

NOILE GHIDURI DE MANAGEMENT AL PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE

Dorel Săndesc

INTRODUCERE

La a doua ediție a Cursului Național de Ghiduri și Protocoale în ATI din 2004 am prezentat ghidurile de management al pneumoniilor nosocomiale și comunitare severe, bazate pe documentele elaborate de societăți științifice internaționale de prestigiu (1). Ghidurile de referință existente în acel moment în literatura de specialitate erau cele ale American Thoracic Society (ATS) din 1996 (2) și Conferința de consens între ATS, European Respiratory Society, European Society of Intensive Care Medicine și Societe de Reanimation de Langue Francaise din 2002 (3). Iată că, într-un interval de timp scurt, importante modificări apărute în domeniul pneumoniilor nosocomiale, în ceea ce privește atât încadrarea nosologică, cât și profilul etiologic, rezistența la antibiotice, strategia diagnostică și terapeutică au determinat publicarea, în 2005, a unor noi ghiduri de management de către ATS, de data aceasta în colaborare cu Infectious Disease Society of America (IDSA) (4). Adaptarea continuă a ghidurilor constituie una din calitățile esențiale ale acestora, în vederea realizării conceptului de “living guidelines” (ghiduri vii), cunoscându-se faptul că prin complexitatea procesului de editare și dinamica specifică, ghidurile riscă să devină la scurt timp de la publicare depășite de noile descoperiri în domeniu.

Vom prezenta în continuare o sinteza a ghidurilor ATS/IDSA, la care vom adăuga informații din alte resurse bibliografice.

U.M.F. “Victor Babeș” Timișoara

DEFINIREA TERMENILOR

Ghidurile ATS/IDSA definesc trei forme de pneumonie nosocomială (PN), ceea ce reprezintă o noutate față de ghidurile anterioare:

Pneumonia dobândită în spital (HAP = hospital acquired pneumonia) este pneumonia cu debut la peste 48 h de la internare pe secție, la pacienți care nu au fost intubați în momentul internării (5,7).

Pneumonia asociată ventilației mecanice (VAP = ventilator-associated pneumonia) se referă la pneumonia cu debut la peste 48-72 ore de la intubația endotraheală (6,7). Deși nu sunt incluși în această definiție, pacienții care necesită intubație după ce au dezvoltat o pneumonie severă dobândită în spital, vor fi monitorizați asemeni pacienților cu VAP.

Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate (HCAP=healthcare-associated pneumonia) – include (7,8,9):

- orice pacient spitalizat în acut pentru peste 2 zile în ultimele 90 de zile;
- pacienții din centrele de îngrijire sau cei cu spitalizări prelungite;
- pacienții cu terapie antibiotică i.v. recentă chemoterapie, îngrijiri ale plăgilor cu maxim 30 de zile înainte de debutul pneumoniei;
- pacienții hemodializați;

În funcție de acuratețea datelor existente, a evidențelor înregistrate, a fost folosit un sistem de evaluare a recomandărilor:

- Nivel I (crescut): evidențe provenind din trialuri bine conduse, randomizate;

- Nivel II (moderat): evidențe provenind din trialuri controlate, dar nerandomizate (incluzând studii de cohortă, studii caz-control). De asemeni, sunt incluse serii largi de cazuri în care a fost aplicată analiza sistematică a pattern-urilor de boală sau etiologia bacteriană și date nerandomizate despre terapii noi.
- Nivel III (scăzut): evidențe provenind din studii de caz și opinii publicate ale experților, date provenind din studiile în vitro.

EPIDEMIOLOGIE

Incidența

HAP este al II-lea tip de infecție nosocomială în US, fiind asociată cu mortalitate și morbiditate ridicate (7). Prezența HAP crește durata spitalizării cu 7-9 zile/pacient (9-11). În US a fost raportată de asemenea o escaladare a costurilor cu 40,000 USD/pacient cu HAP (9-11). Frecvența de apariție raportată variază în diverse studii între 5 și 10 cazuri la 1000 spitalizări, crescând între 6 și 20 de ori în cazul în cazul pacienților cu ventilație mecanică (9,12,13). Este totuși dificil de raportat incidența exactă a VAP datorită diagnosticelor diferențiale cu alte patologii infecțioase ale tractului respirator inferior (de exemplu traheobronșita pacientului cu ventilație mecanică). HAP reprezintă 25% din totalul infecțiilor din secțiile de ATI, fiind “responsabilă” pentru consumul a 50% dintre antibioticele folosite (14).

Incidența VAP la pacienții intubați este de 9-27% (9,11). La pacienții spitalizați în secțiile de ATI, aproximativ 90% dintre episoadele de HAP apar în timpul ventilației mecanice. A fost observată o corelație între incidența VAP și durata de ventilație. Riscul VAP este mai crescut în primele zile, fiind estimat la 3%/zi în primele 5 zile de ventilație, 2%/zi între zilele 5-10 și 1%/zi după 10 zile de ventilație (15).

Mortalitatea generală “crudă” la cazurile cu pneumonie nosocomială este incomplet precizată, variind în diferite studii între 30-70%, în timp ce “mortalitatea atribuabilă”, definită ca procentajul deceselor la pacienții cu pneumonie nosocomială care nu ar fi apărut în absența acesteia, este estimată la 33-50% (6).

Momentul instalării pneumoniei reprezintă un factor epidemiologic și de prognostic important:

- Debutul precoce (definit ca debut în primele 4 zile de spitalizare) de obicei este însoțit de un prognostic mai bun, în majoritatea cazurilor fiind implicați germeni cu sensibilitate crescută.
- Debutul tardiv (peste 5 zile de la data internării) este foarte probabil provocat de germeni multi-rezistenți (GMR) și este asociat cu un grad de mortalitate mai ridicat.
- Pacienții cu debut precoce, dar cu tratament antibiotic sau spitalizări în antecedente (până la 90 de zile înainte de debutul pneumoniei) trebuie suspectați de colonizare sau infecție cu germeni multi-rezistenți și trebuie tratați asemenea

Tabel 1.

Factori de risc pentru infecții cu germeni multirezistenți

Factori de risc pentru infecții cu germeni multi-rezistenți în HAP, HCAP și VAP
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Folosirea antibioticelor în antecedente - până la 90 de zile ▪ Durata episodului curent de spitalizare în momentul debutului ≥ 5 zile ▪ Frecvența crescută a rezistenței la antibiotice în comunitate sau în unitatea în care este internat pacientul ▪ Prezența factorilor de risc pentru HCAP: <ul style="list-style-type: none"> - spitalizări ≥ 2 zile în antecedente (până la 90 de zile) - dializa cronică - pacienți cu spitalizări prelungite și frecvente - pacienți din centre de îngrijire - terapii în ambulator (incluzând antibiotice) - membri de familie cu germeni multi-rezistenți ▪ Patologii sau terapii imunosupresoare

pacienților cu debut tardiv (16). Tabelul 1 prezintă principalii factori de risc pentru infecții cu germeni multirezistenți.

Etiologie

Infecțiile pulmonare nosocomiale pot fi cauzate de un spectru larg de bacterii, pot fi plurimicrobiene sau rareori pot fi virale sau fungice în cazul pacienților imunocompromiși (9,12,17-22). Cei mai frecvenți germeni sunt baciliile gram-negativi (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pn.* și *Acinetobacter sp.*) și cocii gram-pozitivi precum *Staphylococcus aureus* (*SA*) și în special cel meticilino-rezistent (*MRSA*), cu un trend crescător al incidenței în întreaga lume (14,23).

