CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

CASO CLÍNICO: NEUMONÍA QUE NO RESPONDE

Álvaro García Campos R2 MIN
Miguel Mendoza R1 MIN

Varón de 83 años que acude por intenso dolor torácico pleurítico, acompañado de disnea a moderados-mínimos esfuerzos y tos con expectoración verdosa.

ANTECEDENTES PERSONALES

- Hábitos tóxicos: exfumador 2-3 paquetes diarios (120 paquetes/año) desde hace 3 años.
- HTA.
- Quirúrgicos: apendicectomizado, eventroplastia.
- Independiente para ABVD. Barthel 100.
- Tratamiento habitual: amlodipino 10 mg, parapres plus 16/12,5 y omeprazol 20 mg.
- Alérgico a penicilina.

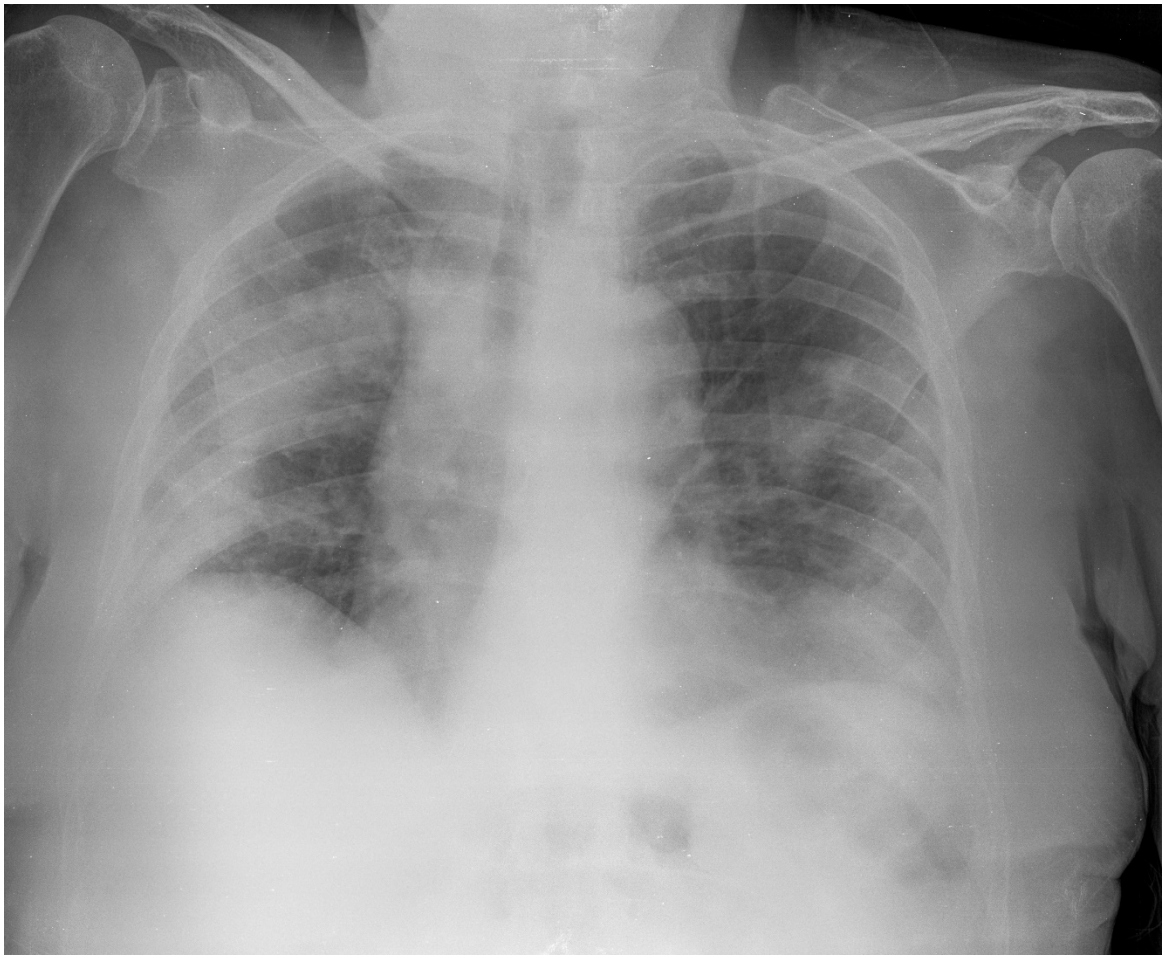
EXPLORACIÓN FÍSICA

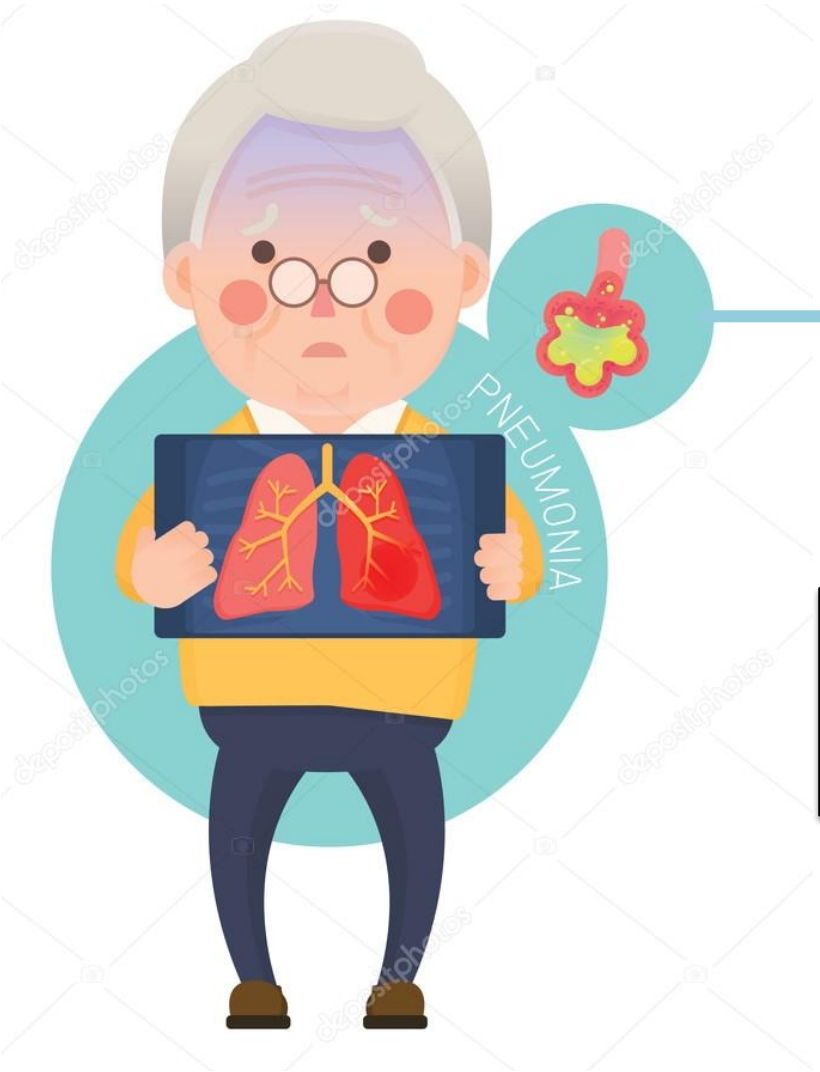
- PA 124/72, FC 83 lpm, SpO2 92 % (GN 2 l/min), FR 20 rpm.
- Consciente, orientado, normocoloreado normohidratado.
- ACP: tonos rítmicos, sin soplos. Crepitantes medios izquierdos y basales derechos, con sibilantes aislados.
- Abdomen anodino.
- MMII sin edemas ni signos de TVP.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica:
  - Hb 13, leucocitos 17600 con 85 % neutrófilos, plaquetas 228000
  - Bioquímica normal salvo PCR 22,7
  - Coagulación sin alteraciones.
  - GSA (GN 2 l/min): pH 7,52, pCO2 40, pO2 71, HCO3s 31, lactato 1

Rx tórax





MULTILOBAR

LEVOFLOXACINO +

LINEZOLID

IDSA Infectious Diseases Society of America

NICE National Institute for Health and Care Excellence

Sociedad Española de **Neumología y Cirugía Torácica** SEPAR

Tratamiento empírico

B-lactámico + macrólido
Fluoroquinolona en monoterapia

- P. aeruginosa: alteraciones estructurales pulmonares.
- MRSA: unidades con prevalencia > 15-20 %, colonización o cultivos previos.

