

## CAPITOLUL 7

# PNEUMONIILE COMUNITARE

---

Pneumoniile sunt infecții acute ale parenchimului pulmonar alveolar și/sau interstițial produse de diverși agenți infecțioși.

Ele reprezintă o importantă problemă de sănătate publică din cauza incidenței crescute, mortalității încă ridicate, polimorfismului etiologic și a dificultăților terapeutice legate de creșterea procentului de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice.

Pneumoniile pot fi împărțite în funcție de modalitatea dobândirii infecției în pneumonii comunitare (PC) și pneumonii nosocomiale (PN). Această diferențiere subliniază nu atât originea aparentă a infecției (sursa) cât, mai ales diversitatea etiologică și problemele de evoluție și tratament pe care le ridică în mod curent cele nosocomiale.

*Pneumoniile comunitare* sunt cele dobândite în afara spitalului și cele care debutează în primele 48 de ore după momentul spitalizării. Ele survin la pacienți care nu au fost spitalizați cu 14 zile anterior debutului pneumoniei.

*Pneumoniile nosocomiale* sunt dobândite în timpul spitalizării pentru o altă boală și debutează la mai mult de 72 de ore după momentul internării. Ca frecvență, ele ocupă locul doi în cadrul infecțiilor nosocomiale (după infecțiile urinare) și antrenează încă o mortalitate ridicată.

Acest material face o actualizare a strategiilor de diagnostic și tratament în PC ale adultului imunocompetent, conform „*American Thoracic Society*”, „*British Thoracic Society*” și „*Société de Pneumologie de Langue Francaise*”.

## EPIDEMIOLOGIE

În SUA<sup>1</sup> se înregistrează anual 4 milioane de cazuri de PC, dintre care 600.000 (15%) sunt spitalizate, iar 75.000 decedează. Apar anual 12-15 cazuri de PC/1.000 adulți. Frecvența PC este mai mare în sezonul rece, aflându-se în strânsă legătură cu epidemiile de gripă și alte viroze respiratorii.

Incidența PC care necesită spitalizare este apreciată la 258 cazuri/100.000 locuitori, ea crescând la 962 cazuri/100.000 pentru grupele de vârstă peste 65 de ani.

Mortalitatea medie la pacienții cu PC nespitalizate este sub 1%, în timp ce la bolnavii spitalizați ea este estimată la 11% (5-20%). PC reprezintă a șasea cauză de deces în SUA, ocupând însă locul întâi în cadrul mortalității induse de boli infecțioase.

Costul global anual al îngrijirii PC în SUA este apreciat la 4,4 bilioane \$.

În Franța<sup>2,3,9</sup> incidența anuală a PC este apreciată la 5-12 cazuri/1.000 locuitori, ceea ce înseamnă 300.000-800.000 cazuri PC/an. Dintre acestea, în aproximativ 130.000 cazuri este implicat pneumococul, care rămâne încă principala țintă a antibioticoterapiei empirice. Se apreciază că unul din șase bolnavi cu PC necesită spitalizare. Mortalitatea este estimată la 6,5% pentru PC nespitalizate și 21% pentru PC spitalizate.

În țările industrializate din Europa, PC reprezintă a cincea cauză de deces, omorând 50-60 persoane/100.000 locuitori/an<sup>9</sup>.

## ETIOLOGIE

Etiologia PC variază mult în funcție de numeroși factori: autor, regiune geografică, sezon, vârstă, teren, statut imunitar, sensibilitatea și specificitatea testelor de diagnostic etiologic utilizate etc.

Majoritatea studiile efectuate asupra etiologiei se referă numai la PC spitalizate, care reprezintă 10% din totalul PC.

În pofida perfecționării continue a metodelor de diagnostic bacteriologic, virusologic și serologic, etiologia PC rămâne necunoscută în 30-60% din cazuri. Cauzele acestui fenomen sunt antibioticoterapia prealabilă, absența expectorației în 20-30% din cazuri și dificultățile în izolarea unor agenți infecțioși.

În tabelul 7.1. sunt prezentate comparativ date recente din literatura de specialitate referitoare la etiologia PC în SUA (după American Thoracic Society), Anglia (după British Thoracic Society) și Franța (după Societe de Pneumologie de Langue Francaise).

Etiologia probabilă a PC în funcție de vârstă și teren este prezentată schematic în tabelele 7.2., 7.3.a și 7.3.b<sup>6</sup>. Cunoașterea etiologiei reprezintă un criteriu important în alegerea antibioticoterapiei de primă intenție.

**Tabelul 7.2. Etiologia probabilă a pneumoniilor comunitare în funcție de vârsta pacientului<sup>6</sup>**

Vârsta	Etiologia probabilă
Copil < 6 ani	Suprainfecție bacteriană după gripă, rujeolă sau tuse convulsivă cu: - <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Staphylococcus aureus</i> - <i>Streptococcus pyogenes</i>
Copil >6 ani	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Adolescent și adult tânăr	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i>
Adult >40 ani	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vârstnici	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Bacili gram negativi

Tabelul 7.1. Etiologia pneumoniilor comunitare spitalizate în SUA, Anglia și Franța

Agentul etiologic	SUA (American Thoracic Society)	ANGLIA (British Thoracic Society)	FRANȚA (Société de Pneumologie de Langue Française)
<b>Bacterii</b>			
• <i>Streptococcus pneumoniae</i>	30-70%	60-75%	40%
• <i>Haemophilus influenzae</i>	3-10%	4-5%	17%
• <i>Staphylococcus aureus</i>	3-5%	1-5%	2%
• Bacili gram negativi	3-10%	Rar	2%
• <i>Moraxella catarrhalis</i> + streptococi grup A + <i>Neisseria meningitidis</i>	3-5% (fiecare 1-2%)	?	5%
<b>Agenti „atipici“</b>			
• <i>Legionella</i> sp	10-20%	?	?
• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	2-8%	2-5%	5%
• <i>Chlamydia pneumoniae</i>	15%	5-18%	10%
	5-10%	?	10%
<b>Virusuri</b>			
	10-15%	8-16%	15-20%
<b>Pneumonii de aspirație</b>			
	6-10%	?	?
<b>Etiologie neprecizată</b>			
	30-60%	20-40%	30-50%

**Tabelul 7.3.a. Etiologia probabilă a pneumoniilor comunitare în funcție de teren<sup>6</sup>**

<b>Teren</b>	<b>Etiologie probabilă</b>
Insuficiență respiratorie cronică, BPOC	<i>Streptococcus pneumoniae</i> Enterobacterii <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i>
Etilism cronic	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> Bacterii anaerobe
Mucoviscidoză	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (piocianic) <i>Staphylococcus aureus</i>
Pneumonii de aspirație	Asociere de bacili gram negativi și bacterii anaerobe
Infecție HIV	<i>Pneumocystis carinii</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (piocianic)

**Tabelul 7.3.b. Categoriile de pacienți cele mai expuse diverselor etiologii ale PC<sup>6</sup>**

<b>Etiologie probabilă</b>	<b>Teren</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Vârsta > 65 de ani, etilism, infecție HIV
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Adolescenți sau adulți tineri în colectivități
<i>Legionella</i>	Vârstnici, tabagism, etilism, patologii asociate, imunodeprimați, sursă de contaminare hidroaerică
Gripă	Epidemie de gripă
Pneumocystoză	Infecție HIV cunoscută, toxicomanie i.v., „sexualitate la risc”
Tuberculoză	Etilism, imunodepresie (HIV, corticoterapie), mediu social defavorizat, toxicomanie i.v.

Marea majoritate a studiilor efectuate în Europa plasează pneumococul pe primul loc în etiologia PC<sup>9</sup>. Agenții etiologici izolați în ordinea frecvenței sunt:

1. Pneumococ: 30,47%
2. Virusuri: 12,66%
3. *Mycoplasma pneumoniae*: 8,09%
4. *Legionella pneumophila*: 4,80%
5. *Haemophilus influenzae*: 4,57%
6. Bacili gram negativi: 2,95%
7. *Chlamydia pneumoniae*: 2,21%
8. *Coxiella Burnetti*: 1,81%
9. *Stafilococcus aureus*: 1,45%

Ordinea frecvenței agenților etiologici în cadrul PC severe care necesită spitalizare<sup>9</sup> este:

1. Pneumococ: 22,16%
2. Legionella: 10,50%
3. Virusuri: 6,81%
4. Bacili gram negativi: 5,75%
5. *Haemophilus influenzae*: 3,16%
6. *Staphylococcus aureus*: 2,75%
7. *Mycoplasma pneumoniae*: 2,50%
8. *Chlamydia pneumoniae*: 2%
9. *Coxiella Burnetti*: 0,16%

Conform *The Sanford Guide to antimicrobial therapy 2003*<sup>31</sup>, etiologia PC în SUA este sintetizată în tabelul 7.3.c.