Incidența infecțiilor polimicrobiene este mai crescută la pacienții cu ARDS (24-26). Incidența HAP cu germeni multi-rezistenți a crescut dramatic la pacienții spitalizați, în special în secțiile de ATI sau la pacienții cu transplant (14).

Pseudomonas aeruginosa este cel mai frecvent germen multi-rezistent gram-negativ în HAP/VAP, cu rezistență intrinsecă la numeroase antibiotice (29-31). Rezistența este mediată cel mai frecvent prin pompe de eflux (32). Rezistența la piperacilină, ceftazidim, cefepim, alți oxymino- β -lactami, imipenem și meropenem, amoniglicozide sau fluoroquinolone este în creștere în USA (14). Deși întâlnită cu o frecvență redusă deocamdată, îngrijorătoare este creșterea în incidență a achiziției de metalo- β -lactamaze plasmid mediate active împotriva carbapenemelor, cefalosporinelor și penicilinelor anti-pseudomonas (33).

Klebsiella, *Enterobacter* și *Serratia sp.* Speciile de *Klebsiella* au rezistență intrinsecă la ampicilină și alte aminopeniciline și pot dezvolta rezistența la cefalosporine și aztreonam prin producerea de ESBL. Germenii producători de ESBL, deasemeni pot dezvolta rezistență la aminoglicozide și alte antibiotice, dar rămân sensibili la carbapenemi (34-35).

Speciile de *Enterobacter* produc o β -lactamază cromozomială ce dezvoltă rezistență la oxymino- β -lactami și α -metoxi- β -lactami (cefoxitin, cefotetan) dar pastrează sensibilitatea la carbapenemi (36).

Acinetobacter sp., *Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia*. Peste 85% dintre speciile de *Acinetobacter* sunt sensibile la carbapenemi, dar rezistența este în creștere din cauza producerii unor metaloenzime de tip IMP sau carbapenemase de tip OXA (33). O alternativă o reprezintă combinațiile cu sulbactam, datorită efectului bactericid direct pe *Acinetobacter* (38).

S. maltophilia și *B. cepacia* au o tendință mai mare de colonizare decât de provocare a unor infecții invazive. *S. maltophilia* este rezistentă la carbapenemi din cauza unei metalo- β -lactamaze. *S. maltophilia* și *B. cepacia* au sensibilitate crescută la trimethoprim-sulfametoxazole, ticarcilin-clavulanat sau fluoroquinolone (37). *B. cepacia* este sensibilă la ceftazidim și carbapenemi.

Stafilococul auriu meticilino-rezistent (*MRSA*). În USA, peste 50% dintre infecțiile cu *SA* din secțiile de ATI sunt cu germeni meticilino-rezistenți (14,23). Rezistența apare prin producerea unei proteine de legare a penicilinelor, codată de gena *mecA* și cu afinitate redusă pentru antibioticele β -lactamice (39,40). Deși au fost citați germeni de *S. aureus* cu sensibilitate intermediară la vancomicina (CMI 8-16 μ g/ml) și alții cu rezistență crescută (CMI 32 - 1024 μ g/ml), nu sunt citate date în care aceștia să fie implicați în infecții ale tractului respirator și toți au avut sensibilitate crescută la linezolid (41,42).

Streptococcus pneumoniae și *Haemophilus influenzae* sunt implicați cel mai frecvent în infecții pulmonare tip HAP cu debut precoce, la pacienți fără alți factori de risc și în infecții pulmonare comunitare. În prezent, un procent semnificativ este rezistent la penicilină, unii germeni fiind rezistenți și la cefalosporine, macrolide, tetraciline și clindamicina (43). Datele din literatură arată că toți germeni multi-rezistenți sunt sensibili la vancomicină și linezolid, și majoritatea sunt sensibili la quinolone cu spectru larg. Rezistența *H. influenzae* la antibiotice (altele decât penicilina și ampicilina) este rară și nu constituie în prezent o problemă de terapie.

Legionella pneumophila ca și factor declanșator al HAP este mai frecventă la pacienții imunocompromiși (transplantați, HIV), dar și la diabetici sau pacienți cu patologie renală în stare avansată (19,44-47). HAP cu *Legionella* sunt mai

frecvente în spitalele în care organismul a fost depistat în apă, sau în spitalele în care se desfășoară lucrări de construcție (7,19,44-47).

Fungi. Pneumoniile nosocomiale cu fungi pot apare la pacienții transplantați sau la pacienții imunocompromiși, neutropenici, dar sunt rare la pacienții imunocompetenți (48-53).

HAP și VAP de origine *virală* sunt rare la pacienții imunocompetenți. *Influenza, parainfluenza, adenovirus* și *virusul sincițial respirator* sunt agenții infecțioși a peste 70% dintre infecțiile pulmonare nosocomiale (7,54-56).

Concluzii. Recomandările ghidurilor ATS/IDSA

- Majoritatea pacienților cu HAP, VAP sau HCAP au risc crescut de colonizare sau infecție cu germeni multirezistenți (GMR). (Nivel II)

- Incidența HAP este de 5-15 cazuri/1000 internari; incidența VAP este de 6-20 de ori mai crescută la pacienții cu ventilație mecanică. (Nivel II)

- HAP și VAP sunt infecții frecvente asociate cu o rată a mortalității mai mare decât a celorlalte infecții nosocomiale. (Nivel II)

- Pacienții cu HAP sau VAP cu debut tardiv au frecvent infecții cu germeni multirezistenți și o mortalitate mai crescută decât a celor cu debut precoce. Pacienții cu debut precoce, dar cu istoric recent de antibioterapie sau spitalizare au risc crescut de infecție cu GMR. (Nivel II)

- Prezența GMR este asociată cu creșterea mortalității la pacienții cu HAP sau VAP (Nivel II)

- HAP, VAP și HCAP sunt cel mai frecvent cauzate de bacili aerobi gram-negativi (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) sau coci gram-pozitiv (*S. aureus*, cel mai frecvent metilino-rezistent). Incidența germeilor anaerobi este redusă. (Nivel II)

PATOGENIE

Punctele esențiale în patogenia pneumoniei nosocomiale:

- Sursele patogene pentru HAP includ: îngrijirile medicale, mediul înconjurător (apa,

aerul, echipamentul) și în mod obișnuit transferul microorganismelor între pacient și personal sau alți pacienți. (Nivel II)

- Un număr de factori de colonizare legați de gazdă și tratament, cum ar fi chirurgia de urgență, expunerea la antibiotice, alte medicamente și expunerea la procedee și aparatură respiratorie invazivă, sunt importante în patogeneza HAP și VAP. (Nivel II).

- Aspirația germeilor patogeni ai orofaringelui sau scurgerea secrețiilor conținând bacterii în jurul sondei de intubație, sunt căi primare de pătrundere a bacteriilor în tractul pulmonar inferior. (Nivel II).

- Inhalarea sau inocularea directă a germeilor în căile aeriene inferioare, diseminarea hematologică de la catetere intravenoase și transferul bacterian din lumenul tractului gastro-intestinal, sunt mecanisme patogene neobișnuite. (Nivel II).

- Biofilmul infectat în sonda endotraheală urmat de embolizare în căile aeriene inferioare poate fi important în patogeneza VAP. (Nivel III).