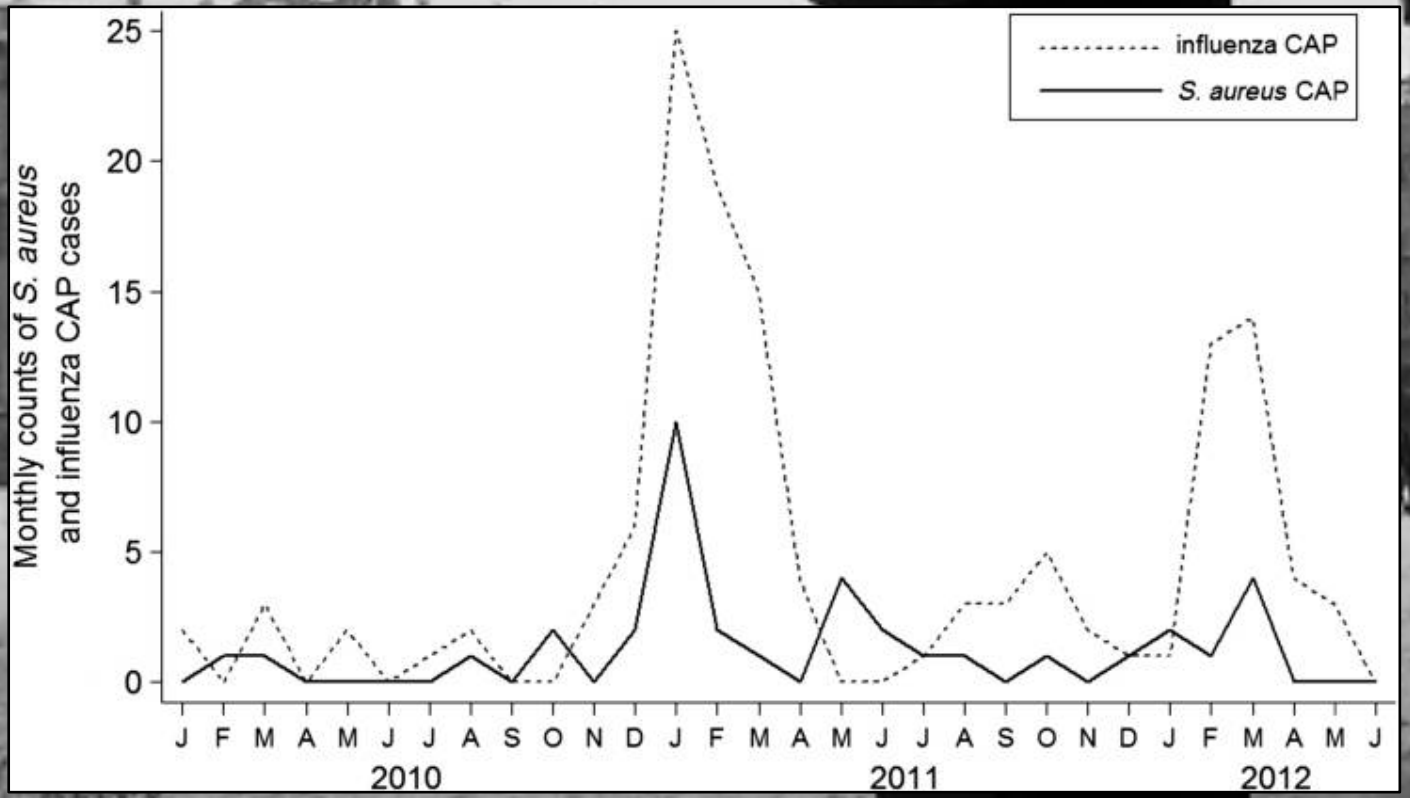
Vancomicina
LINEZOLID

Influenza active in community

Influenza, *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*

Staphylococcus aureus Community-acquired Pneumonia: Prevalence, Clinical Characteristics, and Outcomes

Wesley H. Self,[1] Richard G. Wunderink,[2] Derek J. Williams,[1] Yuwei Zhu,[1] Evan J. Anderson,[3] Robert A. Balk,[4] Sherene S. Fakhran,[5] James D. Chappell,[1] Geoffrey Casimir,[1] D. Mark Courtney,[2] Christopher Trabue,[6] Grant W. Waterer,[2,7] Anna Bramley,[8] Shelley Magill,[8] Seema Jain,[8] Kathryn M. Edwards,[1] and Carlos G. Grijalva[1]



NAC MULTILOBAR

Original article

Prognosis of multi-lobar pneumonia in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis

G.S. Manrnu et al. / European Journal of Internal Medicine xxx (2013) xxx–xxx

Study or Subgroup	Weight	Odds Ratio IV, Random, 95% CI
Bruns et al 2009	19.2%	2.40 [1.11, 5.20]
Choudhury et al 2011	6.6%	4.54 [1.21, 17.07]
Garcia-vidal 2008	28.0%	1.98 [1.04, 3.76]
Murcia et al 2010	12.8%	2.90 [1.13, 7.47]
Rello et al 2006	25.4%	2.32 [1.18, 4.55]
Sangthawan 2003	1.2%	22.60 [1.04, 490.91]
Wilson et al 2005	6.8%	4.15 [1.13, 15.26]
Total (95% CI)	**100.0%**	**2.57 [1.83, 3.61]**

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.97, df = 6 (P = 0.68); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 5.45 (P < 0.00001)

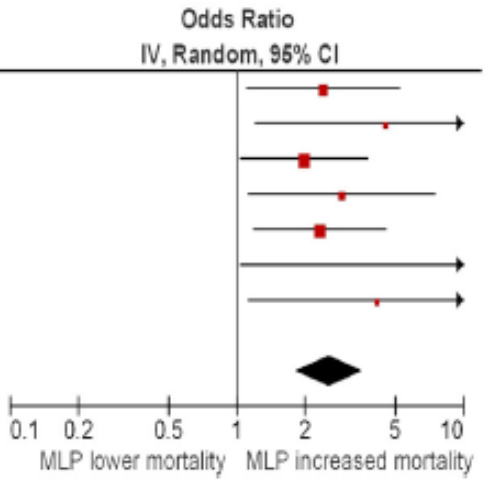


Fig. 3. Forest plot of mortality risk associated with MLP in studies of community-acquired pneumonia.

NAC MULTILOBAR

Original article

Prognosis of multi-lobar pneumonia in community-acquired pneumonia: A systematic review and meta-analysis

G.S. Manrnu et al. / European Journal of Internal Medicine xxx (2013) xxx–xxx

MISMA ETIOLOGÍA QUE LA NAC UNILOBAR…

- **S. pneumoniae**
- **K. pneumoniae**
- **S. aureus**

Modified IDSA/ATS criteria

Respiratory rate ≥30 breaths per min
PaO_2/FIO_2 ratio ≤250
Multilobar infiltrates
Confusion/disorientation
Uraemia BUN level ≥20 mg·dL^{-1}
Systolic blood pressure <90 mmHg
Acidosis

Eur Respir J 2014; 43: 842–851

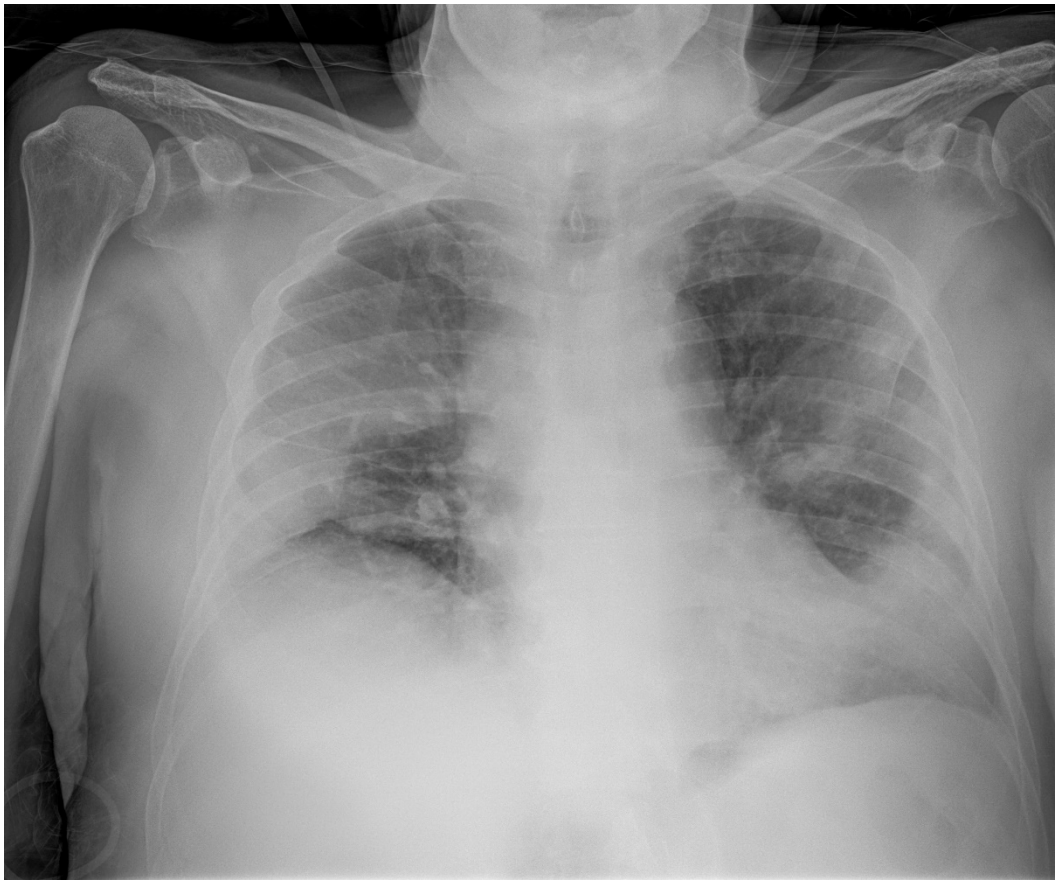
Table 1. *Most common aetiologies of community-acquired pneumonia in the Netherlands*