**Tabelul 7.3.c. Etiologia PC în SUA<sup>31</sup>**

Vârstă, teren	Etiologie probabilă
Nou-născut	Virus citomegalic Virus rubeolic Virus <i>Herpes simplex</i> Streptococ grup B <i>Listeria monocytogenes</i> <i>E. coli</i> și alte enterobacterii Stafilococ auriu <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> Sifilis
Sugar 1-3 luni	<i>Chlamydia trachomatis</i> Virus sincițial respirator Virusuri paragripale tip 3 <i>Bordetella pertussis</i> Pneumococ Stafilococ auriu (rar)
Copil: 4 luni - 5 ani	Virus sincițial respirator Alte virusuri cu tropism respirator Pneumococ <i>H. Influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (rar) Stafilococ auriu (rar) Bacil Koch

Tabelul 7.3.c. (continuare)

Vârsta, teren	Etiologie probabilă
Copil-adolescent (5-15 ani)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Pneumococ Bacil Koch Virusuri gripale (decembrie-martie) Alte virusuri cu tropism respirator Hantavirus
Adult	Fără patologii asociate: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Mycoplasma pneumoniae</i></li> <li>- <i>Chlamydia pneumoniae</i></li> <li>- Virusuri</li> <li>- Pneumococ (rar)</li> </ul> Fumători: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pneumococ</li> <li>- <i>H. influenzae</i></li> <li>- <i>M. catarrhalis</i></li> </ul> Postviral: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumococ</li> <li>- Stafilococ auriu (rar)</li> </ul> Comă alcoolică: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumococ</li> <li>- Anaerobi</li> <li>- Enterobacterii</li> </ul> Toxicomani iv: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stafilococ auriu</li> </ul> Focare epidemice: <i>Legionella pneumoniae</i> Contact cu păsări: <i>Chlamydia psittaci</i>

### ***Pneumococul (Streptococcus pneumoniae)***

În era pre-penicilină, pneumococul era responsabil de peste 80% din PC. Unele studii din ultima decadă au sugerat că implicarea pneumococului ar fi în scădere. Acestui fenomen i s-au atribuit unele explicații: scăderea circulației pneumococului în natură, creșterea ponderii altor agenți etiologici, dificultăți în izolarea pneumococului.

Numeroase alte studii au infirmat însă ipoteza scăderii implicării pneumococului, arătând că acesta continuă să reprezinte agentul etiologic cel mai important. O meta-analiză recentă, efectuată în SUA asupra a 7079 cazuri de PC cu etiologie cunoscută a demonstrat implicarea pneumococului în 4432 cazuri (65%)<sup>4</sup>. Folosirea metodelor invazive de recoltare a secrețiilor bronșice, utilizarea unor metode moderne de preparare a prelevatelor și folosirea tehnicilor de identificare a antigenelor polizaharidice pneumococice în urină, sânge și secreții respiratorii a condus la creșterea procentului de pneumococi identificați în PC. S-a mai observat că pneumococul este

izolat din spută numai la 50% din PC care au hemoculturi pozitive pentru pneumococ<sup>4</sup>. Pe de altă parte, la 50% din adulții sănătoși s-au obținut din spută culturi pozitive cu pneumococ. Prin urmare culturile din spută oferă o proporție egală (50%) de rezultate fals pozitive și fals negative pentru pneumococ.

### **Stafilococul**

Implicarea stafilococului în PC crește în timpul și după epidemiile de gripă.

### **Bacilii gram negativi**

Implicarea bacililor gram negativi (BGN) este redusă cu excepția cazurilor de mucoviscidoză, bronșiectazii și la pacienții imunodeprimați.

Apariția PC cu BGN (enterobacterii, piocianic) este favorizată de colonizarea căilor aerodigestive superioare cu BGN de origine colonică. Aceasta apare în anumite condiții favorizante ca spitalizarea prelungită, vârsta înaintată, bolile severe îngrijite în servicii ATI, intervențiile chirurgicale majore, intubația și respirația asistată, antibioticoterapia prelungită, etilismul cronic, coma, diabetul zaharat, bolile bronhopulmonare cronice, insuficiența cardiacă, renală sau hepatică, neutropenia etc. De la nivelul căilor aerodigestive superioare BGN pot fi ușor aspirați în pulmon.

### **Chlamydia pneumoniae și Mycoplasma pneumoniae**

*Chlamydia pneumoniae* (Cp) este implicată în 5-10% din PC.

În ultimele decenii, în SUA s-a observat o creștere a implicării *Mycoplasmei pneumoniae* (Mp) în PC. În mod clasic se considera că Mp determină numai 1-6% din PC și că afectează cu predilecție adultul tânăr. Studiile recente au arătat că ea este responsabilă de 15% din totalitatea pneumoniilor și că afectează frecvent și vârstnicii, la care produce forme severe ce impun spitalizarea<sup>1,5</sup>. A fost descrisă apariția de mici focare epidemice nozocomiale la vârstnici<sup>1,5</sup>. Această observație recentă are implicații importante în alegerea antibioticoterapiei de primă intenție. Frecvența infecției cu Mp la adult este apreciată de CDC Atlanta (SUA) la 30,5/100.000 locuitori.

Antibioticoterapia pentru Mp și Cp diferă față de cea pentru restul agenților etiologici. Din păcate, testele de laborator disponibile pentru Mp și Cp nu asigură un diagnostic etiologic rapid, care să permită o antibioticoterapie țintită.

În SUA, PC produse de Mp și Cp au o incidență ciclică, cu vârfuri la interval de 4-6 ani. Frecvența acestor PC este dependentă de factori epidemiologici locali, de sezon și de regiunea geografică.

### **Virusuri**

PC virale sunt mai frecvent întâlnite la adult și sunt severe la bătrâni.

Virusurile gripale A se află pe primul loc în ordinea frecvenței. Implicarea lor în PC crește mult în timpul epidemiilor de gripă, atât prin producerea de pneumonii gripale, cât mai ales prin apariția pneumoniilor de suprainfecție bacteriană (stafilococ, pneumococ).

Virusurile paragripale, adenovirusurile și virusul respirator sincițial (VSR) sunt mai puțin implicate. Adenovirusurile 3 și 21, precum și virusurile paragripale 1 și 3 sunt implicate în apariția de PC sporadice la adult. VSR produce PC în special la copii, dar și la bătrâni sau imunodeprimați.

Implicarea altor agenți etiologici cum ar fi *Chlamydia psittaci*, *Coxiella Burnetti*, *Francisella tularensis* sau *fungi* este dependentă de factorii epidemiologici locali, specifici regiunii geografice studiate.

**Bacteriile anaerobe** (*Peptostreptococcus*, *Prevotella*, *Fusobacterium*) reprezintă agenții etiologici principali în pneumoniile de aspirație, abcesele pulmonare și empiemul pulmonar. Evaluarea implicării lor în PC este dificilă, din cauza riscului de contaminare a sputei cu bacterii anaerobe din flora saprofită bucofaringiană.

În SUA, studiile efectuate pe prelevate obținute prin aspirație transtraheală au condus la izolarea de bacterii anaerobe în 20-30% din PC necomplicate<sup>5</sup>. În Franța s-au izolat bacterii anaerobe în 25-35% din PC și BCA, de obicei în asociere cu bacterii aerobe. Izolarea de bacterii anaerobe ajunge la 80-90% în pneumoniile de aspirație<sup>7</sup>.

În România nu există studii semnificative statistic asupra etiologiei PC și a sensibilității la antibiotice a bacteriilor implicate.

## PATOGENIE

### 1. Mecanisme de apărare ale căilor respiratorii superioare

Căile respiratorii superioare dispun de mecanisme de apărare locală, prin care se opun propagării agenților patogeni către parenchimul pulmonar. Acestea pot fi clasificate astfel:

#### a) Mecanisme nespecifice:

- Barierele anatomice reprezentate de integritatea mucoasei și strâmtorarea progresivă a căilor respiratorii.

- Reflexul glotic și al tusei.

- Flora saprofită buconazofaringiană alcătuită din: streptococi viridans, pneumococi, stafilococi, neisserii saprofite, *Moraxella catarrhalis*, corynebacterii saprofite, lactobacili, bacterii anaerobe (*Fusobacterium*, *Bacteroides*, peptococi), candida. Flora saprofită inhibă proliferarea bacteriilor patogene prin: sinteza unor substanțe bactericide sau a unor metaboliti toxici; competiție asupra substanțelor nutritive și asupra situsurilor de aderare la suprafața mucoasei respiratorii; stimularea fagocitozei, a sintezei de anticorpi și de interferon.

- Clearance-ul mucociliar: agenții patogeni pătrunși în CRS sunt înglobați în secrețiile mucoase și antrenați prin mișcările cililor mucoasei respiratorii dinspre interior spre exterior (către baza limbii), de unde sunt înghițiți. Astfel sunt eliminate 90% din particulele inhalate.

- Fagocitele, lizozimul și interferonul din secrețiile respiratorii intervin în apărarea nespecifică.

#### b) Mecanisme specifice

- Formațiunile limfactice faringiene, ale căror limfocite și plasmocite secretă IgA și IgM.

- IgA secretorii din secrețiile respiratorii, care împiedică atașarea agenților patogeni la suprafața celulelor mucoasei.