- Stomacul și sinusurile pot fi potențiale rezervoare pentru germeni patogeni care contribuie la colonizarea orofaringelui, dar contribuția acestora e controversată (Nivel II).

PROFILAXIA PN

Factorii de risc pot fi clasificați în modificabili și nemodificabili. Deasemenea, factorii de risc pot fi dependenți de pacient (vârsta, antecedente de boli pulmonare, insuficiențe de organ multiple etc.) sau de tratament (intubație, alimentație enterală). Este evident că factorii de risc modificabili sunt principala țintă a ghidurilor de profilaxie.

Măsuri generale de profilaxie:

- Măsuri de control a infecțiilor: instruirea personalului, dezinfecția mâinilor, izolarea germeilor multirezistenți (Nivel II).

- Supravegherea infecțiilor din secțiile de ATI pentru a identifica și cuantifica apariția germeilor multirezistenți, stabilirea protocolurilor locale de terapie antimicrobiană la pacienții suspecți cu HAP sau alte infecții nosocomiale (Nivel II).

Intubarea și ventilația mecanică

- Intubarea și reintubarea trebuie evitate, dacă este posibil, deoarece cresc riscul VAP (Nivel I).
- Intubarea orotraheală și sondele orogastrice sunt de preferat intubării nazotraheale și sondelor nazogastrice, pentru a preveni sinuzitele nozocomiale, reducând riscul de VAP (Nivel II).
- Aspirația continuă (dacă este posibilă) a regiunii subglotice poate reduce riscul de VAP precoce (Nivel I).
- Prin aplicarea unor protocoale clare se pot îmbunătăți sedarea cât și oprirea graduală a ventilației mecanice, se poate reduce durata de intubație și cea de ventilație mecanică reducând riscul de instalare a VAP (Nivel II).

Aspirație, poziția corpului, alimentația enterală

- Pacientul trebuie așezat în semidecubit (30-45 grade) pentru a preveni aspirația, în special în cazul alimentației enterale (Nivel I).
- Nutriția enterală este preferată nutriției parenterale, pentru a preveni complicațiile de cateter venos central și atrofia cililor mucoasei intestinale (Nivel I).

Modularea colonizării: antiseptice orale și antibiotice

- Profilaxia de rutină a HAP cu antibiotice orale (decontaminarea digestivă selectivă) asociată sau nu cu antibiotice sistemice reduce incidența VAP; poate contribui la controlul izbucnirilor epidemice cu GMR (Nivel I), dar nu este recomandată de rutină, mai ales în colonizările cu GMR (Nivel II).
- Antibioprofilaxia de rutină pentru 24 de ore asociată intubației traheale de urgență s-a dovedit utilă, într-un studiu, în scăderea incidenței HAP la pacienții cu traumatisme craniene închise dar utilizarea

de rutină nu este recomandată până la acumularea de noi date (Nivel I).

- Modularea colonizării orofaringiene prin utilizarea orală de clorhexidină s-a dovedit utilă în profilaxia HAP la anumite subgrupuri de pacienți (ca de exemplu cei cu by-pass aorto-coronarian), dar nu este recomandată de rutină până la acumularea de noi date (Nivel I).

Profilaxia hemoragiei de stress, transfuzia de sange, controlul glicemiei

- În cazul în care profilaxia hemoragiei digestive de stress este considerată necesară, sucralfatul sau antagoniștii H2 sunt acceptabile (Nivel I).
- Politica transfuzională se recomandă a fi restrictivă la pacienții cu HAP; când transfuzia se impune, la anumite subgrupuri, sunt recomandate produsele deleucocizate (Nivel I).
- Menținerea glicemiei între 80-110 mg/dl prin utilizarea intensivă a insulinei este recomandată și poate contribui la scăderea incidenței infecțiilor nosocomiale sanguine, scăderea duratei de ventilație mecanică, duratei de staționare în terapie intensivă, morbidității și mortalității (Nivel I).

DIAGNOSTICUL PN

Diagnosticul paraclinic are 2 roluri majore: confirmarea unei suspiciuni clinice de pneumonie apărute în urma semnelor și simptomelor manifeste și determinarea agentului patogen dacă pneumonia este prezentă. HAP este suspectată dacă pacientul are radiografic un infiltrat nou sau progresiv, însoțit de semne clinice sugestive pentru un proces infecțios: instalarea recentă a febrei, spută purulentă, leucocitoză, reducerea oxigenării.

Anamneza amănunțită, corectă și examenul clinic pot sugera severitatea HAP, exclude alte surse de infecție, și pot orienta către tipul de germen implicat (Nivel II).

Radiografia toracică postero-anterioară și laterală (dacă este posibil) este de preferat. Radiografiile portabile au acurătate limitată. Radiografia poate sugera severitatea pneumoniei (multilobară sau nu) și prezența complicațiilor (Nivel II).

Culturi de la nivelul tractului respirator inferior trebuie obținute (aspirat endotraheal, lavaj bronhoalveolar) de la toți pacienții cu suspiciune de HAP, înainte de începerea antibioticoterapiei sau modificarea acesteia (Nivel II).

O cultură sterilă din secrețiile respiratorii, în absența antibioticoterapiei în ultimele 72 ore, exclude prezența unei pneumonii bacteriene, dar posibilitatea unei infecții virale sau cu *Legionella* rămâne (Nivel II). Dacă pacienții au semne clinice de infecție, trebuie suspectată o localizare extrapulmonară (Nivel II).

Strategii de Diagnostic

Abordarea clinică a diagnosticului

Prezența pneumoniei este definită de:

- Infiltrat pulmonar nou, PLUS
- Dovada originii infecțioase a infiltratului.

Prezența radiologică a unui infiltrat nou sau progresiv împreună cu 2 dintre cele 3 semne clinice (febra >38°C, leucocitoză sau leucopenie, secreții purulente) reprezintă un argument suficient pentru a începe terapia empirică cu antibiotice (62).

Scorul clinic de infecție pulmonară (SCIP) (tabel 2) combină date clinice, radiologice, fiziologice (oxigenarea) și microbiologice, dovădindu-se util în creșterea specificității diagnosticului pneumoniilor.

Scorurile peste 6 se corelează cu rezultatul culturilor și sugerează pneumonia. SCIP s-a dovedit un instrument util în urmărirea evoluției pneumoniilor și în scurtarea / întreruperea antibioticoterapiei inutile.

Abordarea clinică susține inițierea promptă a terapiei antibiotice empirice pentru toți pacienții cu HAP. Argumentul major îl constituie rezultatele consistente a numeroase studii care demonstrează că întârzierea inițierii unei terapii antibiotice adecvate la pacienții cu HAP crește semnificativ mortalitatea (25,61,66). Selecția

Scorul clinic de infecție pulmonară – SCIP

Temperatura (°C) <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 36,5$ și $< 38,4$ = 0 puncte • $\geq 38,5$ și $< 38,9$ = 1 punct • ≥ 39 sau < 36 = 2 puncte
Leucocite (/mm ³) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 4000 și < 11.000 = 0 puncte • < 4000 sau > 11.000 = 1 punct • $\geq 50\%$ sub formă de bandă = 1 punct
Secreții traheale <ul style="list-style-type: none"> • Absente = 0 puncte • Prezente, nepurulente = 1 punct • Prezente purulente = 2 puncte
Oxigenare (PaO ₂ /FiO ₂) <ul style="list-style-type: none"> • > 240 sau ARDS = 0 puncte • < 240 și fără ARDS = 2 puncte
Radiografie pulmonară <ul style="list-style-type: none"> • Fără infiltrate = 0 puncte • Infiltrate difuz = 1 punct • Infiltrat localizat = 2 puncte
Progresia radiografiei pulmonare <ul style="list-style-type: none"> • Fără progresie = 0 puncte • Progresie (după excludere ARDS și edem pulmonar) = 2 puncte
Colorație Gram cu germeni = +1 punct

antibioticelor de primă linie se bazează pe factorii de risc pentru patogenii specifici, adaptate la rezistența și harta bacteriologică locală (dacă acestea sunt cunoscute). Terapia va fi modificată pe baza răspunsului clinic în ziua 2 sau 3 și pe baza rezultatelor de microbiologie.