	Patient type		
	Community	Hospital	Intensive care unit
	1 study[99*]	7 studies[16,18-20,74,78,100]	1 study[15]
S. pneumoniae	6%	25-59%	35%
H. influenzae	9%	2-15%	11%
Legionella spp.	0%	0-8%	5%
S. aureus	0%	0-5%	7%
M. catharalis	0%	2-6%	0%
Enterobacteriaceae	-	0-4%	11%
M. pneumoniae	9%	0-24%	0%
Chlamydophila spp.	2%	1-6%	-
C. burnetii	-	0-1%	-
Viral (e.g. influenza)	37%	0-22%	-
Other	2%	3-14%	10%
No pathogen identified	33%	13-51%	34%

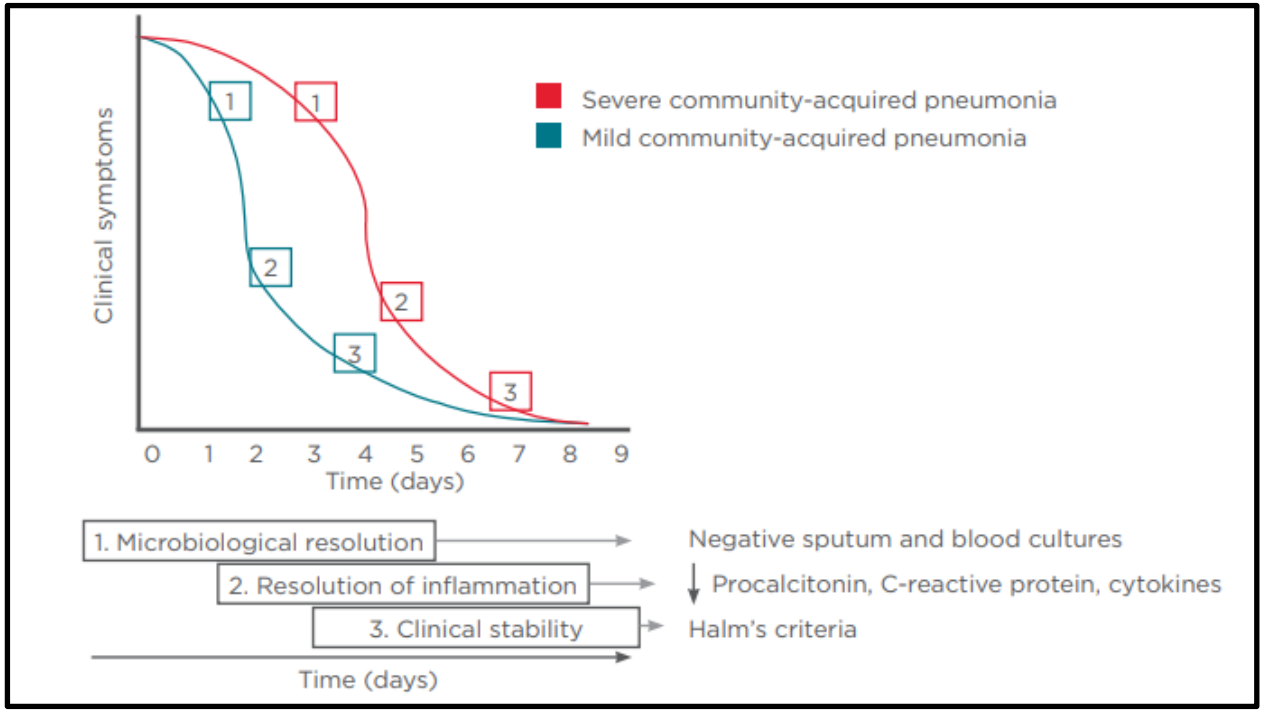
A los 2 días, persiste la tos con expectoración verdosa. Empeoramiento de la disnea.

- FR 28 rpm, SpO2 94 % (GN 3 l/min), Tª 37.9
- Auscultación sin cambios.
- Analítica:
  - Hb 12.3, **Leucocitos 18100 Neutrófilos 89.1 %** Linfocitos 4.2 %. Plaquetas : 280.00
  - Glucosa 53, Sodio 136 mEq/L Potasio 4.3 mEq/L. Urea 36.6 mg/dL Creatinina 0.65 mg/dL. Funcion hepatica normal. **PCR: 41.9**

A los 2 días, persiste la tos con expectoración verdosa. Empeoramiento de la disnea.



NEUMONÍA QUE EMPEORA



Temperature ≤37.8°C
Heart rate ≤100 beats/min
Respiratory rate ≤24 breaths/min
Systolic blood pressure ≥90 mm Hg
Arterial oxygen saturation ≥90% or pO_2 ≥60 mm Hg on room air
Ability to maintain oral intake[a]
Normal mental status[a]