Unele particule ( $<10 \mu\text{m}$ ) pot scăpa de aceste mecanisme de apărare, ajungând la alveole, unde sunt fagocitate de macrofagele alveolare. Apoi ele sunt «prezentate» limfocitelor și plasmocitelor locale, care vor declanșa un răspuns imun specific. Atunci când apărarea locală este depășită (inocul masiv, bacterii foarte virulente, deficit imunologic), intră în joc mecanismele de apărare sistemice. Splina este primul loc de epurare a bacteriilor ajunse în sânge.

## 2. Factori favorizanți

S-au identificat o serie de factori favorizanți pentru pneumonii. Aceștia pot fi clasificați astfel.

a) *Factorii favorizanți locali* sunt reprezentați de alterarea clearance-ului mucociliar fie prin distrucții ale mucoasei, fie printr-un obstacol bronșic. Aici se încadrează tabagismul cronic, BPOC, bronșiectaziile, stenozele bronșice benigne sau maligne, mucoviscidoza, inhalarea de pulberi sau gaze toxice, infecții virale repetate, vârsta înaintată.

b) *Factorii favorizanți generali* sunt reprezentați de deficitul imunologic: hiposau agamaglobulinemii, hipo- sau agranulocitoze, deficit de IgA secretorii, SIDA, prematuritatea, senescența, etilismul cronic, malnutriția, diabetul zaharat, ciroza hepatică, tratamentele imunosupresoare (corticoterapia, chimioterapia antineoplazică).

Aproximativ 20% din pneumonii apar în absența unui factor favorizant. Rolul expunerii la frig reprezintă o problemă controversată, acceptată numai parțial.

## 3. Căile prin care agenții patogeni ajung la plămân

a) *Inhalarea* odată cu aerul inspirat a unor microorganisme patogene exogene, aceasta fiind calea cea mai des implicată.

b) *Aspirarea* în pulmon odată cu secrețiile buconazofaringiene a unor bacterii endogene din flora saprofită orofaringiană, rezultând pneumoniile de aspirație sau de deglutiție. Acest mecanism este posibil atunci când reflexul glotic și al tusei sunt alterate ca urmare a pierderii stării de conștiență (anesteziei generale, come, supra-dozaj de sedative sau neuroleptice), clinostatismul prelungit (bătrâni), bolile respiratorii cronice cu tuse ineficientă; paralizările mușchilor respiratori (afecțiuni neurologice, botulism, difterie, poliomielită).

c) *Diseminarea hematogenă în pulmon a unor germeni patogeni* ca urmare a unei bacteriemii.

d) *Introducerea accidentală în pulmon a unor germeni patogeni prin:* intubație, bronhoscopie, traheostomie, puncție transparietală, intervenții chirurgicale toracice sau traumatisme toracice penetrante.

## 4. Clasificarea anatomoradiologică

Dintre multiplele clasificări ale pneumoniilor, cea mai utilă este clasificarea anatomoradiologică, deoarece leziunile histologice și radiologice sunt strict legate de agentul etiologic.

Există 4 entități anatomoradiologice:

a) *Pneumoniile alveolare, lobare sau segmentare*, care se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecțios este localizat intraalveolar, fiind reprezentat de un exsudat fibrinoleucocitar limitat la un lob sau un segment pulmonar.

- Radiologic: opacitate omogenă, bine delimitată la un lob sau un segment pulmonar, însoțită în 50% din cazuri de o reacție pleurală de vecinătate. De obicei, bronhiile și bronhiiolele nu sunt afectate, ele fiind vizibile în interiorul opacității (bronhogramă aerică).
- Funcțional: zonele afectate, deși neaerate, rămân perfuzate, rezultând o hipoxemie, care antrenează o hiperventilație secundară, soldată cu hipocapnie.
- Agentul etiologic cel mai des implicat este pneumococul. Pneumonia pneumococică reprezintă prototipul pneumoniilor alveolare, segmentare sau lobare.

b) *Bronhopneumoniile sau pneumoniile lobulare multiple*, care se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecțios debutează la nivelul bronhioloel terminale, de unde se extinde mai întâi către alveolele învecinate și apoi pe cale endobronșică către alte teritorii alveolare situate la distanță de primele. În acest fel sunt afectați mai mulți lobuli pulmonari din mai mulți lobi pulmonari.
- Radiologic: «focare lobulare multiple», care constau în opacități nodulare, rău delimitate, uneori cu tendință la confluență, diseminate în mai mulți lobi pulmonari, uni- sau bilateral, care tind deseori la abcedare și necroză. În unele cazuri focarele lobulare alăturate pot forma un bloc comun (P. pseudolobară).
- Agenții etiologici sunt de obicei bacterii și dintre acestea mai des implicate sunt stafilococul și bacilii gram negativi. Mai rar sunt implicate virusuri: virusul gripal care la bătrâni poate produce o bronhopneumonie edematoasă și hemoragică și virusul sincițial respirator care la sugar și copilul mic poate produce bronșiolita capilară sau catarul sufocant.

c) *Pneumoniile interstițiale* cunoscute anterior sub numele de «pneumonii atipice». Ele se caracterizează prin:

- Histologic: procesul infecțios, reprezentat de un bogat infiltrat inflamator limfoplasmocitar este localizat la nivelul țesutului conjunctiv din pereții alveolari și septurile interlobulare.
- Radiologic: opacități reticulare, hiliobazale, datorate îngroșării desenului peribronhovascular. Acestea au fost comparate clasic cu «coada de mătură» sau «barba de călugăr».
- Agenții etiologici cei mai des implicați sunt non-bacterieni: virusuri și infabacterii (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* și *Coxiella Burnetti*).

d) *Pneumoniile mixte sau alveolointerstițiale* în care apare inițial o afectare interstițială, la care se adaugă ulterior cea alveolară, cel mai frecvent printr-o suprainfecție bacteriană.

## DIAGNOSTIC CLINIC

Diagnosticul pozitiv al unei PC trebuie să cuprindă întotdeauna 2 etape:

- în prima etapă, pe criterii clinico-radiologice și biologice se stabilește dacă pneumonia este bacteriană sau non-bacteriană.

- în a doua etapă se încearcă identificarea agentului etiologic prin examene bacteriologice și/sau serologice.

Argumentele clinice în favoarea diagnosticului de PC sunt: tusea în absența altor semne de afectare a căilor aeriene superioare, febra, tahipneea peste 25 respirații/min, tahicardia peste 100/min, ralurile crepitante localizate.

Clasic se considera că pneumoniile alveolare pot fi diferențiate de cele interstițiale pe criterii clinice, radiologice și biologice (tabelul 7.4.)<sup>30</sup>. Prototipul pneumoniilor alveolare este pneumonia pneumococică, iar al celor interstițiale este pneumonia cu Mp sau Cp.

**Tabelul 7.4. Criterii de diagnostic diferențial între o pneumonie alveolară și una interstițială<sup>30</sup>**

<b>Criterii de diagnostic diferențial</b>	<b>PC alveolară</b>	<b>PC interstițială</b>
<b>Criterii clinice</b>	<b>Debut brutal</b> cu: <ul style="list-style-type: none"> <li>- febră mare (39-40°C)</li> <li>- frison puternic</li> <li>- junghi toracic</li> <li>- tuse cu spută mucopurulentă sau ruginie</li> <li>- absența semnelor de afectare a căilor aeriene superioare</li> <li>- sindrom clinic de condensare pulmonară: matitate, accentuarea vibrațiilor vocale, suflu tubar, raluri crepitante.</li> </ul>	<b>Debut gradat, „gripal“:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- febră moderată</li> <li>- mici frisonete</li> <li>- absența junghiului</li> <li>- tuse seacă, iritativă</li> <li>- prezența semnelor de afectare a căilor aeriene superioare: rinoree, strănut, odinofagie, disfonie.</li> <li>- absența sindromului clinic de condensare. Discreția sau absența semnelor obiective.</li> </ul>
<b>Criterii radiologice</b>	Pneumonie lobară Bronhopneumonie ± Reacție pleurală	Pneumonie interstițială Pneumonie mixtă
<b>Criterii biologice</b>	Leucocitoză cu neutrofilie  Sindrom inflamator biologic	Nr. normal de leucocite sau leucopenie cu limfomonocitoză  Absența sau discreția sindromului inflamator biologic

Din păcate, actualmente această diferențiere este posibilă numai în 60% din cazuri. În restul de 40% din cazuri tabloul clinico-radiologic este puțin evocator sau înșelător<sup>8</sup>. Acest fapt se explică prin aceea că toată semiologia clinică și radiologică se bazează în totalitate pe capacitatea de reacție, de apărare a pacientului (pe prezența și intensitatea reacțiilor inflamatorii locale și generale).

Tusea poate lipsi în 20-40% din cazuri, iar febra în 20% din cazuri<sup>5</sup>. Sindromul clinic de condensare este prezent în 15-30% din cazuri. Ralurile crepitante izolate apar la 80% din pacienți<sup>5</sup>.