Aspectul negativ al abordării clinice este reprezentat de faptul că aceasta conduce la o folosire mai frecventă a antibioticelor decât atunci când decizia terapeutică este luată pe baza rezultatelor microbiologice (65). Diagnosticul diferențial incorect cu alte procese noninfecțioase (insuficiența cardiacă, atelectazii, tromboembolism pulmonar, hemoragie pulmonară etc.) este un alt aspect negativ al abordării clinice.

Abordarea bacteriologică a diagnosticului presupune analiza cantitativă a culturilor din secreții recoltate la nivelul tractului respirator inferior (aspirat endotraheal, lavaj bronhoalveolar). Pentru diagnosticul VAP și determinarea agentului implicat este necesară creșterea

în cultură peste concentrația limită. Sub această valoare, este considerată colonizare. Abordarea bacteriologică este folosită pentru a ghida decizia de inițiere a terapiei antibiotice, pentru identificarea agentului patogen, pentru alegerea antibioticului potrivit și pentru decizia de întrerupere a terapiei. Principalul inconvenient îl constituie posibilitatea de a obține culturi fals negative, limitând sau ignorând tratamentul antibiotic pentru acei pacienți (69-71). Cea mai frecventă cauză în obținerea culturilor negative este folosirea antibioticelor în ultimele 24-72 ore (63,68). Al doilea inconvenient major (în special în cazul pacienților severi) îl constituie durata de obținere a rezultatului microbiologic.

Recomandări:

- Colorația Gram din aspiratul traheal este utilă în ghidarea terapiei antibiotice și crește valoarea diagnostică a scorului SCIP (Nivel II).

- Un aspirat traheal negativ (absența bacteriilor și a celulelor inflamatorii) la un pacient fără o modificare recentă (72 ore) a schemei antibiotice, are o valoare predictivă negativă ridicată (94%) pentru VAP, alte surse de febră trebuind căutate (Nivel II).

- Prezența radiologică a unui infiltrat nou sau progresiv plus minim 2 dintre cele 3 semne clinice (febra > 38°C, leucocitoză sau leucopenie, secreții purulente) reprezintă un argument suficient pentru a începe terapia antibiotică empirică (Nivel II).

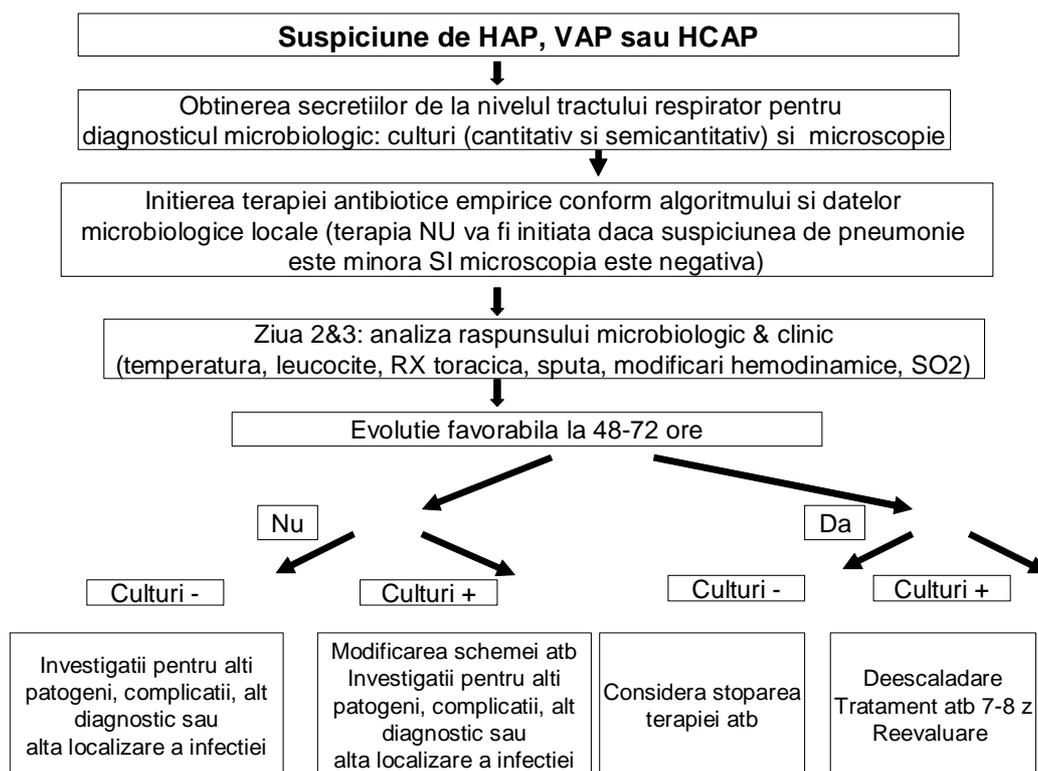
- În cazul suspiciunii de VAP este necesară recoltarea secrețiilor de la nivelul TRI și excluderea unei infecții extrapulmonare înaintea introducerii antibioticelor (Nivel II).

- Dacă există o suspiciune crescută de pneumonie la pacienții severi sau dacă sunt semne de sepsis, inițierea promptă a terapiei este necesară, independent de rezultatul microbiologic (Nivel II).

- Amânarea inițierii terapiei antibiotice poate crește mortalitatea prin VAP și de aceea terapia nu trebuie amânată până la obținerea diagnosticului microbiologic la pacienții clinic instabili (Nivel II).

- Dacă este folosită o abordare clinică a inițierii tratamentului, reevaluarea deciziei de folosire a antibioticelor trebuie analizată în ziua 3 pe baza rezultatelor microbiologice și a evoluției clinice (Nivel II).

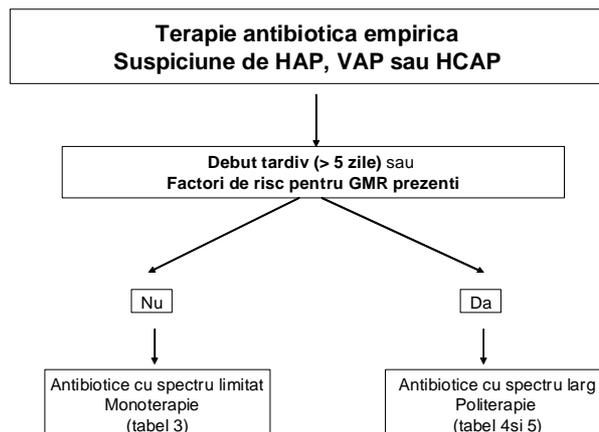
MANAGEMENTUL PNEUMONIILOR NOSOCOMIALE



TRATAMENTUL ANTIBIOTIC AL PNEUMONIEI NOSOCOMIALE

Alegerea antibioticului pentru fiecare pacient trebuie făcută pe baza prezenței/absenței factorilor de risc pentru germeii multirezistenți și a debutului precoce sau tardiv (vezi figura 2, tabelele 3 și 4). Tabelul 5 prezintă posologia antibioticelor recomandate de ghiduri. Terapia empirică folosind antibiotice cu spectru larg trebuie urmată de decizia dezescaladării (pe baza evoluției clinice și a rezultatelor microbiologice) pentru a limita dezvoltarea rezistenței.