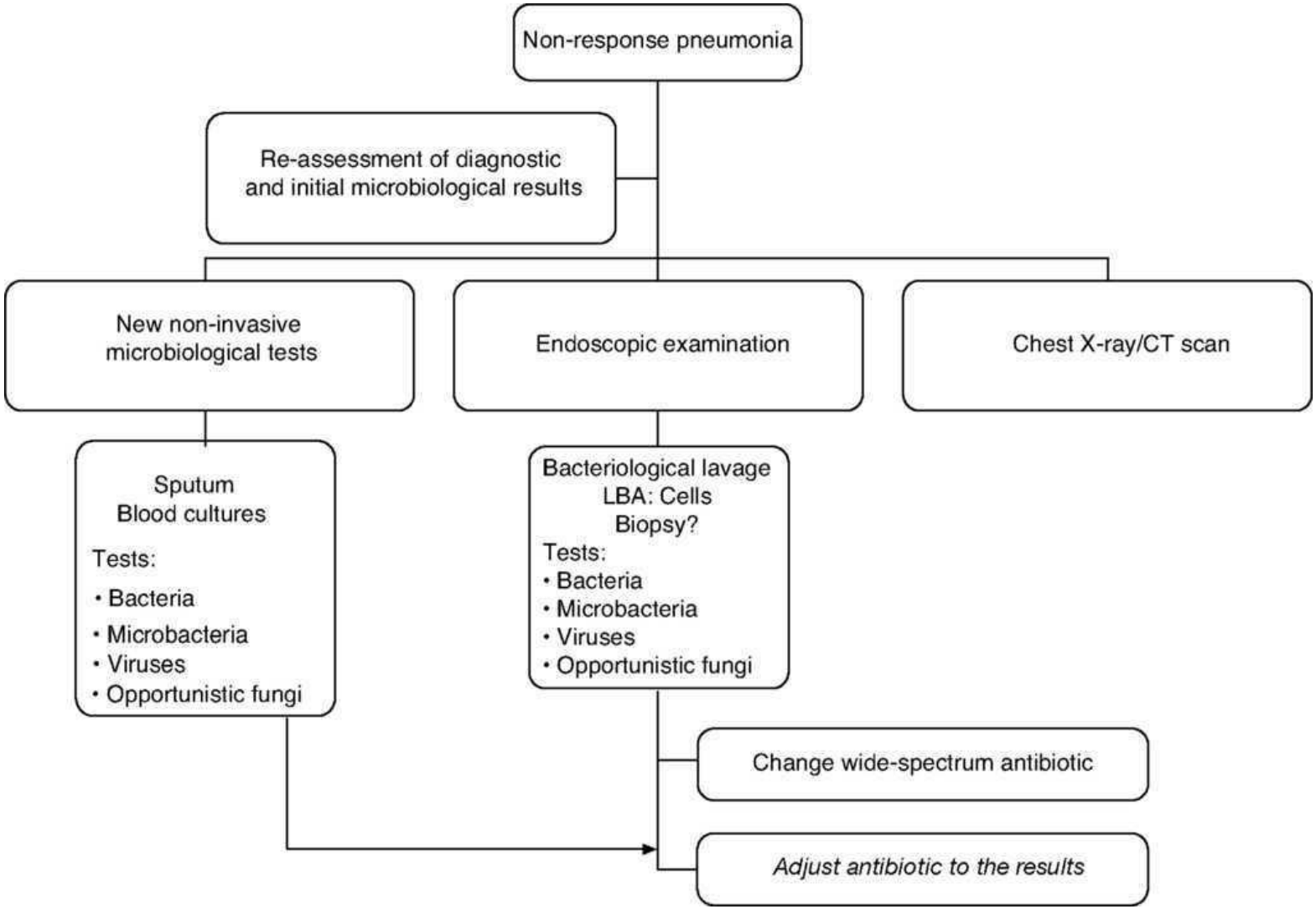
DETERIORO PRECOZ

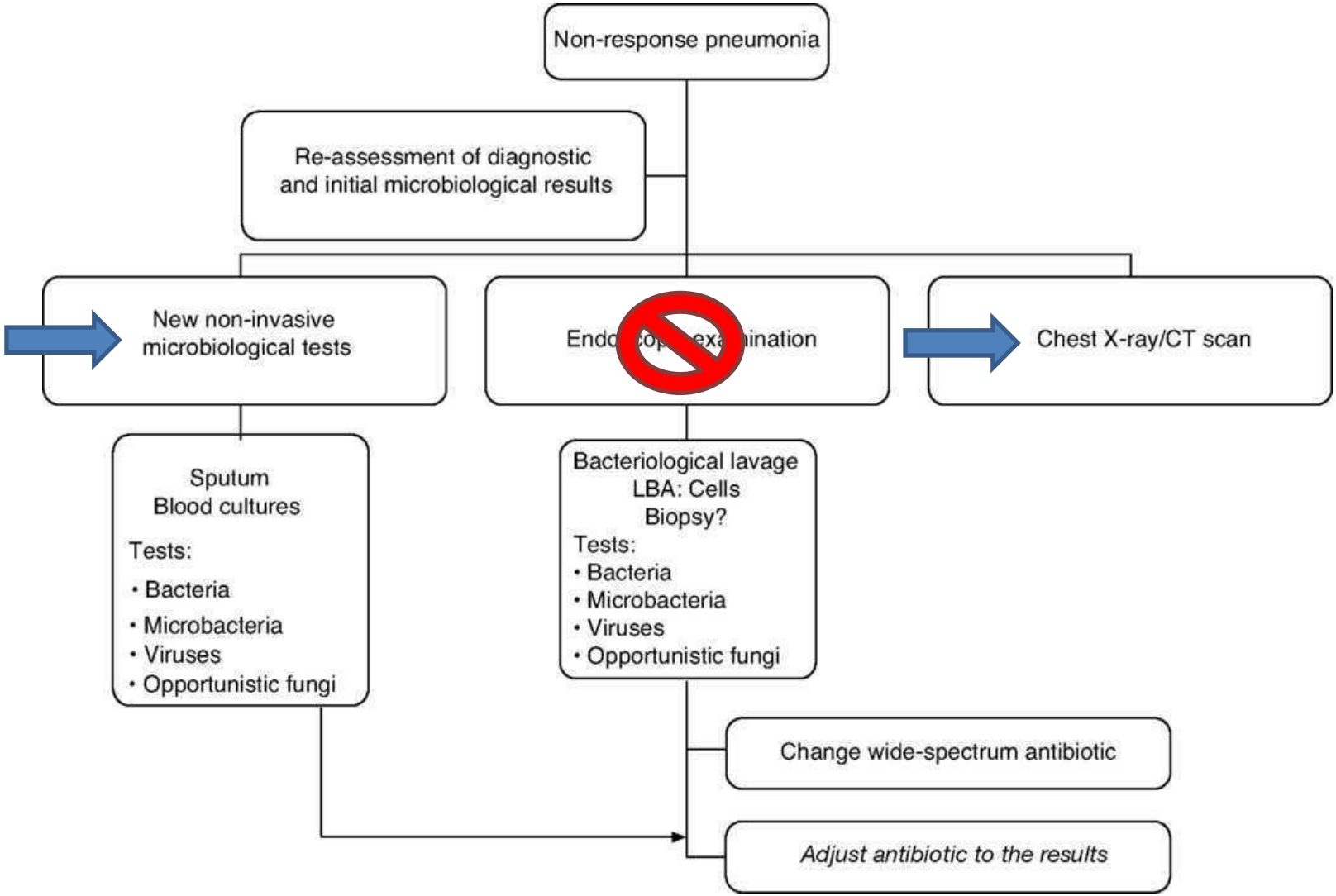
- Gravedad en la presentación.
- Microorganismos:
  - Resistentes.
  - No cubiertos.
- Diseminación local o a distancia.
- Error diagnóstico.

DETERIORO TARDÍO

- Infección nosocomial.
- Agudización de comorbilidades.
- Proceso intercurrente agudo (IRA, IAM…).

Non infectious
Neoplasm
Pulmonary haemorrhage
Pulmonary oedema
Pulmonary eosinophilia
Respiratory distress in adults
Idiopathic bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia
Vasculitis


Non-response pneumonia
Re-assessment of diagnostic and initial microbiological results
New non-invasive microbiological tests
Endoscopic examination
Chest X-ray/CT scan
Sputum
Blood cultures
Tests:
• Bacteria
• Microbacteria
• Viruses
• Opportunistic fungi
Bacteriological lavage
LBA: Cells
Biopsy?
Tests:
• Bacteria
• Microbacteria
• Viruses
• Opportunistic fungi
Change wide-spectrum antibiotic
Adjust antibiotic to the results


Non-response pneumonia
Re-assessment of diagnostic and initial microbiological results
New non-invasive microbiological tests
Endoscopic examination
Chest X-ray/CT scan
Sputum
Blood cultures
Tests:
• Bacteria
• Microbacteria
• Viruses
• Opportunistic fungi
Bacteriological lavage
LBA: Cells
Biopsy?
Tests:
• Bacteria
• Microbacteria
• Viruses
• Opportunistic fungi
Change wide-spectrum antibiotic
Adjust antibiotic to the results

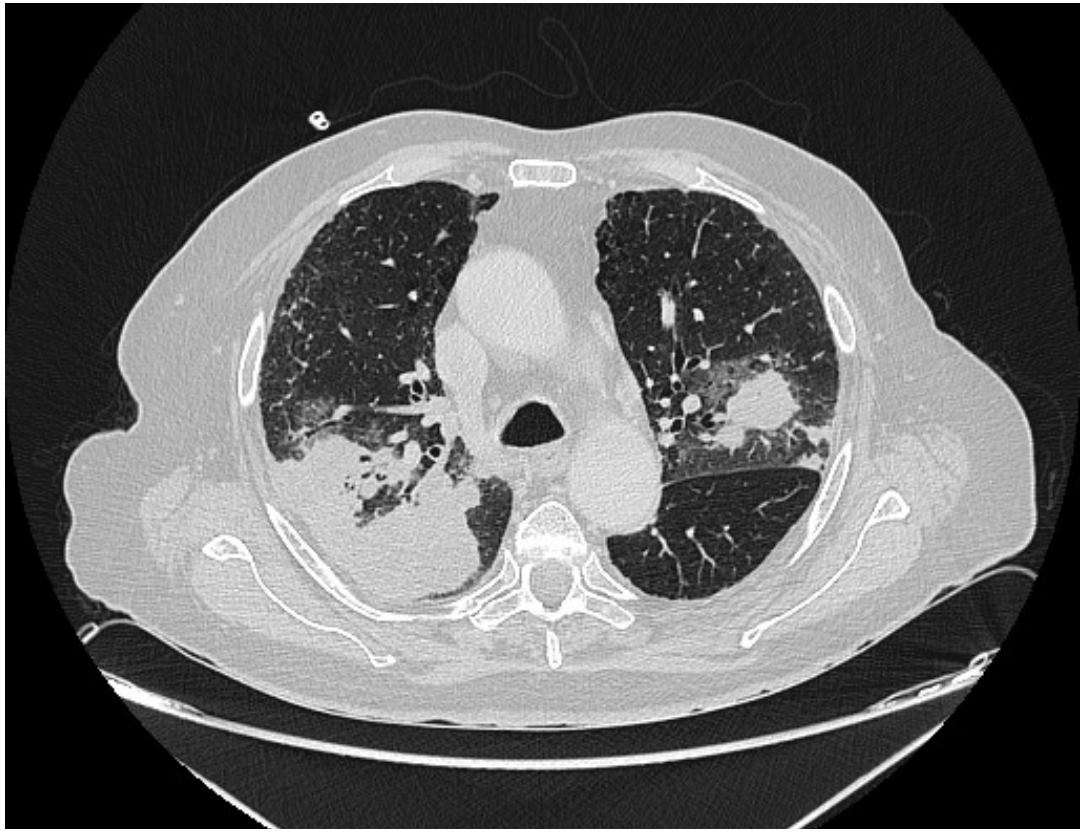
AISLAMIENTOS MICROBIOLÓGICOS

- Exudado nasofaríngeo:
  - RNA gripe: negativo.
  - Bacterias atípicas.
- Antígenos urinarios: negativos.
- Hemocultivos: negativos.
- Cultivo de esputo:

Tinción de Gram

Se observan >= 25 células epiteliales y >= 25 leucocitos PMN / campo (100x).
Se observan bacilos gramnegativos

TAC TÓRAX



Áreas extensas de **consolidación de aspecto sólido y pseudonodular con patrón en vidrio deslustrado adyacente** que afectan al LSI y de forma más **parcheada y multinodular** a língula y segmento posterior de LSD con extensión a través de la cisura hasta el hilio. Podrían existir bronquiectasas cilíndricas paramediastínicas bilaterales.

