no han sido evaluados y serán los estudios posteriores los que corroborarán o refutarán dichos resultados.

En conclusión: el modelo basado en la edad, en la ausencia de adenopatías y en la presencia de nódulos múltiples de tamaños heterogéneos es el que ha demostrado ser más fiable para distinguir la nocardiosis de otras entidades con manifestaciones radiológicas parecidas, con una capacidad discriminativa de 79%. Otros modelos analizados no han alcanzado este porcentaje. Consideramos que dichos hallazgos, en un contexto clínico adecuado, pueden ser cruciales a la hora de establecer un diagnóstico provisional y de gestionar conductas terapéuticas mientras se espera la confirmación microbiológica, ganando un tiempo que puede resultar muy valioso.

REFERENCIAS

1. Bafghi MF, Eshraghi SS, Heidarieh P, Habibnia S, Nasab MR. Nocardiosis in immune disorder disease. *Malays J Med Sci* 2014;21:75-6.
2. Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol* 2003;41:4497-501.
3. Alavi Darazam I, Shamaei M, Mobarhan M, Ghasemi S, Tabarsi P, Motavasseli M, et al. Nocardiosis: risk factors, clinical characteristics and outcome. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:436-9.
4. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *J Med Microbiol* 2007;56:545-50.
5. Muricy EC, Lemes RA, Bombarda S, Ferrazoli L, Chimara E. Differentiation between *Nocardia* spp and *Mycobacterium* spp. Critical aspects for bacteriological diagnosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2014;56:397-401.



6. Palmieri JR, Santo A, Johnson SE. Soil-acquired cutaneous nocardiosis on the forearm of a healthy male contracted in a swamp in rural eastern Virginia. *Int Med Case Rep J* 2014;7:41-7.
7. 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;19:259-82.
8. Smego RA, Gallis HA. The clinical spectrum of *Nocardia brasiliensis* infection in the United States. *Rev Infect Dis* 1984;6:164-80.
9. Abdelkafi S, Dubail D, Bosschaerts T, A. Brunet, G. Van Camp, M. de Marneffe, et al. Superior vena cava syndrome associated with *Nocardia farcinica* infection. *Thorax* 1997;52:492-493.
10. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection* 2010; 38:89-97.
11. Torres HA, Reddy BT, Raad II, Tarrand J, Bodey GP, Hanna HA, et al. Nocardiosis in cancer patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:388-97.
12. Biscione F, Cecchini D, Ambrosioni J, Bianchi M, Corti M, Benetucci J. Nocardiosis en pacientes infectados por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23:419-23.
13. 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.
14. Corti ME, Villafañe-Fioti MF. Nocardiosis: a review. *Int J Infect Dis* 2003;7:243-50.
15. Oszoyoglu AA, Kirsch J, Mohammed TL. Pulmonary nocardiosis after lung transplantation: CT findings in 7 patients and review of the literature. *J Thorac Imaging* 2007;22:143-8.
16. Santos J, Palacios R, Rivero A, García-Ordóñez MA, Aliaga L, Muniain MA, et al. Nocardiosis en pacientes con infección por VIH. *Rev Clin Esp* 2002;202:375-8.
17. Murray PR, Heeren RL, Niles AC. Effect of decontamination procedures on recovery of *Nocardial* spp. *J Clin Microbiol* 1987;25:2010-1.
18. Fernandez-Guerrero ML, Torres A, Díaz Curiel M, Soriano F. Successful treatment of nocardial thigh abscess and possible brain abscess with co-trimoxazole. *Eur J Clin Microbiol* 1985;4:430-1.
19. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:250-61.
20. Uttamchandani RB, Daikos GL, Reyes RR, Fischl MA, Dickinson GM, Yamaguchi E, et al. Nocardiosis in 30 patients with advanced human immunodeficiency virus infection: clinical features and outcome. *Clin Infect Dis* 1994;18:348-53.
21. Bargehr J, Flors L, Leiva-Salinas C, Flohr TR, Sawyer R, Bonatti H, et al. Nocardiosis in solid-organ transplant recipients: spectrum of imaging findings. *Clin Radiol* 2013;68:266-71.
22. Berkey P, Bodey GP. Nocardial infection in patients with neoplastic disease. *Rev Infect Dis* 1989;11:407-12.
23. Black CM, Beaman BL, Donovan RM, Goldstein E. Effect of virulent and less virulent strains of *Nocardia asteroides* on acid-phosphatase activity in alveolar and peritoneal macrophages maintained in vitro. *J Infect Dis* 1983;148:117-24.
24. Blackmon KN, Ravenel JG, Gomez JM, Ciolino J, Wray DW. Pulmonary nocardiosis: computed tomography features at diagnosis. *J Thorac Imaging* 2011;26:224-9.