Uneori semnele clinice de PC se intrică cu cele ale unor afecțiuni asociate ca BCA, astm bronșic, cancer bronhopulmonar etc.

Studii recente au arătat că din punct de vedere statistic nici unul din semnele sau simptomele clinice nu sunt suficient de sensibile și specifice pentru a permite diferențierea pneumoniilor alveolare de cele interstițiale<sup>8</sup>.

Radiografia pulmonară aduce informații prețioase, care pot ajuta diagnosticul diferențial între PC alveolare și interstițiale. Din păcate, uneori nici radiografia pulmonară nu poate tranșa diagnosticul.

În fața unui tablou care asociază febră, tuse și opacitate pulmonară trebuie avute în vedere și excluse unele cauze non-infecțioase ca: insuficiența cardiacă congestivă, colagenozele cu afectare pulmonară, granulomatoza Wegener, sarcoidoza, limfangita carcinomatoasă, limfomul cu localizare pulmonară, pneumonia medicamentoasă, infarctul pulmonar, atelectazia pulmonară, vasculita Churg Strauss, pneumonia de hipersensibilizare, pneumonia cu eozinofile etc.

Prin urmare alegerea antibioticoterapiei inițiale este în majoritatea cazurilor „probabilistică”, bazându-se în special pe prezența sau absența factorilor de risc și a criteriilor de gravitate.

## RADIOGRAFIA PULMONARĂ

La pacienții care au necesitat spitalizare pentru o PC, radiografia pulmonară (față și profil) face parte din lista de investigații obligatorii (*tabelul 7.5.*)<sup>5</sup>. Aceste investigații evaluează severitatea, complicațiile și patologii asociate în vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate.

*Scoala medicală franceză și European Respiratory Society* nu recomandă efectuarea de rutină a radiografiei pulmonare la pacienții cu PC necomplicate tratați ambulator. Ea este însă indicată în următoarele situații<sup>8,15</sup>:

- prezența semnelor de gravitate sau a factorilor de risc pentru forme severe;
- evoluție clinică nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenție;
- când se suspectează o etiologie particulară (pneumocistoza, TBC) sau apariția unei complicații (abces pulmonar, empiem pleural);
- când este greu de făcut distincția clinică între o PC și o BCA;
- când există un dubiu asupra etiologiei unei stări febrile;
- imunodeprimării și pacienții în vârstă de peste 75 de ani, la care evoluția clinică poate fi înșelătoare;
- infecții respiratorii și/sau antibioticoterapii recente.

Scoala medicală americană recomandă efectuarea de rutină a radiografiei pulmonare la toți pacienții cu PC tratați ambulator, apreciind că rezultatele acesteia pot influența decizia terapeutică<sup>1,5</sup>. Ea trebuie efectuată în primele 24-48 de ore de la debut sau imediat atunci când există semne de gravitate sau când PC a survenit la un subiect tarat sau imunodeprimat.

*Cauzele rezultatelor radiologice fals negative în PC* sunt: deshidratarea, neutropenia severă, examinarea precoce în primele 24 de ore de la debut, pneumocistoza. În deshidratarea și neutropenia severă are loc o reducere a intensității reacției inflamatorii acute pulmonare. În 10-30% din cazurile de pneumocistoză nu apar modificări radiologice pulmonare.

**Tabelul 7.5.** Investigațiile paraclinice efectuate de rutină la pacienții spitalizați pentru pneumonii comunitare<sup>5</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Radiografie pulmonară</li> <li>● Determinarea gazelor sanguine</li> <li>● Hemogramă completă</li> <li>● Probe biochimice pentru evaluarea funcției renale și hepatice. Ionogramă</li> <li>● Serologie HIV (între 15-45 de ani)</li> <li>● Hemoculturi</li> <li>● Examen bacteriologic al sputei (frotiu, culturi)</li> <li>● Examen al lichidului pleural: citologic, biochimic (proteine, glucoză, pH, LDH) și bacteriologic (frotiu, culturi pentru bacterii aerobe, anaerobe și BK)</li> </ul>
--

*Cauzele rezultatelor fals pozitive de PC* sunt infiltratele pulmonare non-infecțioase (embolie pulmonară, insuficiență cardiacă globală, boli pulmonare cronice etc).

*Tomografia computerizată pulmonară* este mai sensibilă decât radiografia simplă în decelarea infiltratelor pulmonare. Ea este foarte utilă în diagnosticarea unor infiltrate interstițiale, empieme pleurale, cavități, adenopatii hilare sau afecțiuni pulmonare multifocale<sup>4,5</sup>.

Diagnosticul diferențial radiologic al PC la imunocompetenți<sup>5</sup> este prezentat în tabelul 7.6.

**Tabelul 7.6.** Diagnosticul diferențial radiologic al PC la imunocompetenți<sup>5</sup>

Aspect radiologic	Etiologie
<b>Opacitate focală</b>	Pneumococ <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> BK
<b>Infiltrat interstițial sau miliariform</b>	Virusuri <i>Mycoplasma pneumoniae</i> BK Fungi patogeni
<b>Adenopatii hilare + infiltrat interstițial sau segmentar</b>	Virusul Ebstein Barr Tularemia <i>Chlamydia psittaci</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> BK Fungi patogeni
<b>Cavități</b>	Bacterii anaerobe BK Fungi patogeni Bacili gram negativi <i>Staphylococcus aureus</i>

## ALTE INVESTIGAȚII PARACLINICE

Ele sunt recomandate numai la pacienții spitalizați pentru PC (tabelul 22).

**Hemograma completă** poate oferi unele informații orientative.

- *Anemia* sugerează fie o infecție cu Mp (hemoliză datorată aglutininelor la rece), fie o boală cronică asociată cauzatoare de anemie, fie o pneumonie complicată.
- *Leucocitoza* ( $>10.000/\text{mm}^3$ ) sugerează etiologia bacteriană a PC.
- *Leucopenia* ( $<3000/\text{mm}^3$ ) și *hiperleucocitoza* ( $>25.000/\text{mm}^3$ ) sunt factori de prognostic nefavorabil.

**Determinarea gazelor sanguine** are valoare prognostică: hipoxemia ( $\text{pO}_2 < 60$  mmHg) este un criteriu de spitalizare a bolnavului în servicii de ATI.

## DIAGNOSTIC ETIOLOGIC

Diagnosticul etiologic al unei pneumonii este în general dificil. Confirmarea etiologiei unei pneumonii<sup>5</sup> se bazează pe cel puțin unul din următoarele elemente:

- *Izolarea unui agent patogen pentru pulmon în prelevate necontaminate* cu floră saprofită: hemocultură, lichid pleural, aspirat transtraheal sau transtoracic, metastaze septice.

- *Izolarea în spută a unui agent patogen pentru pulmon, care nu poate coloniza căile aeriene superioare sau inferioare în absența bolii: Mycobacterium tuberculosis, Legionella, fungi patogeni (Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitis, Cryptococcus neoformans), Strongyloides, virusuri gripale, virusul sincițial respirator, hantavirusuri, adenovirusuri, virusuri Coxsackie, Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii, Mycoplasma pneumoniae și Chlamydia pneumoniae.* Ultimii doi agenți patogeni pot fi rareori izolați și de la adulți sănătoși.

- *Teste serologice pozitive:* evidențierea anticorpilor specifici de tip IgM sau creșterea de 4 ori a titrului de anticorpi specifici, între 2 determinări succesive, efectuate la interval de 10-14 zile.

Din păcate, etiologia rămâne necunoscută în 30-60% din pneumonii.

Testele disponibile pentru diagnosticul etiologic al PC<sup>5</sup> sunt prezentate în tabelul 7.7.

În practica ambulatorie curentă, medicul are la dispoziție cel mult examenul citobacteriologic al sputei (frotiu colorat Gram și culturi).

### Examenul cito-bacteriologic al sputei expectorate

El este efectuat de rutină la toți pacienții cu PC spitalizate (tabelul 7.5).

*Școala medicală americană*<sup>1</sup> recomandă efectuarea examenului direct al sputei (frotiu colorat gram) la toți pacienții cu PC tratați ambulator, considerând că acesta ar putea aduce rapid informații prețioase pentru orientarea antibioticoterapiei. Culturile din spută sunt opționale.

*Școala medicală franceză și European Respiratory Society* nu recomandă efectuarea de rutină a examenului citobacteriologic<sup>2,15</sup> al sputei, la pacienții cu PC nespecializate, aducând următoarele motivații:

- 10-30% din bolnavii cu PC nu expectorează.
- 15-30% din pacienți au fost tratați în prealabil cu antibiotice, fapt care șansa izolării agentului etiologic.

- Rezultatele sunt deseori neconcludente. Există un procent mare de rezultate fals pozitive, datorate contaminării sputei cu bacterii din flora saprofită buco-faringiană. Alteleori, sputele sunt contaminate cu bacterii exogene în cursul manipulării lor. De aceea este absolut necesară respectarea unor condiții riguroase de recoltare, transport și prelucrare.
- Interpretarea rezultatelor necesită un personal de laborator bine instruit și o bună colaborare între clinician și medicul de laborator.
- Unii agenți patogeni frecvent implicați în PC nu pot fi evidențiați pe frotiuri sau medii de cultură uzuale (*Legionella*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, virusuri).