Figura 2. Algoritm pentru inițierea antibioterapiei empirice în HAP, VAP și HCAP



Tabel 3.

Terapia antibiotică inițială pentru HAP sau VAP la pacienți fără factori de risc cunoscuți pentru GMR, debut precoce, indiferent de gradul de severitate

Germeni Potențiali	Antibiotic recomandat
<i>Streptococcus Pneumonie</i> <i>Haemophilus influenzae</i> MSSA Bacili gram-negativ sensibili <i>E.coli</i> <i>K. pneumonie</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Serratia</i>	Ceftriaxona sau Levofloxacina, moxifloxacina sau ciprofloxacina sau Ampicilina/sulbactam sau Ertapenem

Tabel 4.

Terapia antibiotică inițială pentru HAP, VAP sau HCAP la pacienți cu debut tardiv sau factori de risc pentru GMR, indiferent de gradul de severitate

Germeni potențiali	Schema terapeutică recomandată
<i>Streptococcus Pneumonie</i> <i>Haemophilus influenzae</i> MSSA	Cefalosporine antipseudomonas (cefepime, ceftazidime) sau Carbapenemi antipseudomonas (imipenem, meropenem) sau β-lactamina/inhibitor β-lactamaze (piperacilin-tazobactam)
Bacili gram-negativ sensibili <i>E. coli</i> <i>K. pneumonie</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Serratia</i>	PLUS Fluoroquinolone antipseudomonas (ciprofloxacina sau levofloxacina) sau Aminoglicozide (amikacina, gentamicina)
Germeni multirezistenți <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Klebsiella pn. (ESBL +)</i> <i>Acinetobacter spp</i> MRSA <i>Legionella pneumophilla</i>	PLUS Linezolid sau vancomicina

Tabelul 5.

Doza inițială intravenoasă pentru adult în terapia empirică a HAP, inclusiv VAP și HCAP cu debut tardiv sau cu factori de risc pentru germeni multirezistenți

Antibiotic	Doza*
Cefalosporine antipseudomonas <ul style="list-style-type: none"> • Cefepime • Ceftazidime 	1–2g / 8-12h 2g / 8 h
Carbapeneme <ul style="list-style-type: none"> • Imipenem • Meropenem 	500mg / 6 h sau 1g / 8 h 1g / 8 h
β Lactamine/inhibitori de β lactamaza <ul style="list-style-type: none"> • Piperacilin–tazobactam 	4.5g / 6 h
Aminoglicozide <ul style="list-style-type: none"> • Gentamicina • Tobramicina • Amikacina 	7 mg / kg / zi 7 mg / kg / zi 20 mg / kg / zi
Quinolone antipseudomonas <ul style="list-style-type: none"> • Levofloxacin • Ciprofloxacin • Vancomicina • Linezolid 	750 mg / zi 400 mg / 8 h 15 mg / kg / 12 h 600mg / 12h

* dozele sunt pentru pacienți cu funcție renală și hepatică normală

Terapia antibiotică inițială

Elementul cheie pentru inițierea terapiei empirice îl constituie prezența factorilor de risc pentru GMR. S-a observat o relație dependentă între creșterea riscului de mortalitate și amânarea terapiei (25,60,61,73,74). De asemenea, terapia inițială inadecvată este asociată cu creșterea mortalității, a duratei de spitalizare și a costurilor la pacienții cu VAP (75,76).

Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* și *MRSA* (25,60,66,72-74,77), de aceea pacienții cu risc de infecții având germeni amintiți trebuie să primească o combinație de antibiotice care să acopere întregul spectru menționat pentru a minimiza posibilitatea administrării unei terapii inadecvate. Alegerea antibioticelor trebuie să țină cont de pattern-urile locale de susceptibilitate antimicrobiană și de terapia anterioară a pacientului (în ultimele 2 săptămâni), pentru a nu repeta aceeași clasă de antibiotice.

Datele din literatură identifică trei variabile cu grad predictiv crescut pentru o etiologie

multirezistentă: durata ventilației mecanice (>7 zile), folosirea antibioticelor în antecedente și folosirea antibioticelor cu spectru larg (cefalosporine de generația a 3-a, fluoroquinolone și/sau carbapenemi) (16).

Dacă un pacient dezvoltă HAP în timpul sau la scurt timp după un tratament cu antibiotice pentru o infecție oarecare, terapia empirică ar trebui să implice un agent dintr-o altă clasă terapeutică. Expunerea recentă la o clasă de antibiotice poate dezvolta rezistență la o serie de antibiotice, cel mai frecvent din aceeași clasă, dar și din alte clase (78).

Recomandări:

- Terapia inadecvată este un factor de risc major care crește mortalitatea și durata spitalizării la pacienții cu HAP, iar existența unui GMR este cauza cea mai frecventă de terapie inadecvată (Nivel II).
- În stabilirea terapiei empirice pentru pacienți care au primit recent antibiotice este preferabilă folosirea unui agent dintr-o clasă diferită pentru a evita rezistența (Nivel III).

- Inițierea terapiei antibiotice trebuie să fie promptă, deoarece întârzierea este corelată cu creșterea mortalității (Nivel II).
- Pacienții cu HCAP trebuie tratați ca pentru o pneumonie cu GMR, indiferent de momentul debutului pe perioada spitalizării (Nivel II).
- Pentru o terapie inițială adecvată, este importantă existența protocoalelor de selecție a antibioticelor pe baza tabelelor 2-4, adaptate patern-urilor locale de rezistență (Nivel II).

Selecția antibioticului și a dozelor adecvate

Rezultate optime la pacienții cu HAP se obțin prin alegerea terapiei adecvate, nu numai din punct de vedere al spectrului bacteriologic, dar și din punct de vedere al alegerii dozelor și căii de administrare potrivite, pentru a asigura penetrabilitatea la locul infecției. Este utilă folosirea dozajului dovedit eficient în trialuri clinice.

Elementele de farmacocinetică și farmacodinamică trebuie luate în considerare la alegerea dozei. Unele antibiotice au o penetrabilitate crescută și ating concentrații superioare la nivelul plămânului. De exemplu, majoritatea β -lactaminelor ating concentrații la nivelul plămânului mai mici de 50% din concentrația serică, în timp ce fluoroquinolonele și linezolidul egalează sau depășesc concentrația serică (2,79).

Mecanismul de acțiune poate de asemenea influența eficacitatea antibioticelor. Unele sunt bactericide, altele bacteriostatice. Aminoglicozidele și quinolonele sunt bactericide dependente de concentrație, în timp ce vancomicina și β -lactaminele sunt bactericide dependente de timp.

Efectul postantibiotic (PAE=capacitatea antibioticului de a inhiba creșterea bacteriană după scăderea concentrației antibioticului sub CMI). Asupra bacililor gram-negativ, efect postantibiotic prelungit îl au aminoglicozidele și fluoroquinolonele, în timp ce β -lactaminele au PAE redus. Excepție fac carbapenemii (imipenem, meropenem) care au PAE semnificativ asupra unor germeni gram-negativ incluzând *Pseudomonas aeruginosa* (2,80).