Mediastino centrado sin evidencia de formaciones ganglionares de tamaño significativo, con multiples pequeños ganglios llamativos por su número y no tamaño, menores de 1 cm y con centro graso, más abundantes en espacio prevascular y paratraqueales derechos.

Ausencia de derrame pleural o pericárdico.

ESCALADA DE ANTIBIOTERAPIA

SEPAR Guideline

Community-Acquired Pneumonia. New Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

Neumología adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

The treatment recommendation when faced with non-response is to indicate an antibiotic guideline with a microbiological spectrum much broader than the initial one and adjust it later on when the results from the microbiological studies are available. Combined treatment provides a broader spectrum and should take into consideration the initial treatment: beta-lactam anti-Pseudomonas (cefepime, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam) + fluoroquinolones and assess the macrolide (azithromycin or clarithromycin). If it is an institutionalised elderly patient or if there was prior exposure to antibiotics or colonisation by *S. aureus*, vancomycin or linezolid should be administered until the presence of methicillin-resistant *S. aureus* has been ruled out.[73] If there are risk factors for infection by *Aspergillus* spp. as in the case of patients with severe COPD, immunocompromised patients and/or those who receive systemic corticoids, antifungal treatment should be administered until this possibility has been excluded.

ESCALADA DE ANTIBIOTERAPIA

SEPAR Guideline

Community-Acquired Pneumonia. New Guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR)

Neumología adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)

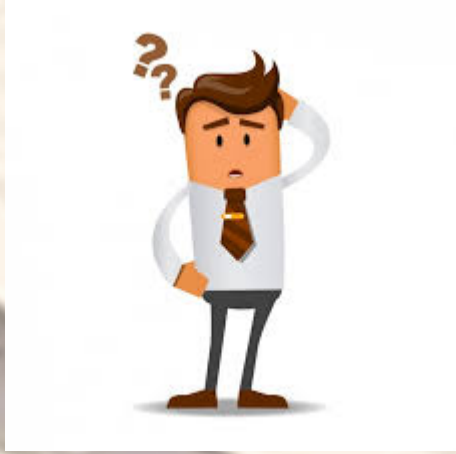
The treatment recommendation when faced with non-response is to indicate an antibiotic guideline with a microbiological spectrum much broader than the initial one and adjust it later on when the results from the microbiological studies are available. Combined treatment provides a broader spectrum and should take into consideration the initial treatment: beta-lactam anti-Pseudomonas (cefepime, imipenem, meropenem, piperacillin/tazobactam) + fluoroquinolones and assess the macrolide (azithromycin or clarithromycin). If it is an institutionalised elderly patient or if there was prior exposure to antibiotics or colonisation by *S. aureus*, vancomycin or linezolid should be administered until the presence of methicillin-resistant *S. aureus* has been ruled out.[73] If there are risk factors for infection by *Aspergillus* spp. as in the case of patients with severe COPD, immunocompromised patients and/or those who receive systemic corticoids, antifungal treatment should be administered until this possibility has been excluded.

MEROPENEM

Cultivo de Nocardia

---- Nocardia cyriacigeorgica (MIC1)

Se aislan Crecimiento moderado UFC/ml



¿Cuándo sospechar una nocardiosis?

Sospechar nocardia en afectación de SNC o piel + enfermedad pulmonar (concurrente o pasada)

Factor de riesgo: inmunosupresión celular (66% de los casos.)

1. Glucocorticoides
2. Malignidad
3. Trasplante
4. VIH

Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine.

Arduino RC[1], Johnson PC, Miranda AG.

Búsqueda de inmunosupresión

RETROVIRUS

Detección de Ac anti-VIH 1 y 2 y Ag p24	NEGATIVO

INMUNOLOGIA

Inmunoglobulina IgG	1120	mg/dL	*[800.0 - 1400.0]*
Inmunoglobulina IgA	257	mg/dL	*[100.0 - 300.0]*
Inmunoglobulina IgM	90	mg/dL	*[70.0 - 280.0]*

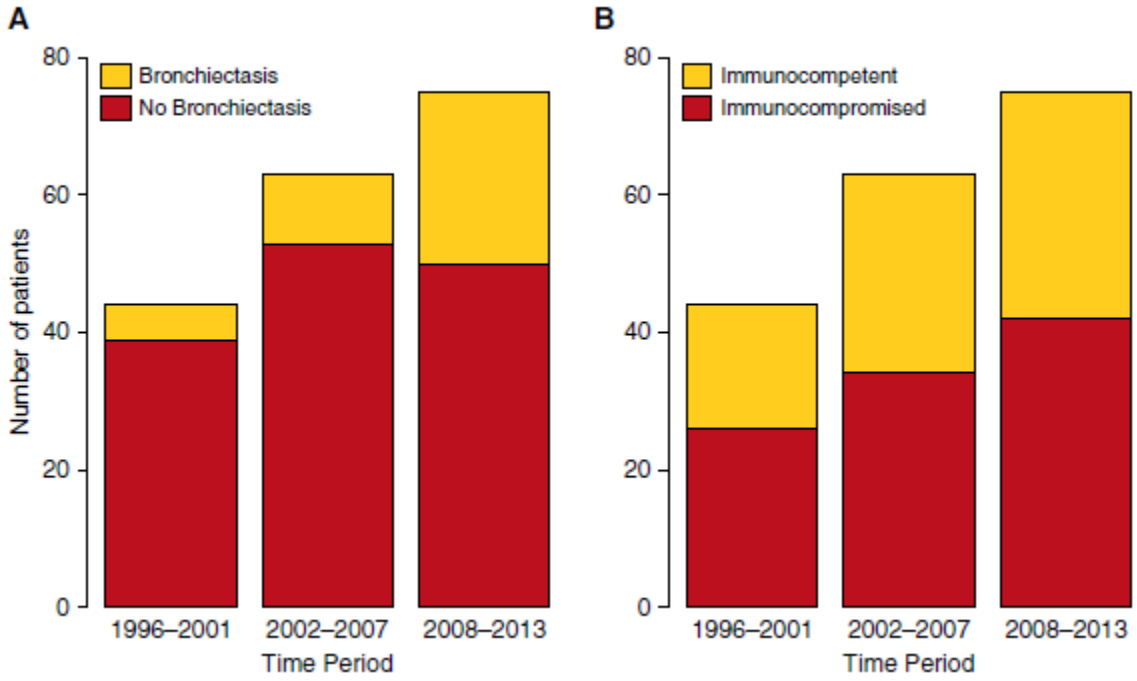
POBLACIONES LINFOCITARIAS

Linfocitos T (CD4+)	47.78	%	*[24.0 - 57.0]*
Linfocitos T (CD4+)	* 334.5	cels/uL	*[450.0 - 2200.0]*
Linfocitos T (CD8+)	21.28	%	*[10.0 - 40.0]*
Linfocitos T (CD8+)	* 148.9	cels/uL	*[200.0 - 1600.0]*
Cociente CD4/CD8	2.2		*[0.8 - 3.5]*
Linfocitos T	68.19	%	*[50.0 - 83.0]*
Linfocitos T	* 477.3	cels/uL	*[700.0 - 3000.0]*
Linfocitos B	* 25.21	%	*[6.0 - 25.0]*
Linfocitos B	176.5	cels/uL	*[100.0 - 750.0]*
Linfocitos NK (CD16+ CD3-)	5.63	%	*[3.0 - 30.0]*
Linfocitos NK (CD16+ CD3-)	* 39.4	cels/uL	*[70.0 - 700.0]*

Increasing *Nocardia* Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center

Michael H. Woodworth[1], Jennifer L. Saullo[2], Paul M. Lantos[3,4], Gary M. Cox[2], and Jason E. Stout[2]

[1]Department of Medicine, [2]Division of Infectious Diseases and International Health, Department of Medicine, [3]Division of Hospital Medicine, Department of Internal Medicine, and [4]Division of Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina



Presentación clínica

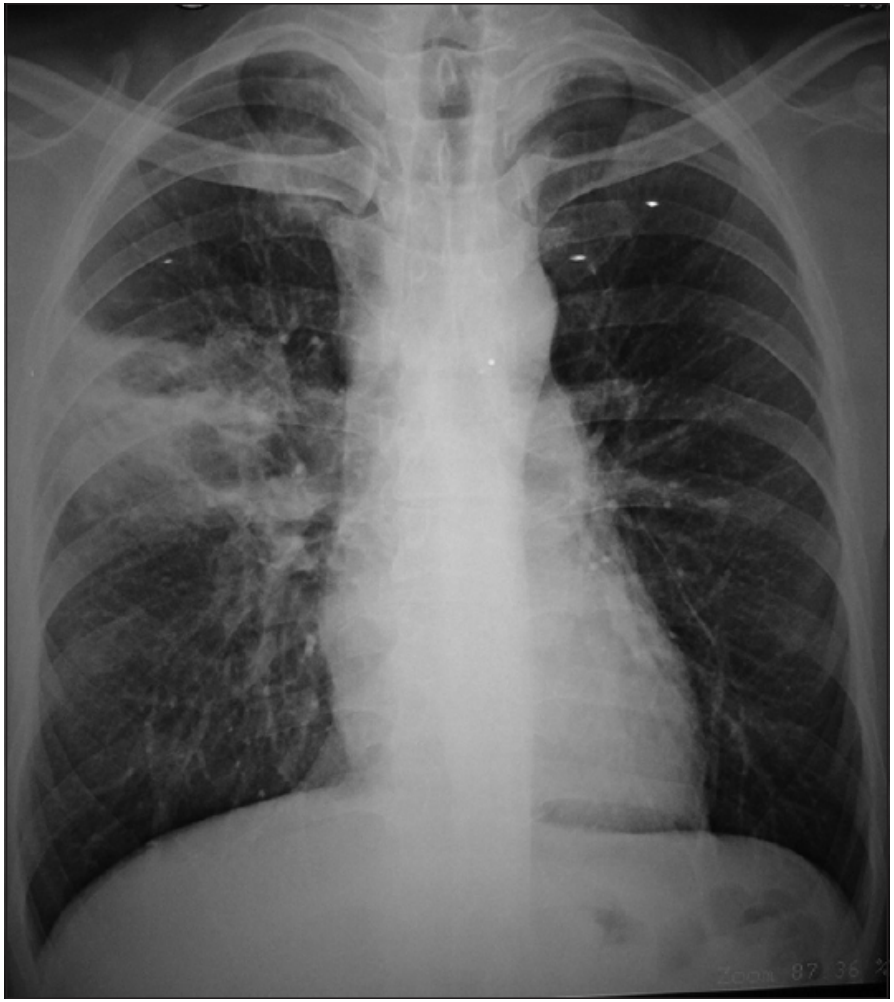
- Cutánea (8%, inoculación directa traumática, *N. brasilensis*)

Cutánea primaria

Micetoma

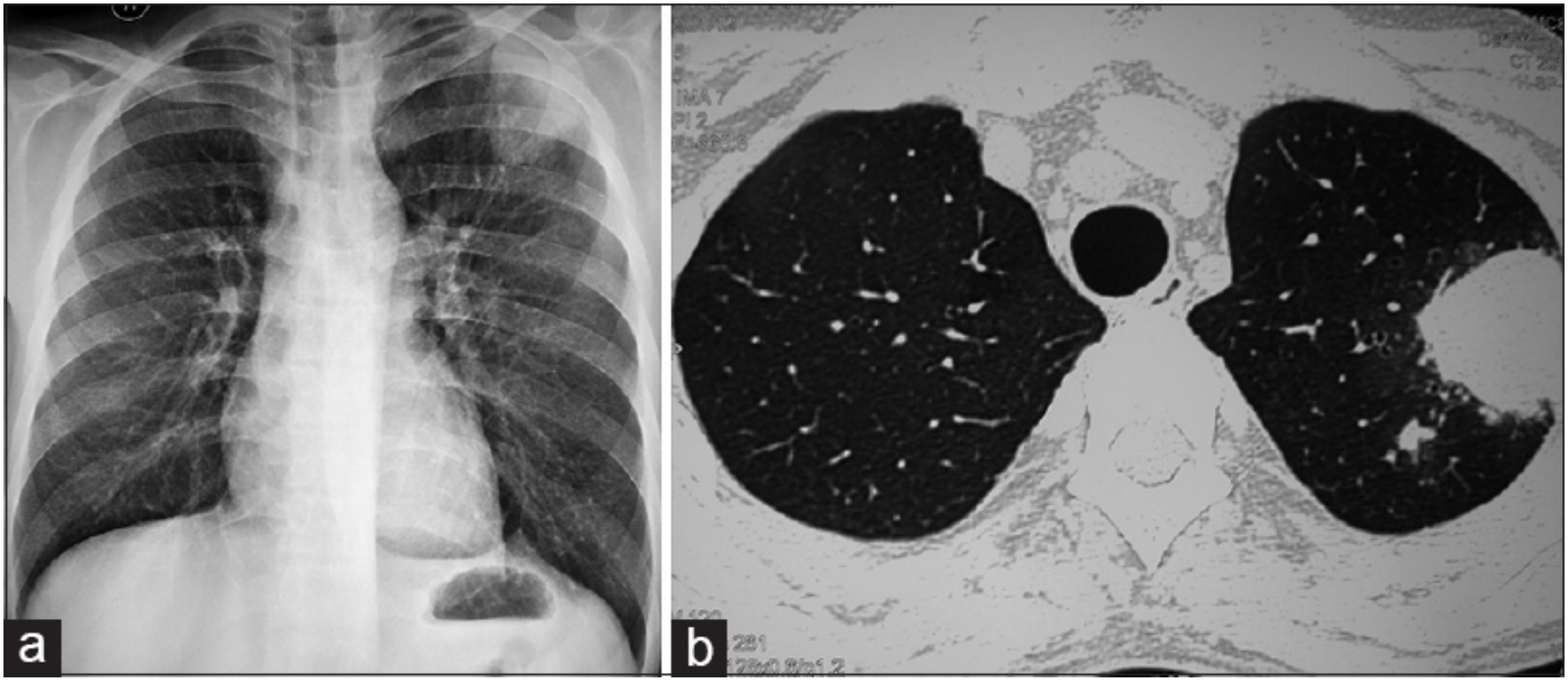
Linfocutánea

Pulmonar aislada (39%, *N. cyriacigeorgica, nova, farcinica,* inhalación)



Consolidación cavitada en paciente con asma corticodependiente.

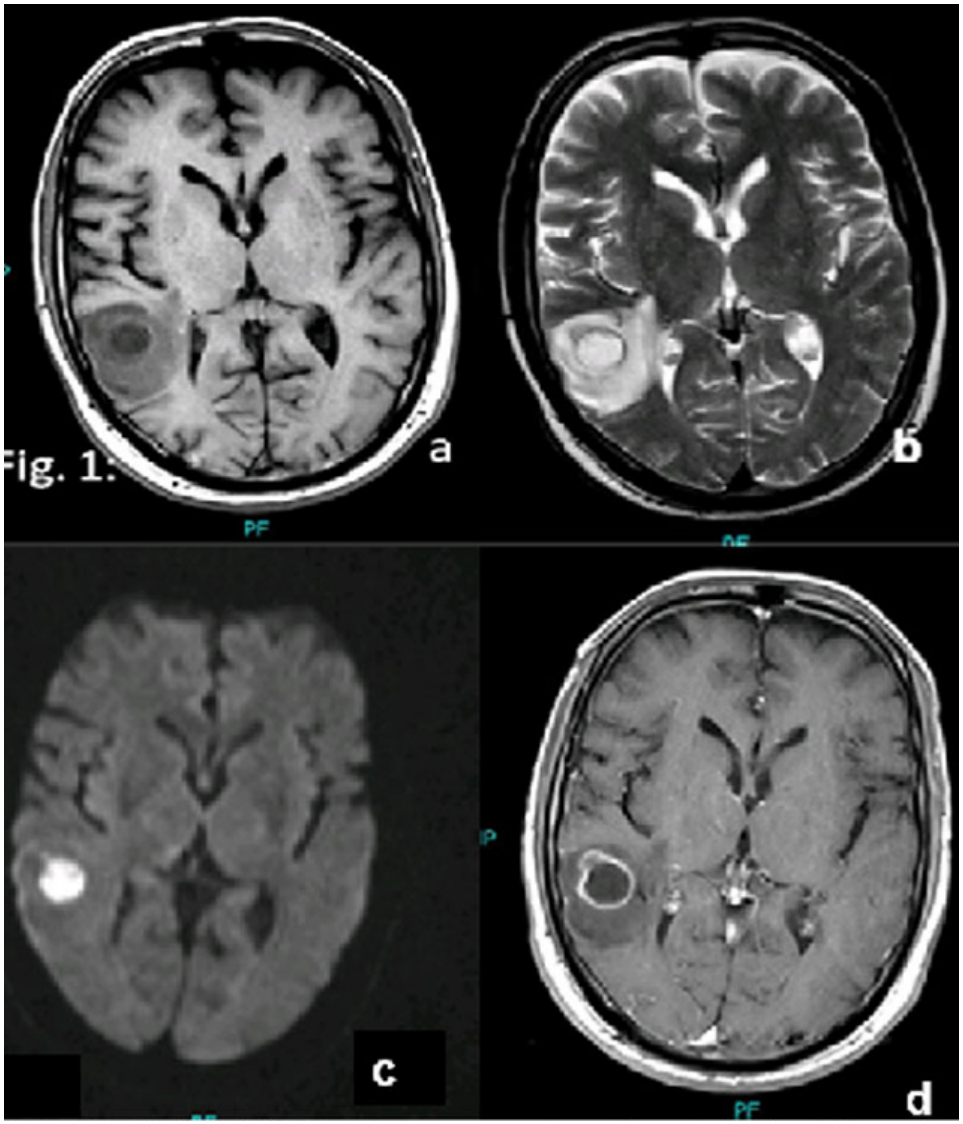
Masas y nódulos cavitados bilaterales en paciente con corticoesteroides por antecedente de ABPA.