Examenului citobacteriologic al sputei este însă recomandat în ambulator<sup>2</sup> în următoarele situații:

- Prezența semnelor de gravitate;
- Evoluție nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenție;
- Suspicionarea unui agent etiologic mai rar întâlnit;
- Pacienți imunodeprimați;
- Antecedente recente de infecție bronhopulmonară;
- Spitalizări și/sau antibioticoterapii repetate.

*Recoltarea sputei trebuie să respecte următoarele reguli<sup>1,2,5</sup>:*

- Se efectuează dimineața la trezire.
- Este precedată de o toaletă a cavității bucale cu o soluție ușor dezinfectantă, urmată de o clătire abundentă cu ser fiziologic.
- Se recoltează secrețiile rezultate după un efort de tuse. Expectorația poate fi indusă prin inhalarea de aerosoli hipertonic salini sau prin kineziterapie. Aceasta este foarte utilă pentru detectarea BK și a *Pneumocystis carinii* la bolnavii care nu expectorează spontan.
- Atunci când se suspectează funghi patogeni sau BK se recomandă efectuarea a trei prelevări matinale.
- Se efectuează înaintea oricărei terapii cu antibiotice sau după 48 de ore de la întreruperea acesteia.
- Sputa trebuie rapid transportată la laborator și examinată în primele 2-5 ore după recoltare.

*Prelucrarea sputei în laborator parcurge următoarele etape<sup>5</sup>:*

- Alegerea unui fragment purulent pentru efectuarea frotiurilor și culturilor.
- „Screening-ul citologic” în vederea confirmării originii bronhopulmonare a probei și a eliminării probelor cu aspect de salivă. El se face la microscopul optic cu obiectivul x100. Criteriile citologice prin care se confirmă originea bronhopulmonară a probei sunt prezența:
  - >25 polimorfonucleare/câmp;
  - <10 celule epiteliale scuamoase/câmp (celule de origine faringiană).

Pentru BK și *Legionella* nu este necesar screening-ul citologic. Laboratoarele raportează că 10-70% din probele primite nu îndeplinesc criteriile citologice din cauza unor greșeli de recoltare și manipulare.

- Metode rapide de diagnostic direct:
  - examenul microscopic direct al sputei, pe frotiuri colorate Gram, în imersie, cu obiectivul x100. Acesta oferă rapid rezultate care pot orienta alegerea

antibioticoterapiei. Se pot utiliza și alte colorații în funcție de etiologia suspectată (tabelul 24).

- *evidențierea acizilor nucleici* bacterieni sau virali în secrețiile respiratorii prin PCR (*polimerase chaine reaction*) se poate efectua numai în laboratoare specializate pentru: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella*, BK, mycobacterii atipice, adenovirusuri, hantavirusuri. În SUA ea este autorizată de către *Food Drug Administration* numai pentru diagnosticul infecției cu BK atunci când frotiurile sunt pozitive<sup>1</sup>.
- *evidențierea antigenelor bacteriene sau virale* în secrețiile respiratorii prin:
  - imunofluorescență (anticorpi imunfluorescenți) pentru antigene de *Legionella*, *Pneumocystis carinii*, virusuri gripale, paragripale, sincițial respirator și adenovirusuri. Aceasta este o metodă de diagnostic rapid, care nu este accesibilă tuturor laboratoarelor. Interpretarea rezultatelor depinde de experiența medicului de laborator.
  - reacții imunoenzimice pentru: virusuri gripale, paragripale tip 1, 2 sau 3, virus sincițial respirator și adenovirusuri. Sensibilitatea acestor teste este de peste 80%.
  - aglutinare latex sau contraimunelectroforeză pentru antigene de pneumococ (Quellung test) este acceptată numai în Europa. Ea nu este utilizată în SUA din cauza sensibilității și specificității reduse, a costului și rezultatelor tardive. Interpretarea rezultatelor depinde mult de experiența medicului de laborator.

- Culturi pe medii uzuale pentru bacterii aerobe și anaerobe. Când se suspectează implicarea *Legionellei*, *fungilor*, *Chlamydiei pn* sau BK se utilizează medii speciale adecvate. Cuantificarea bacteriilor în cultură (culturi cantitative) crește acuratețea diagnosticului etiologic. Efectuarea antibiogramei este obligatorie pentru bacteria predominantă în cultură.

- Studierea concordanței dintre rezultatele frotiurilor și culturilor.

- Evidențierea în urină a antigenelor de *Legionella pneumophila* serogrup 1 este accesibilă unui număr limitat de laboratoare. Ea are o sensibilitate (50-60%) și o specificitate (95%) similare culturii. Este utilizată mai mult în SUA. Se pot cerceta în urină și antigene de pneumococ, metodă utilizată mai mult în SUA.

*Interpretarea rezultatelor frotiurilor și culturilor* trebuie efectuată de un medic de laborator cu experiență și în strânsă colaborare cu clinicianul. În SUA<sup>1</sup> se apreciază că la pacienții care nu au fost tratați în prealabil cu antibiotice, agentul patogen al pneumoniei poate fi identificat în spută la 60% din cazuri. Terapia anterioară cu antibiotice reduce șansa izolării agentului etiologic la 20-30% pentru stafilococul auriu și BGN sau chiar la zero pentru pneumococ și *Haemophilus influenzae*.

Este sugestivă pentru diagnosticul etiologic predominanța netă a unei bacterii cu potențial patogen (pneumococ, bacili gram negativi) atât pe frotiurile colorate gram cât și în culturi. Valoarea diagnostică este maximă atunci când rezultatele frotiurilor și culturilor sunt concordante, evidențiind predominanța aceleiași bacterii.

În SUA se apreciază că atunci când sputa este corect recoltată și prelucrată, concordanța între frotiu și cultură poate atinge 90%<sup>1</sup>. Pentru pneumonia pneumococică sensibilitatea frotiului colorat Gram este apreciată la 50-60%, iar specificitatea la peste 80%<sup>1,5</sup>.



Un rezultat negativ la o cultură efectuată dintr-o spută care îndeplinește criteriile citologice poate exclude etiologia stafilococică și BGN a pneumoniei, dar nu poate înlătura etiologia pneumococică și *Haemophilus influenzae*<sup>1,5</sup>.

Performanța examenului bacteriologic al sputei crește prin efectuarea culturilor cantitative sau semicantitative. Sunt semnificative pentru diagnosticul etiologic rezultatele cu peste  $10^7$  bacterii/ml pentru prelevările expuse riscului contaminării cu floră saprofită și peste  $10^3$  bacterii/ml pentru prelevările efectuate prin tehnici speciale.

Mensa<sup>43</sup> a comunicat recent rezultatele unui studiu asupra utilității examenului bacteriologic al sputei în diagnosticul etiologic al pneumoniilor comunitare. Studiul a fost efectuat pe un lot de 1669 pacienți. Dintre aceștia 40% au avut tuse seacă și nu au putut furniza o probă de spută. Din restul de 60% de pacienți, jumătate au recoltat incorect sputa, care avea aspect de salivă. Din cei 30% de pacienți care au recoltat corect sputa, numai la 14% s-a identificat o bacterie predominantă la examenul direct și/sau au avut o cultură pozitivă din spută (în majoritatea cazurilor cu pneumococ). Per ansamblu numai la 10% din pacienți s-a putut stabili un diagnostic etiologic al PC pornind de la examenul bacteriologic al sputei. Același procent a fost întâlnit și la pacienții bacteriemici. Astfel, din cei 133 bolnavi care au avut o bacteriemie cu pneumococ, numai la 13 s-a regăsit același pneumococ în spută.

### **Examenul bacteriologic al secrețiilor bronhopulmonare recoltate prin tehnici speciale**

Recoltarea secrețiilor bronhopulmonare prin metode invazive, în scopul evitării contaminării cu bacterii din flora bucofaringiană este recomandată în următoarele situații: pneumonii severe, pneumonii nozocomiale, pneumonii la imunodeprimați, evoluție nefavorabilă sub antibioticoterapia de primă intenție și atunci când se suspicionează agenți etiologici ca *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Criptomococ neoformans*, *Legionella*, virus citomegalic, bacilul Koch.

Tehnicile invazive de recoltare a secrețiilor bronhopulmonare sunt:

- *Aspirația transtraheală (ATT) și punția transtraheală* sunt rar utilizate din cauza posibilităților accidente (emfizem cutanat, hemoragii, abcese paratraheale, reacții vasovagale). La adultul sănătos, aspiratul transtraheal este steril. La pacienții cu BPOC sau bronșiectazii, căile aeriene inferioare pot fi colonizate cu bacterii cu potențial patogen, chiar în absența semnelor de infecție respiratorie acută.

- *Aspirația transtoracică* ghidată ecografic sau tomografic este rar utilizată, din cauza complicațiilor posibile (pneumotorax, hemoragii). Ea rămâne utilă în cazul opacităților pulmonare solitare.