Pacienții cu HAP și VAP ar trebui să primească inițial terapie iv, conversia terapiei orale fiind indicată când rezultatele sunt favorabile. Quinolonele și linezolid au forme de administrare orală cu biodisponibilitate similară administrării iv, fiind recomandată continuarea cu terapie orală în cazul pacienților cu răspuns clinic favorabil și funcționalitate normală a tractului gastro-intestinal.

Durata terapiei

Eforturile de a reduce durata terapiei în VAP sunt justificate și documentate de numeroase trialuri clinice. Date din literatură demonstrează că, în cazul pneumoniei asociate ventilației mecanice, eradicarea din aspiratul traheal este rapidă în cazul *H. influenzae* și *S. pneumoniae*, și mult mai dificilă pentru *Enterobacteriaceae*, *S. aureus* și *P. aeruginosa*, chiar dacă sensibilitatea in vitro a fost dovedită (64).

Majoritatea rezultatelor arată o evoluție clinică favorabilă semnificativă în primele 6 zile la pacienții cu VAP care au primit terapie antibiotică adecvată. Prolungirea duratei de tratament poate conduce la colonizări cu germeni rezistenți.

Recomandări pentru optimizarea terapiei antibiotice:

- Terapia empirică a pacienților cu HAP sau VAP recomandă folosirea dozelor optime demonstrate pentru a obține eficiență maximă (Nivel I). Terapia inițială trebuie administrată iv, cu trecerea la administrare orală în cazul pacienților cu răspuns clinic favorabil și funcționalitate normală a tractului intestinal. Quinolonele și linezolid sunt agenți cu biodisponibilitate crescută recomandați pentru astfel de situații (Nivel II).
- Administrarea antibioticelor sub forma aerosolilor nu a dovedit beneficii în tratamentul VAP (Nivel I). Totuși, la pacienții cu PN determinată de GMR cu evoluție nefavorabilă sub tratament sistemic, aerosolii cu antibiotice pot fi utili (Nivel III).
- Terapia combinată trebuie folosită în cazul suspiciunii de infecție cu GMR (Nivel II).

- Dacă este utilizată o terapie combinată incluzând aminoglicozide, acestea pot fi stopate după 5-7 zile în caz de evoluție favorabilă (Nivel III).
- Monoterapia poate fi folosită la pacienții cu HAP sau VAP severe doar în cazul absenței GMR (Nivel I). Pacienții din acest grup trebuie să primească regimul empiric inițial până în momentul în care rezultatele microbiologice sunt disponibile și confirmă posibilitatea folosirii unui singur antibiotic (Nivel II).
- Dacă pacientul a primit un tratament inițial adecvat, trebuie scurtată durata de tratament de la “tradiționalul” 14-21 zile la 7 zile în cazul evoluției clinice favorabile și a rezoluției semnelor de infecție, cu excepția infecțiilor cu *Pseudomonas aeruginosa* (Nivel I).
- Dacă pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* este documentată, terapia combinată este recomandată. Principala justificare este capacitatea crescută a germenului de dezvoltare a rezistenței în cazul monoterapiei (Nivel II).
- Dacă *Acinetobacter* este identificat, carbapenemii, sulbactam sau colistin au activitatea cea mai crescută (Nivel II).
- Pentru *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL, carbapenemii sunt recomandați iar cefalosporinele de generația a 3-a trebuie evitate (Nivel II).
- Linezolid poate fi preferat în cazul pacienților cu VAP, în special în cazul insuficienței renale sau asocierii terapiei combinate cu agenți nefrotoci (Nivel II).

Răspunsul la terapie

Modificarea terapiei empirice inițiale

Terapia empirică inițială poate fi modificată în momentul diagnosticului microbiologic fie în sensul deescaladării fie în sensul înlocuirii antibioticelor inițiale în cazul depistării unor germeni rezistenți sau apariției unor germeni noi la non-responderi.

Cuantificarea răspunsului la terapie

Evoluția HAP poate fi urmărită clinic sau microbiologic.

Evoluția clinică favorabilă ar trebui observată la 48-72 ore de terapie antibiotică adecvată, în acest interval combinația de antibiotice nu ar trebui schimbată decât dacă se observă o deteriorare progresivă a stării pacientului (67,81).

Microbiologic, folosind culturi seriate, poate fi observată eradicarea bacteriană, suprainfecția (când apare un agent etiologic nou), infecția recurentă (eradicare, urmată de reinfecție cu germele inițial) sau persistență.

Radiografia toracică are valoare limitată în definirea evoluției favorabile a pacienților cu pneumonii severe. Modificările radiologice favorabile apar de obicei după modificările parametrilor clinici, în special din cauza unor patologii asociate (BPOC etc.) (67). Evoluțiile negative (progresia spre afectare multilobară, creșterea cu peste 50% a infiltratului pulmonar în ultimele 48 ore, apariția cavitațiilor etc.) sunt sugestive (2).

Cauze ale răspunsului nefavorabil la terapie

Au fost descrise câteva categorii de cauze care pot duce la deteriorarea rapidă sau eșecul terapeutic:

- diagnostic greșit în cazul atelectaziilor, insuficienței cardiace, infarct pulmonar, traumatism pulmonar, pneumonii de aspirație;
- factori dependenți de pacient și patologii asociate: ventilație mecanică prelungită, insuficiență respiratorie, vârsta >60 ani, infiltrate bilaterale, antibiotice în antecedente, boală pulmonară cronică;
- factori dependenți de germenii implicați: dezvoltarea rezistenței, etiologie fungică, virală, micobacteriană, terapie inițială inadecvată;
- complicații apărute în timpul tratamentului: febra simultană din alte cauze (sinuzite, infecții de cateter, infecții de tract urinar, abcese pulmonare) (59,82).

Evaluarea non-responderilor la terapie

Pentru pacienții care nu răspund la terapia inițială, este necesară o reevaluare rapidă, începând cu diagnosticul diferențial și repetarea examenului microbiologic. Dacă rezultatele acestuia indică un germene rezistent sau impli-

care a unui germen nou, terapia antibiotică trebuie modificată corespunzător. Dacă examenul microbiologic nu aduce date noi, trebuie considerată posibilitatea existenței unui proces neinfecțios sau a complicațiilor.

Proceduri imagistice specializate pot fi utile. Radiografia toracică în decubit lateral sau tomografia computerizată pot evidenția lichid pleural, pot diferenția adenopatii, tumori pulmonare etc. Examinarea abdominală în cazul pacienților cu ARDS, a sinusurilor în cazul sondelor nasotraheale sau nasogastrice poate fi utilă.

CONCLUZII

Pneumoniile nosocomiale reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate în general și în secțiile de terapie intensivă în special, mortalitatea atribuibilă ridicându-se la 33-50%. Prezența germeilor multirezistenți, favorizată de anumiți factori de risc, este esențială în determinarea severității bolii, prognosticului și atitudinii terapeutice. Aplicarea măsurilor de profilaxie confirmate de evidențe este de natură să reducă incidența pneumoniilor nosocomiale. Un element esențial în managementul pneumoniilor nosocomiale îl reprezintă inițierea precoce a unui tratament antibiotic corect, bazat pe criteriile de diagnostic clare. Ghidurile de management prezentate aici sunt instrumente utile, adaptarea lor la specificul epidemiologic/bacteriologic local fiind recomandată.