Masa pulmonar en LS de pulmón izquierdo en paciente con trasplante renal.

- SNC aislado(9%, hematógeno).

Absceso cerebral, muy silente (años sin clínica).



T1, T2, contraste y postcontraste. Hiperintensidad central con realce en anillo y edema periférico,

- Enfermedad diseminada (32%, hematógena)

2 o más localizaciones no contiguas.

TABLE 1. Select Differential Diagnoses of Nocardiosis

Pulmonary disease

- Fungal infections, including (depending on the host) aspergillosis, mucormycosis, histoplasmosis, blastomycosis, cryptococcosis
- Actinomycosis, *Rhodococcus equi*, and other bacterial infections
- Mycobacterial infections, including *Mycobacterium tuberculosis* and nontuberculosis mycobacterial infections
- Lung malignancy (primary or secondary)

Cutaneous disease

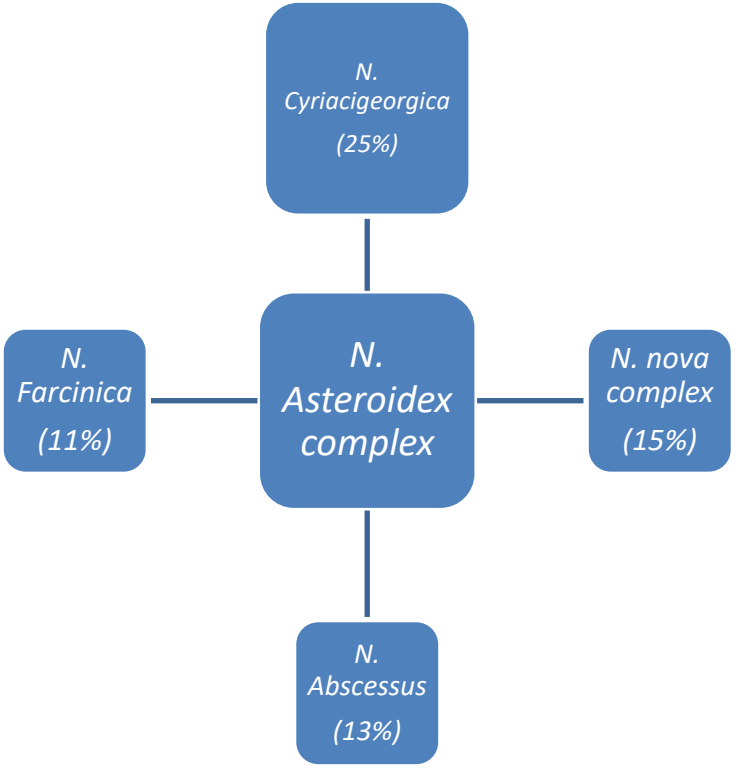
- Lymphocutaneous disease: sporotrichosis, *Mycobacterium marinum* infection
- Superficial cellulitis: group A streptococcus, *Staphylococcus aureus, Erysipelothrix* species, and *Francisella tularensis* infections
- Mycetoma (late stage): actinomycosis, fungal infections (*Pseudoallescheria* species and other molds)
- Other: cutaneous leishmaniasis, cryptococcosis, infections with rapidly growing mycobacteria (eg, *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae*)

Central nervous system disease

- Malignancy (primary or secondary)
- Bacterial abscess (single or multiple)
- Vascular infarction
- Other (depending on host): toxoplasmosis, *M tuberculosis*, fungal infection (including cryptococcosis, aspergillosis, mucormycosis), cysticercosis

Microbiología y epidemiología

Taxonomía en evolución por nuevas técnicas moleculares:



J Antimicrob Chemother. 2017 Mar 1;72(3):754-761. doi: 10.1093/jac/dkw489.

Epidemiology and susceptibility to antimicrobial agents of the main Nocardia species in Spain.

Valdezate S, Garrido N, Carrasco G, Medina-Pascual MJ, Villalón P, Navarro AM, Saéz-Nieto JA.

DIAGNÓSTICO

Muestras biológicas: esputo, aspirado de colección, biopsia cutánea.

Difícil por la variedad clínica y la dificultad para obtener muestras de calidad.

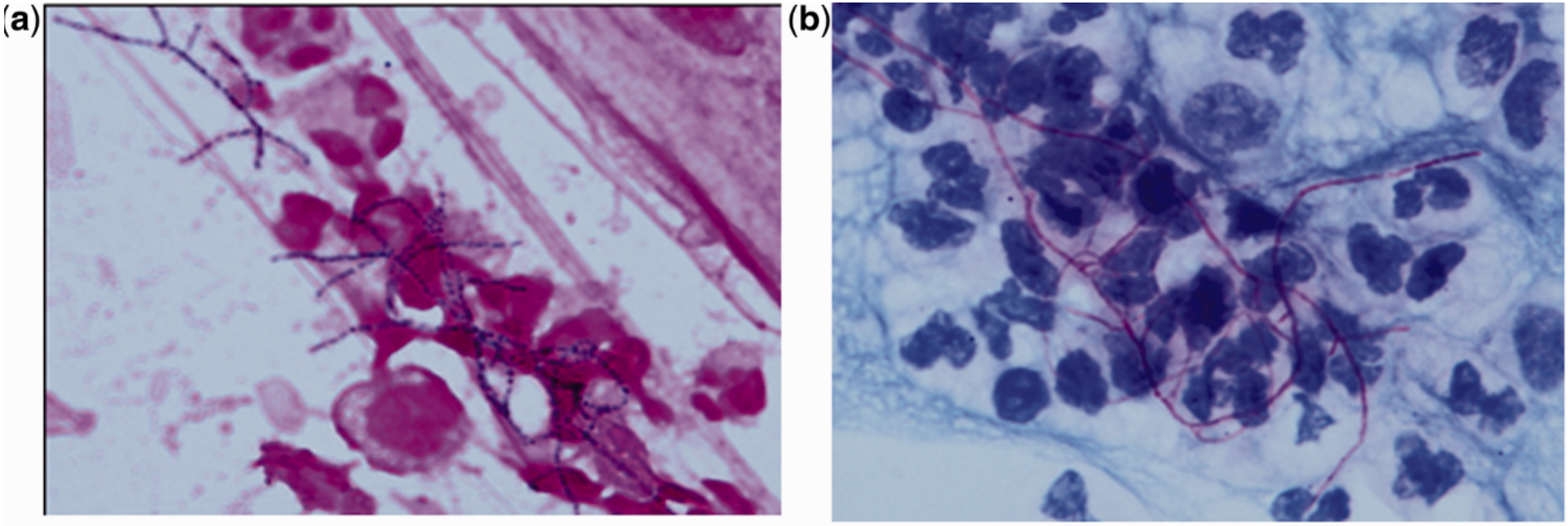
Ante la sospecha, debemos notificar a laboratorio:

1. Decontaminantes en esputo: n-acetilcisteína, hidróxido de sodio.

2. Gram + Prueba de acidez (Ziehl-Nielsen/Kynioun/Auramina-rodamina).

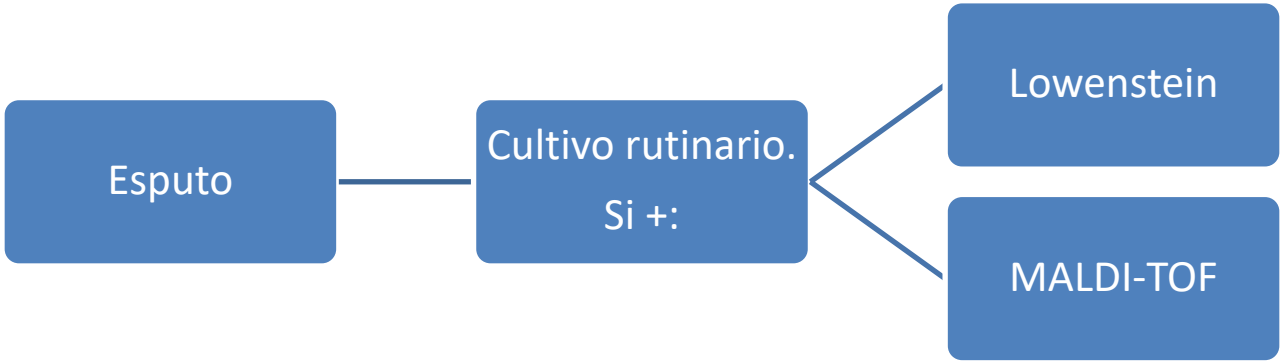
3. Cultivos (2-5 días). Específicos: Thayer- Martin, BCYE.