- *Bronhoscopia* cu prelevarea secrețiilor respiratorii direct din căile aeriene inferioare. Acesată metodă este ideală pentru decelarea unor bacterii care nu fac parte din flora ce colonizează căile aeriene superioare: *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Legionella*, fungi patogeni, virusuri. Pentru detecția „bacteriilor convenționale” (pneumococ, stafilococ, BGN) culturile din secrețiile aspirate prin interiorul canalului bronhoscopului nu s-au dovedit superioare celor din sputa expectorată. Această observație se explică prin faptul că în timpul traversării căilor aeriene superioare canalul interior al bronhoscopului se contaminează cu salivă. Tehnicile folosite actualmente pentru a reduce riscul contaminării bronhoscopului și a crește acuratețea rezultatelor examenului bacteriologic sunt:

- periaj distal protejat, cu ajutorul unui cateter telescopic dublu + cultură cantitativă;
- lavaj bronhioloalveolar (LBA) + cultură cantitativă;
- periaj distal cu cateter simplu + cultură cantitativă.

Efectuarea culturilor cantitative crește performanța examenului bacteriologic. Se apreciază că este vorba de o infecție la nivelul căilor aeriene inferioare atunci când se decelează peste  $10^5$  bacterii/ml pentru periajul distal și între  $10^3$ - $10^4$  bacterii/ml pentru LBA. Valorile situate sub acest prag sugerează numai o contaminare bacteriană a căilor respiratorii. Centrifugarea lichidului de LBA crește acuratețea diagnosticului.

Indicațiile actuale ale bronhoscopiei sunt: TBC la bolnavii care nu expectorează, pneumoscistoza, pneumonia cu CMV la bolnavii transplantați medular, pneumoniile la imunodeprimați, pneumoniile nozocomiale (în special la pacienții intubați).

Bronhoscopia are avantajul că permite decelarea unor leziuni anatomice precum și efectuarea unor biopsii pentru examen histopatologic.

### Examenul bacteriologic al lichidului pleural

Se apreciază că 30-50% din PC se însoțesc de revărsat pleural<sup>1,5</sup>.

Empiemul pleural este întâlnit numai în 1-2% din PC, mai ales în formele severe, care necesită spitalizare<sup>1,5</sup>.

Spațiul pleural este în mod normal steril. Izolarea unei bacterii în revărsatul pleural care însoțește o PC confirmă etiologia pneumoniei. Bacteriile izolate din empiemele pleurale sunt BGN (25-50%), stafilococ auriu (10-40%), bacterii anaerobe (20-75%) și pneumococ (5-15%)<sup>1</sup>.

În 5-20% din empiemele pleurale lichidul pleural este steril, iar în 20-70% din cazuri infecția este polimicrobiană<sup>1,5</sup>.

Puncția pleurală (toracocenteza) se efectuează numai la pacienții spitalizați. În empiemul pleural apar următoarele modificări ale lichidului pleural: pH < 7,1, LDH > 1.000 UI/l, număr de celule > 25.000/ml, cu predominanță de polinucleare, glucoză < 60 mg/dl, acid lactic > 5 mmol/l, prezența de bacterii pe frotiurile Gram și/sau culturi<sup>1,5</sup>.

Un pH al lichidului pleural sub 7,3 este un factor predictiv pentru o evoluție favorabilă sub antibioticoterapie, în timp ce un pH sub 7,1 anunță necesitatea drenajului pleural<sup>1,5</sup>.

### Hemocultura

Se recomandă recoltarea a 2 hemoculturi înaintea începerii antibioticoterapiei la toți pacienții spitalizați pentru PC<sup>1,5</sup>.

Se apreciază că în 25-30% din PC hemoculturile sunt pozitive, permițând diagnosticul etiologic al pneumoniei<sup>1</sup>.

Hemocultura pozitivă reprezintă un factor de prognostic nefavorabil pentru o PC.

### Diagnosticul serologic

Diagnosticul serologic (diagnostic indirect) constă în evidențierea anticorpilor specifici unui agent patogen. El este foarte util pentru elucidarea etiologiei pneumo-

niilor produse de agenți patogeni care cresc greu pe mediile de cultură, fiind deci greu de izolat și identificat: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* și *Chlamidia psittaci*, *Coxiella Burnettii* și virusuri cu tropism respirator.

Identificarea anticorpilor specifici de tip IgM semnifică infecție acută recentă.

Atunci când laboratorul nu are la dispoziție teste serologice care diferențiază anticorpii IgM de cei IgG este semnificativă pentru diagnostic o creștere de 4 ori a titrului de anticorpi totali între 2 determinări succesive, efectuate la interval de 2 săptămâni.

Inconveniențele diagnosticului serologic sunt:

- Rezultate tardive, care nu permit o decizie terapeutică țintită.
- Există mai multe tipuri de teste serologice cu sensibilități și specificități diferite și rezultate nestandardizate.
- Există reacții pozitive încrucișate între mai mulți agenți patogeni.

În primoinfecția cu *Chlamydia pneumoniae* anticorpilor de tip IgM apar după 3 săptămâni, iar cei de tip IgG după 8 săptămâni. Deci, absența anticorpilor în primele săptămâni după infecție nu exclude etiologia chlamydiană. În timpul reinfecțiilor titrul IgG anti-Cp crește rapid, în timp ce titrul IgM rămâne neschimbat.

Reacțiile serologice pentru *Legionella* sunt de obicei negative în timpul infecției acute. Unii autori admit că un titru de anticorpi >1/256 poate fi un criteriu pentru diagnosticul prezumtiv de legioneloză.

**Tabelul 7.7. Teste de diagnostic etiologic în pneumoniile comunitare<sup>5</sup>**

Agent etiologic	Produs patologic	Teste de diagnostic rapid	Cultură Standard	Serologie	Alte metode de diagnostic
<b>Bacterii aerobe:</b> pneumococ, BGN, <i>H. influenzae</i> , stafilococ auriu, <i>M. catarrhalis</i>	Spută, sânge, lichid pleural, BP, ATT	Frotiuri col. Gram	Da	-	Antigen urinar pentru <i>S. pneumoniae</i>
<b>Bacterii anaerobe</b>	ATT, lichid pleural	Frotiuri col. Gram	Da	-	
<b>Legionella sp</b>	Spută, BP, lichid pleural, ATT	Examen direct cu anticorpi fluorescenți (numai pt <i>L. pneumophila</i> )  PCR (experimental)	Da*	IFI ELISA	Antigene urinare - metodă rapidă și sensibilă de diagnostic numai pt. <i>L. pneumophila</i> tip 1)*
<b>Nocardia sp</b>	Spută, ATT, LBA	Frotiuri col. Gram sau Col. carbofucsin	Da	-	
<b>Chlamydia sp</b>	Secreții nazofaringiene Spută	PCR pt C. <i>pneumoniae</i> (experimental)	Da*	RFC pentru <i>C. psittaci</i> Micro-IF pentru C. <i>pneumoniae</i> (peste 1/64)*	

Tabelul 7.7. (continuare)

Agent etiologic	Produs patologic	Teste de diagnostic rapid	Cultură Standard	Serologie	Alte metode de diagnostic
Mycoplasma sp	Spută, Secreții nazofaringiene	PCR (experimental)	Da*	RFC ELISA RA	Aglutinine la rece (>1/32) în 30-60% din cazuri
<b>Coxiella Burnetti</b>				RFC	
<b>Mycobacterii</b>	Spută, ATT, LBA	Frotiuri col. cu fluorochrom sau carbofucsin PCR	Da		IDR PPD
<b>Funghi: Blastomyces, Coccidioides, Histoplasma</b>	Spută, LBA, BP	Frotiuri col KOH sau col. Gomori - methenamine	Da	RFC, RID pt Histoplasma și Coccidioides	Antigene fungice în LBA, sânge sau urină pt Histoplasma
<b>Funghi oportuniști: Aspergillus Candida Cryptococcus</b>	BP Pt. cryptococ: spută, ser, LBA	Frotiuri col. Gram pt Candida sau col. Gomori-Grocott-methenamine pt. Cryptococ și Aspergillus	Da	Pt. aspergillus: RID*	CT pulmonar pt. aspergillus Antigene de cryptococ în ser sau LBA Hife septate în secrețiile respiratorii pt. Aspergillus
<b>V. gripale și paragripale, VSR, CMV</b>	Secreții nazale aspirat nazofaringian, LBA, BP	Examen direct cu anticorpi fluorescenți pt. v. gripale, VSR și CMV Decelare de antigene virale prin teste enzimactice pt. v. gripale și VSR	Da*	RFC și HAI pt. v. gripale  ELISA și RIA pentru adenovirusuri	Pt. CMV: cultură din LBA Pt. v. gripale: cultură din secreții nazale
<b>Hantavirus</b>	Sânge	PCR (experimental)	—	WB pentru IgM* și IgG	Hemoconcentrare, trombocitopenie, leucocitoză, imunoblaști (10%)
<b>Pneumocystis</b>	LBA, broșaj bronșic, spută indusă	Frotiuri col: Giemsa, Albastru toluidin, Gomori-Grocott Examen direct cu anticorpi fluorescenți	—	—	

**Legendă:** LBA - lavaj bronhioloalveolar, BP - biopsie pulmonară, ATT - aspirat trans-traheal, IFI - imunofluorescență indirectă, RFC - reacție de fixare a complementului, RID - reacție de imunodifuzie, RA - reacție de aglutinare, WB - Western Blot, RIA - radio-immunologic assay, HAI - reacție de hemaglutinoinhibare, PCR - polimerase chain reaction, CMV - virus citomegalic, VSR - virus sincițial respirator, HE - hematoxilin-eozină.