BIBLIOGRAFIE

1. SĂNDESC D. *Managementul pneumoniilor nosocomiale și comunitare severe- ghiduri și protocoale*. În: Ghiduri și Protocoale în Anestezie și Terapie Intensiva, Sandesc D, Bedreag O, Editura Cosmopolitan Art, Timisoara 2004; p.5-14.

2. AMERICAN THORACIC SOCIETY. *Hospital Acquired Pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 153:1711-25.

3. HUSMAYR RD. *Statement of the 4-th international Consensus Conference in Critical Care ICV- Acquired pneumonia – Chicago, Illinois, May 2002*. Intensive Care Med 2002; 28:1521-36.

4. AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS. *Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and healthcare associated pneumonia. The official statement of the American Society and the Infectious Diseases Society of America*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005; 171:388-416.

5. NIEDERMAN, MS: *Guidelines for the management of respiratory infection: why do we need them, how should they be developed, and can they be useful?* Curr Opin Pulm Med 1966; 2:161-5.

6. CRAVEN, D.E.; KUNCHES, L.M.; KILINSKY, V.; et al: *Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation*. Am Rev Respir Dis 1986;133:792-6.

7. TRABLAN, O.C.; ANDERSON, L.I.; BESSER HAJJEH, R.: *Healthcare infection control practices advisory committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care - associated pneumonia, 2003: Recommendation of the CDC and the healthcare infection control practices advisory committee*. MMWR Recomm Rep 2004; 53(RR_3):1-36.

8. HUTT, E.; KRAMER, A.M.: *Evidence-based guidelines for management of nursing home- acquired pneumonia*. J Fam Pract 2002;51:709-16.

9. CHARSTE, J.; FAGON, J.Y.: *Ventilator associated pneumonia*. Am J Resp Crit Care Med 2002;165:867-903.

10. FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; HANCE, A.J.; et al: *Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay*. Am J Me 1993; 94:281-88.

11. RELLO, J.; OLLENDORF, D.A.; OSTER, G.; et al: *Epidemiology and outcomes of ventilator associated pneumonia in a large US database*. Chest 2002; 122:2121.

12. CELIS, R.; TORRES, A; GATELL, J.M.; et al. *Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis*. Chest 1988; 93:318-24.

13. TORRES, A.; AZNAR, R.; GATELL, J.M.; et al. *Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis 1990; 142:523-8.

14. RICHARDS, M.J.; EDWARDS, J.R.; CULVER, D.H.; et al: *Nosocomial infections in medical ICUs in the United States: National Nosocomial Infections Surveillance System*. Crit Care Med 1999; 27:887-92.

15. COOK, D.J.; WALTER, S.D.; COOK, R.J.; et al: *Incidence of risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients*. Ann Med 1998; 129:440.

16. TROUILLET, J.L.; CHASTRE, J; VUAGNAT, A; et al: *Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:531-9.

17. CRAVEN, D.E.; STEGER, K.A.: *Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease*. Chest 1995; 108:1S-16S.

18. DORE, P.; ROBERT, R.; GROLILIER, G.; et al. *Incidence of anaerobes in ventilator associated pneumonia with use of a protected specimen brush*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153:1292-8.
19. YU, V.L.; KROBOTH, F.J.; SHONNARD, J.; et al: *Legionnaires' disease: new clinical perspective from a prospective pneumonia study*. Am J Med 1982;73:357-61.
20. EL SOLH, A.A.; SIKKA, P.; RAMADAN, F.; et al. *Etiology of severe pneumonia in the very elderly*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:645-51.
21. EL SOLH, A.A.; AQUILINA, A.T.; DHILLON, R.S.; et al: *Impact of invasive strategy on management of on antimicrobial treatment failure in institutionalized older people with severe pneumonia*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1038-43.
22. LIM, W.S.; MACFARLANE, J.T.: *A prospective comparison of nursing home acquired pneumonia with community acquired pneumonia*. Eur Respir J 2001; 18:362-8.
23. FRIDKIN, S.K.: *Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units*. Crit Care Med 2001;29:N64-N68.
24. TORRES, A.; PUIG DE LA BELLACASA, J.; XAUBET, A.; et al: *Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia*. Am Rev Respir Dis 1989; 140:306-10.
25. LUNA, C.M.; VUJACICH, P.; NIEDERMAN, M.S.; et al: *Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia*. Chest 1997; 111:676-85.
26. MARKOWICZ, P.; WOLFF, M.; DJEDAINI, K.; et al. ARDS STUDY GROUP. *Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis and risk factors*. Am J Resp Crit Care Med 2000;161:1942-48.
27. JOHANSON, W.G., JR.; PIERCE, A.K.; SANFORD, J.P.; et al. *Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract*. Ann Intern Med 1972; 77:701-6.
28. GAYNES, R. *Health-care associated bloodstream infections: a change in thinking*. Ann Intern Med 2002; 137:850-1.
29. VAN ELDER, J: *Multicenter surveillance of Pseudomonas aeruginosa susceptibility patterns in nosocomial infections*. J Antimicrob Chemother 2003; 51:347-52.
30. LANDMAN, D.; QUALE, J.M.; MAYORGA, D.; et al: *Citywide clonal outbreak due to a multiresistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned*. Arch Intern Med 2002; 162:151-2.
31. DUBOIS, V.; ARPIN, C.; MELON, M.; et al. *Nosocomial outbreak due to a multiresistant strain of Pseudomonas aeruginosa P12: efficacy of cefepime-amikacin therapy and analysis of beta-lactam resistance*. J Clin Microbiol 2001; 39:2072-8.
32. LIVERMORE, D.M.: *Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare?* Clin Infect Dis 2002; 34:634-40.
33. NORDMANN, P.; POIREL, L.: *Emerging carbapenemases in gram-negative aerobes*. Clin Microbiol Infect 2002; 8:321-31.
34. BRADFORD, P.A.: *Extended-spectrum beta-lactamases in the 21st century: characterization, epidemiology and detection of this important resistance threat*. Clin Microbiol Rev 2001; 14:933-51.
35. PHILIPPON, A.; ARLET, G.; JACOBY, G.A.: *Plasmid-determined AmpC-type beta-lactamases*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1-11.
36. AHMAD, M.; URBAN, C.; MARIANO, N.; et al. *Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant Klebsiella pneumoniae*. Clin Infect Dis 1999; 29:352-55.
37. GALES, A.C.; JONES, R.N.; FORWARD, K.R.; et al. *Emerging importance of multidrug-resistant Acinetobacter species and Stenotrophomonas maltophilia as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features and trends in SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999)*. Clin Infect Dis 2001; 32:S104-S113.
38. WOOD, G.C.; HANES, S.D.; CROCE, M.A.; et al. *Comparison of ampicillin-sulbactam and imipenem-cilastatin for the treatment of Acinetobacter ventilator-associated pneumonia*. Clin Infect Dis 2002; 34:1425-30.
39. LENCASTRE, H.; DE JONGE, B.L.; MATTHEWS, P.R.; et al.: *Molecular aspects of methicillin resistance in Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother 1994; 33:7-24.
40. MA, X.X.; ITO, T.; TIENSASITORN, C., et al. *Novel type of staphylococcal cassette chromosome mec identified in community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus resistat strains*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46: 1147-52.
41. FRIDKIN, S.K.; HAGEMAN, J.; McDOUGAL, L.K.; et al: *Epidemiological and microbiological characterization of infections caused by Staphylococcus aureus with reduced susceptibility to vancomycin, United States, 1997-2001*. Clin Infect Dis 2003; 36:429-39.
42. CHANG, S.; EVERT, D.M.; HAGEMAN, J.C.; et al.: *Vancomycin resistant Staphylococcus aureus investigate team. Infection with vancomycin-resistant Staphylococcus aureus containing the vanA resistance gene*. N Engl J Med 2003; 348:1342-7.
43. LOW, D.E.: *Resistance issue and treatment implications: Pneumococcus, Staphylococcus aureus and gram negative rods*. Infect Dis Clin North Am 1998; 12:613-30.
44. STOUT, J. YU VL.; VICKERS, R.M.; et al: *Portable water supply as the hospital reservoir for Pittsburgh pneumonia agent*. Lancet 1982; 1:471-2.
45. VENEZIA, R.A.; AGRESTA, M.D.; HANLEY, E.M.; et al: *Nosocomial legionellosis*

associated with aspiration of nasogastric feedings diluted in tap water. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15:529-33.