4. Hemocultivos.


(a)
(b)

DIAGNÓSTICO

- Una vez tenemos el cultivo +:
  - Especiación: técnicas moleculares(PCR RNAr 16s, MALDI-TOF).
  - Estudio de susceptibilidad en todos los aislamientos por Nocardia.



General antimicrobial susceptibility patterns for the most common *Nocardia* species

	N. farcinica	*N. nova*	*N. brasiliensis*	*N. cyriacigeorgica*
Trimethoprim-sulfamethoxazole	S	S	S	S
Imipenem	S	S	R	S
Amikacin	S	S	S	S
Linezolid	S	S	S	S
Tobramycin	R	R	S	S
Amoxicillin-clavulanate	S	R	S	R
Ceftriaxone	R	S	R	S
Ciprofloxacin	R	R	R	R
Clarithromycin	R	S	R	R
Doxycycline	R	R	R	R
Minocycline	R	R	R	R
Erythromycin	R	S	R	R

	MIC1	CMI
Amikacina	**S**	0.75
Azitromicina	R	>256
Ceftriaxona	**S**	1
Ciprofloxacina	R	>32
Cotrimoxazol	**S**	0.125
Imipenem	**S**	0.125
Linezolid	**S**	0.25
Tobramicina	**S**	0.125

INDICACIONES TAC/RMN craneal

- Inmunodeprimidos con Nocardia + en cualquier muestra.
- Nocardiosis pulmonar.
- Nocardia + en cualquier muestra y focalidad neurológica.

TAC CEREBRAL

Hipodensidades en sustancia blanca periventricular y ambos centros semiovales en relación con leucoaraiosis y enfermedad de pequeño vaso. No hay signos de sangrado.

Sistema ventricular centrado y simétrico. No hay lesiones focales intra ni extraaxiales.

No hay captación patológica con gadolinio.

Tratamiento empírico

Pivotal

TMP-SMX

(si alergia desensibilización)

En combinación

a) Imipenem

b) Amikacina

Si intolerancia a TMP-SMX, Imipenem + Amikacina

Contraindicación

Linezolid

Empiric antibiotic regimens for the treatment of nocardiosis in adults*

Non-severe infection	
Isolated cutaneous infection	TMP-SMX 5 to 10 mg/kg orally of the trimethoprim component per day in two divided doses (first-line regimen)
	OR
	Minocycline 100 mg orally twice daily (alternative regimen)
Non-severe mycetoma	TMP-SMX 10 mg/kg orally of the trimethoprim component per day in two divided doses +/-
	Dapsone 100 mg orally once daily
Mild or moderate pulmonary disease in immunocompetent hosts	TMP-SMX 5 to 10 mg/kg orally of the trimethoprim component per day in two divided doses
Mild or moderate pulmonary disease in immunocompromised hosts	TMP-SMX 15 mg/kg orally of the trimethoprim component per day in three or four divided doses
Severe infection	
Severe mycetoma	Imipenem 500 mg IV every 6 hours +/-
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours
Severe pulmonary or disseminated disease (without CNS involvement)	TMP-SMX 15 mg/kg IV of the trimethoprim component per day in three or four divided doses **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours (first-line regimen)
	OR
	Imipenem 500 mg IV every 6 hours **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours (alternative regimen)
Involvement of ≥2 sites in immunocompromised hosts (without CNS involvement)	TMP-SMX 15 mg/kg IV of the trimethoprim component per day in three or four divided doses **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours (first-line regimen)
	OR
	Imipenem 500 mg IV every 6 hours **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours (alternative regimen)
Isolated CNS disease	TMP-SMX 15 mg/kg IV of the trimethoprim component per day in three or four divided doses **PLUS**
	Imipenem 500 mg IV every 6 hours
CNS disease with multiorgan involvement (ie, at least one other site)	TMP-SMX 15 mg/kg IV of the trimethoprim component per day in three or four divided doses **PLUS**
	Imipenem 500 mg IV every 6 hours **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours
Life-threatening disease	TMP-SMX 15 mg/kg IV of the trimethoprim component per day in three or four divided doses **PLUS**
	Imipenem 500 mg IV every 6 hours **PLUS**
	Amikacin 7.5 mg/kg IV every 12 hours

CNS: central nervous system; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

* Antibiotic dosing must be adjusted in patients with impaired renal function.

Duración del tratamiento.

Prolongado, la discontinuación precoz es uno de los factores de peor pronóstico junto al retraso en la instauración del tratamiento y la afectación del SNC.

Paciente	Presentación	Tiempo
Inmunocompetente	Cutáneo 1º/linfocutáneo	3-6 meses
	Micetoma	6-12 meses
	Pulmonar	6-12 meses
	SNC/Diseminada	12 meses
Inmunodeprimido	Cutáneo primario no complicado	6-12 meses
	Resto de formas	12 meses

Desescalado a vía oral en formas severas

3-6 semanas o mejoría clínica → Monoterapia oral

Diseminadas o afectación SNC

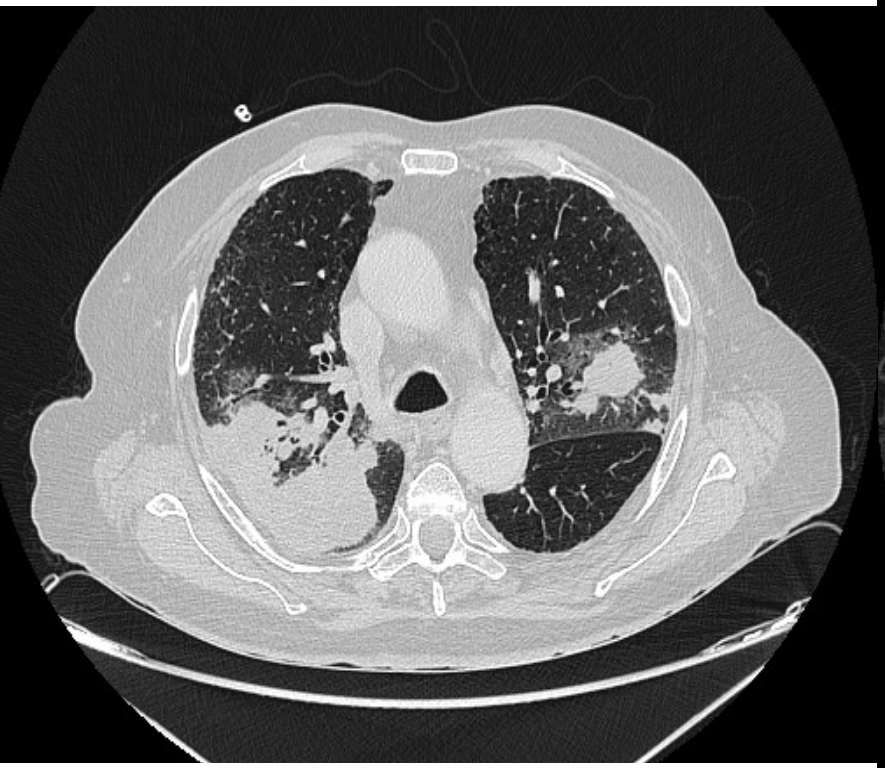
6 semanas Y mejoría clínica → Biterapia oral

TMP-SMX, Minociclina, Amoxi-Clav

MONITORIZACIÓN

- Controlar evolución clínica y toxicidad farmacológica.
- Frecuencia mensual
- Pruebas de imagen (craneal y rx tórax +/- TAC de tórax) los meses 1, 3, 6 y 12 tras inicio del tratamiento.

TAC TÓRAX CONTROL



Fallo terapéutico

Ausencia de mejoría clínica a las dos semanas.

1. Resistencias (repetir antibiograma)
2. Concentraciones séricas/penetrancia inadecuadas.
3. Necesidad de intervención quirúrgica.

Profilaxis secundaria

Revisión de la indicación de inmunosupresión.

En caso de no poder discontinuar la inmunosupresión, se recomienda profilaxis secundaria indefinida con monoterapia oral de TMP - SMX

CONCLUSIONES

- En una neumonía que no responde al tratamiento, siempre hay que replantear el diagnóstico. El tiempo de aparición del fracaso orienta hacia la etiología.
- Nocardia debe sospecharse en procesos cutáneos o de SNC asociados a procesos pulmonares.
- El diagnóstico se basa en la detección microbiológica. Se debe notificar la sospecha a Microbiología.
- El estudio de sensibilidades es obligatorio.

- Se debe hacer pruebas de imagen craneales en cualquier nocardiosis pulmonar, diseminada y en el paciente inmunodeprimido incluso en ausencia de clínica.
- El tratamiento de base sigue siendo el TMP-SMX, aunque en formas severas debe ir combinado.
- El tratamiento prolongado y una monitarización estricta son de suma importancia pronóstica.