\* teste disponibile în puține laboratoare.

## PARTICULARITĂȚI ALE PRINCIPALELOR PNEUMONII ÎNTÂLNITE ÎN PRACTICA CURENTĂ

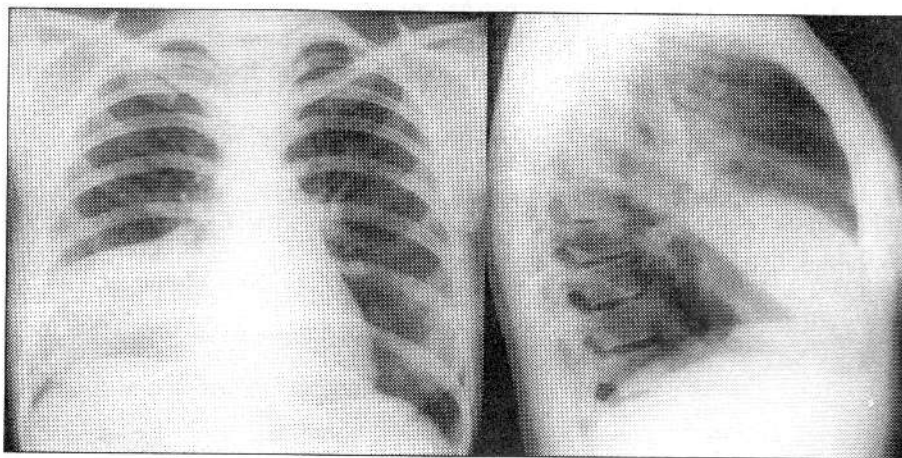
### PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Deși incidența pneumococului în etiologia PC este în scădere, pneumonia pneumococică reprezintă încă 40-50% din totalul pneumoniilor bacteriene.

Sursa de infecție este reprezentată de bolnavii și purtătorii sănătoși de pneumococ. Portajul în populația generală variază între 5-25%, fiind mai mare la copii, în sezonul rece și după infecțiile virale ale căilor respiratorii superioare.

Pneumoniile pneumococice apar de obicei sporadic, afectând cu predilecție tinerii și adulții. Pneumococul ajunge în parenchimul pulmonar prin inhalare sau aspirare, contagiozitatea interumană fiind redusă.

Tabloul clinicoradiologic este cel al unei pneumonii lobare, fiind prototipul acestui tip de pneumonii. Sunt afectați cu predilecție lobi inferiori (*figura 7.1.*).



**Figura 7.1.** Pneumonie pneumococică a lobului mediu

*Opacitate omogenă, de intensitate medie, cu delimitare superioară netă (scizura orizontală) și difuz delimitată în jos și în afară, cu respectarea sinusului costo-diafragmatic drept. Radiografia de profil precizează localizarea la nivelul lobului mediu: opacitate de formă triunghiulară, cu baza la peretele toracic anterior, vârful orientat spre hil, cu delimitare netă superioară (scizura orizontală) și posterioară (scizura inferioară)*

Evoluția este în majoritatea cazurilor favorabilă cu condiția instituirii precoce a unei antibioticoterapii corecte. Actualmente se apreciază că mortalitatea globală prin pneumonie pneumococică este sub 5%.

Factorii de prognostic nefavorabil pentru pneumonia pneumococică sunt: vârstele extreme; hemoculturile pozitive; afectarea mai multor lobi; leucopenia; splenectomia

sau asplenia funcțională; prezența unei patologii asociate (BPOC, diabet zaharat, ciroză hepatică, insuficiență cardiacă); implicarea serotipurilor 3 sau 8 de pneumococ; apariția unor complicații extrapulmonare.

Deseori bolnavii prezintă un herpes perioronazal extins.

Complicațiile sunt rar întâlnite și pot fi clasificate în:

- *complicații pleuropulmonare*: pleurezie serofibrinoasă (25-50% din cazuri), pleurezie purulentă (1-2% din cazuri), abces pulmonar, sindrom de detresă respiratorie acută a adultului (SDRA).

- *complicații extrapulmonare*: artrită, peritonită, meningită, pericardită, endocardită. La splenectomizați pot apare forme septicemice, fudroaiante, cu șoc, purpură necrotică extensivă, gangrenă a extremităților, CIVD. Splina are un rol esențial în fagocitarea pneumococilor încapsulați pătrunși în torentul circulator.

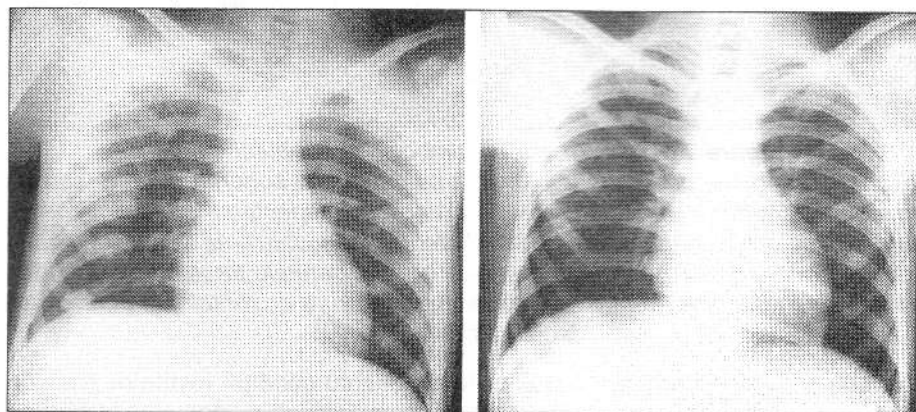
## BRONHOPNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Incidența stafilococului auriu în cadrul pneumoniilor bacteriene este în creștere, variind între 2-10%. Ea este maximă în cursul epidemiilor de gripă.

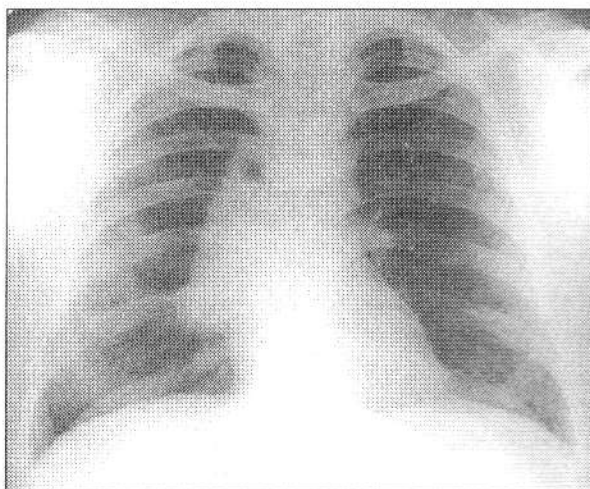
Sunt afectate mai ales vârstele extreme, survenind de obicei ca suprainfecție bacteriană după viroze respiratorii (gripă la bătrâni, rujeolă la copii). Deseori apare ca pneumonie nozocomială. Căile prin care stafilococul ajunge la parenchimul pulmonar sunt: aspirarea, inhalarea sau diseminarea hematogenă de la un focar aflat la distanță de pulmon.

Stafilococul determină de obicei un tablou de bronhopneumonie, survenită după un episod de infecție respiratorie virală. Debutul este brutal cu un sindrom infecțios sever (febră, frisoane repetate, alterarea marcată a stării generale), un sindrom respirator marcat (dispnee, cianoză, tuse cu expectorație mucopurulentă). Examenul obiectiv este sărac, putându-se evidenția multiple focare de condensare și/sau sindrom pleural.

Radiologic, există niște imagini sugestive pentru etiologia stafilococică (*figura 7.2. și figura 7.3.*).



**Figura 7.2.** Bronhopneumonie stafilococică bilaterală (cale hematogenă)  
Opacități periferice multiple, de intensitate medie, ovoidale, care, în evoluție, cresc în dimensiuni și cavitează



**Figura 7.3.** Abces pulmonar stafilococic

*Opacitate de intensitate medie prezentă la nivelul lobului superior drept, cu un mic nivel hidroaeric prezent în regiunea cranială a consolidării*

- pneumatocele sau imagini buloase, cu sau fără nivel lichidian, cu perete fin, cu evoluție extensivă, care se pot rupe în pleură rezultând un piopneumotorax. Ele apar mai ales la copii;

- opacități nodulare multiple cu tendință la abcedare (clarificare centrală), conflua-re și diseminare în mai mulți lobi pulmonari;

- empiem pulmonar sau piopneumotorax precoce.