46. ROIG, J.; CARRERES, A.; DOMINGO, C.: *Treatment of Legionnaires' disease: current recommendations*. *Drugs* 1993; 46:63-79.

47. EL, -EBIARY, M.; SARMIENTO, X.; TORRES, A. et al: *Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1467-72.

48. EL, EBIARY, M.; TORRES, A.; FABREGAS, N.; et al: *Significance of the isolation of Candida species from respiratory samples in critically ill, non- neutropenic patients*. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:583-90.

49. KRASINSKI, K.; HOLZMAN, R.S.; HANNA, B. et al: *Nosocomial fungal infection during hospital renovation*. *Infect Control* 1985; 6:278-82.

50. LENTINO, J.R.; ROSENKRANZ, M.A.; MICHAELS, J.A.; et al.: *Nosocomial aspergillosis: a retrospective review of airborne disease secondary to road construction and contaminated air conditioners*. *Am J Epidemiol* 1982; 116:430-7.

51. LOO, V.G.; BERTRAND, C.; DIZON, C.; et al.: *Control of construction-associated aspergillosis in an antiquated hematology unit*. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17:360-4.

52. SARUBBI, F.A., J.R.; KOPF, H.B.; WILSON, M.B.; et al.: *Increased recovery of Aspergillus flavus from respiratory specimens during hospital construction*. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:33-8.

53. GAGE, A.A.; DEAN, D.C.; SCHIMERT, G.; et al.; *Aspergillus infection after cardiac surgery*. *Arch surg* 1970; 101:384-7.

54. HALL, C.B.; DOUGLAS, R.G. J.R.; GEIMAN, J.M.; et al.: *Nosocomial respiratory syncytial virus infection*. *N Engl J Med* 1975; 293:1343-6.

55. GRAMAN, P.S.; HALL, C.B.: *Epidemiology and control of nosocomial viral infections*. *Infect Dis Clin North Am* 1989; 3:815-41.

56. HALL, C.B.; DOUGLAS, R.G. J.R.: *Nosocomial influenza infection as a cause of intercurrent fevers in infants*. *Pediatrics* 1975; 55:673-7.

57. PITTET, D.; HUGONNET, S.; SAUVAN, V.; et al.: *Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene*. *Infection Control Programme*. *Lancet* 2000; 356:1307-12.

58. KOLLEF, M.H.: *The prevention of ventilator-associated pneumonia*. *N Engl J Med* 1999; 340:627-34.

59. ROUBY, J.J.; LAURENT, P.; GOSNACH, M.; et al.: *Risk factors and clinical relevance of nosocomial maxillary sinusitis in the critically ill*. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:776-83.

60. KOLLEF, M.H.; SHERMAN, G.; WARD, S.; et al.: *Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients*. *Chest* 1999; 115:462-74.

61. IREGUI, M.; WARD, S.; SHERMAN, G.; et al.: *Clinical importance of delays in the initiation of*

appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.

62. FABREGAS, N.; EWING, S.; TORRES, A.; et al.: *Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate postmortem lung biopsies*. *Thorax* 1999; 54:867-73.

63. SOUWEINE, B.; VEBER, B.; BEDOS, J.P.; et al.: *Diagnostic accuracy of protected specimen brush and bronchoalveolar lavage in nosocomial pneumonia: impact of previous antimicrobial treatments*. *Crit Care Med* 1998; 26:236-44.

64. DENNESEN, P.J.; VAN DER VEN, A.J.; KESSELS, A.G.; et al.: *Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.

65. FAGON, J.Y.; CHASTRE, J.; WOLFF, M.; et al.: *Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial*. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-30.

66. ALVAREZ, -LERMA, F.: *ICU-acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit*. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.

67. LUNA, C.M.; BLANZACO, D.; NIEDERMAN, M.S.; et al.: *Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early predictor of outcome*. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.

68. BAKER, A.M.; BOWTON, D.L.; HAPONIK, E.F.: *Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures*. *Chest* 1995; 107:85-95.

69. NIEDERMAN, M.S.; TORRES, A.; SUMMER, W.: *Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia*. *Am Respir Crit Care Med* 1994; 150: 565-9.

70. MARQUETTE, C.H.; CHOPIN, M.C.; WALLET, F.; et al.: *Diagnostic test for pneumonia in ventilated patients: prospective evaluation of diagnostic accuracy using histology as a diagnostic gold standard*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1878-88.

71. WERMERT, D.; MARQUETTE, C.H.; COPIN, M.C.; et al.: *Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator-acquired pneumonia*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:139-47.

72. KOLLEF, M.H.: *Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients*. *Clin Infect Dis* 2000; 31:S131-S138.

73. IBRAHIM, E.H.; SHERMAN, G.; WARD, S.; et al.: *The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting*. *Chest* 2000; 118:146-55.

74. COSGROVE, S.E.; KAYE, K.S.; ELIOPOULOUS, G.M.; et al.: *Health and economic*

outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in Enterobacter species. Arch Intern Med 2002; 162:185-90.

75. GARNACHO,-MONTERO, J.; GARCIA,-GARMENDIA, J.L.; PEREZ-PAREDES, C.; et al.: *Impact of the outcome of adequate empirical antibiotherapy in patients admitted to the ICU for sepsis.* Crit Care Med 2003; 31:2742-51.

76. LEONE, M.; BURGOIN, A.; CAMBON, S.; et al. *Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome.* Crit Care Med 2003; 31:462-7.

77. KOLLEF, M.H.; WARD, S.: *The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia.* Chest 1998; 113:412-20.

78. TROUILLET, J.L.; VUAGNAT, A.; COMBES, A.; et al.: *Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated*

pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant versus piperacillin-susceptible organisms. Clin Infect Dis 2002; 34:1047-54.

79. CONTE, J.E. J.R.; GOLDEN, J.A.; KIPPS, J.; et al.: *Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:1475-80.

80. CRAIG, W.A.: *The pharmacology of meropenem, a new carbapenem antibiotic.* Clin Infect Dis 1997; 24:S266-S275.

81. LUNA, C.M.; NIEDERMAN, M.S.: *What is the natural history of nosocomial pneumonia.* Semin Respir Crit Care Med 2002; 23:471-9.

82. MEDURI, G.U.; MAULDIN, G.L.; LEEPER, K.V.J.; et al.: *Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia.* Chest 1994; 106:221-35.