În bronhopneumoniile stafilococice survenite prin diseminare hematogenă, foca-rele lobulare sunt multiple și diseminate bilateral în mai mulți lobi pulmonari.

Evoluția este severă chiar în pofida tratamentului antibiotic corect, mortalitatea fiind încă crescută. Complicațiile sunt frecvente, putând fi pleuropulmonare (empiem, piopneumotorax, abcese pulmonare multiple, SDRA) sau extrapulmonare (endocar-dite, pericardite, meningite, osteomielite, șoc septic).

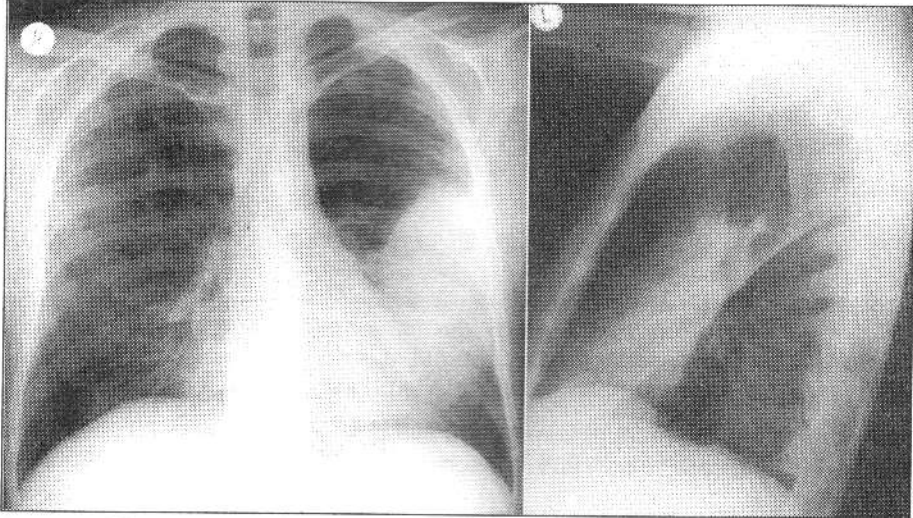
## **PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE** (*Bacilul Friedlander*)

*K. pneumoniae* (Kp) este un bacil gram negativ care poate fi găsit în flora saprofită a căilor respiratorii superioare la 1-60% din populația generală, mai frecvent la bă-trâni și la țarați.

Pneumonia cu Kp este de obicei nozocomială, afectând mai ales bolnavii gravi din secțiile de ATI, cei cu boli cardiorespiratorii cronice, diabet zaharat, ciroze hepatice sau imunodepresii. Kp ajunge în parenchimul pulmonar prin aspirarea secrețiilor nazofaringiene.

Tabloul clinic este cel al unei pneumonii pseudolobare severe, localizată cu predi-lectie la nivelul unui lob superior. Ea evoluează cu sindrom infecțios sever, spută ge-latinoasă, hemoptoică, tendință la colaps și insuficiență respiratorie acută.

Radiologic se remarcă de obicei o opacitate confluentă intensă la nivelul unui câmp pulmonar superior, descrisă clasic cu fiind un «bloc negru pneumonic»; poate ocupa teritoriul mai multor segmente, cu sau fără limitare la un lob (deseori delimitarea este marcată prin bombarea scizurii interlobare); evoluează deseori către abcedare și necroză (microclarități în interiorul opacității) și se însoțește frecvent de empiem pleural (*figura 7.4.*)



**Figura 7.4.** *Pneumonia cu Klebsiella (bloc negru pneumonic)*

*Pacient alcoolic cu consolidare extensivă alveolară în lobul superior drept, de intensitate mare, cu minimă bombare de scizură inferioară. Deși caracteristică pentru Klebsiella pneumoniae, imaginea aceasta apare rar*

Evoluția este de obicei severă, uneori fulminantă, cu mortalitate ridicată (25-50%). Complicațiile sunt frecvente putând fi pleuropulmonare (abcese, empieme, SDRA) cât și extrapulmonare (șoc endotoxinic).

### **PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE** (*Bacilul Pfeiffer*)

*Haemophilus influenzae* (Hi) este un cocobacil gram negativ, deseori capsulat, capsula fiind principalul factor de virulență. Există 6 serotipuri în funcție de antigenele capsulare. Serotipul b determină infecții invazive și severe.

Se apreciază că 75% din copii și 35% din adulți au în flora saprofită faringiană tulpini necapsulate de Hi. La bolnavii cu BPOC s-a izolat Hi chiar din secrețiile bronșice.

Copiii sub vârsta de 5 ani fac frecvent infecții severe, sistemice cu serotipul b (bronhopneumonii, meningite, epiglotite). Acestea apar de obicei ca suprainfecții bacteriene după viroze respiratorii. În țările în care se aplică vaccinarea sistematică anti-Hi a copiilor, infecțiile sistemice cu Hi au dispărut. În România vaccinarea anti-Hi este opțională.

Copiii mari și adulții, care în timp s-au imunizat contra serotipului b, fac infecții ușoare neinvazive (otite, bronșite, pneumonii).



Bătrânii, pacienții cu BPOC, imunodeprimații fac deseori pneumonii sau bronhopneumonii severe ca suprainfecții după viroze respiratorii.

Tabloul clinicoradiologic la copiii mici și bătrâni este cel al unei bronhopneumonii severe, cu afectare predominantă a lobilor inferiori, cu evoluție spre necroză, abcedare, empiem și diseminare hematogenă. La adulți, tabloul clinicoradiologic este asemănător pneumoniei pneumococice.

## **PNEUMONII CU ALȚI BACILI GRAM NEGATIVI**

(*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia sp.*, *Proteus sp.*, *E. coli*, *Acinetobacter*)

Ele sunt aproape exclusiv pneumonii nozocomiale, survenind la bolnavii gravi din secțiile ATI (intubați, traheostomizați, tratați cu multiple antibiotice). La acești pacienți apare o colonizare intensă a orofaringelui cu bacili gram negativi, de unde sunt ușor aspirați.

Pneumoniile cu acești bacili gram negativi îmbracă aspectul clinicoradiologic al unor bronhopneumonii severe, cu tendință la abcedare și necroză, letalitatea fiind foarte mare.

## **PNEUMONIA CU MORAXELLA CATARRHALIS**

*M. catarrhalis* este un diplococ gram negativ, aerob, aparținând deseori florei saprofite nazale a omului. El este frecvent implicat în infecțiile bronhopulmonare ale bolnavilor cu BPOC, precum și în sinuzitele și otitele copilului. Se apreciază că 80-95% din tulpinile de *M. catarrhalis* sunt secretoare de betalactamaze.

## **PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA**

*Legionella pneumophila* (*Lp*) este un bacil gram negativ mic, cu dezvoltare facultativ intracelulară, având ca habitat natural apa dulce și pământul umed. Principala sursă de infecție este reprezentată de instalațiile de aer condiționat sau apă potabilă. Calea de transmitere este aerodigestivă, contagiunea interumană fiind redusă.

Boala apare sporadic sau în mici focare epidemice (spitale, hoteluri), de obicei în sezonul cald. Sunt afectați mai ales bătrânii, alcoolicii, fumătorii, bronșiticii cronici și imunodeprimații non-HIV.

Clinic, infecția cu *Lp* poate îmbrăca diferite forme clinice: forme asimptomatice; febra de Pontiac (sindrom pseudogripal fără pneumonie); boala legionarilor.

În boala legionarilor, după o incubatie de 2-10 zile debutul este de tip pseudogripal (febră, frisoane, cefalee, fără rinofaringită). În perioada de stare tabloul clinic este compus din: febră discordantă cu pulsul, alterarea stării generale, tuse inițial seacă, apoi cu expectorație minimă mucoasă. Deseori evoluția este severă cu insuficiență respiratorie acută și SDRA (dispnee și cianoză marcate). În 25-75% din cazuri apar manifestări extrapulmonare care pot fi evocatoare pentru diagnostic: digestive (diaree, greață, vărsături); neurologice (confuzie, obnubilare, comă); renale (proteinurie, insuficiență renală acută); hepatice (citoliză hepatică moderată + icter); musculare (mialgii, mioliză).

Radiologic, se remarcă un aspect de pneumonie lobară, nesistematizată, care se extinde la alți lobi (deseori bilateral). Reacția pleurală este de obicei prezentă.

Biologic și biochimic se observă leucocitoză moderată cu limfopenie; valori crescute ale: ALAT, CPK, uree, creatinină; hiponatremie; hipofosfatemie; hematurie; proteinurie.

Evoluția este severă în absența tratamentului, cu mortalitate cuprinsă între 15-25%. Aceasta crește mult în cazul pneumoniilor nozocomiale cu Lp. Convalescența este lungă, putând apare recăderi după oprirea tratamentului. Complicațiile sunt frecvente, putând fi pulmonare (empiem, abces) sau extrapulmonare (insuficiență renală acută, șoc, CIVD, comă).

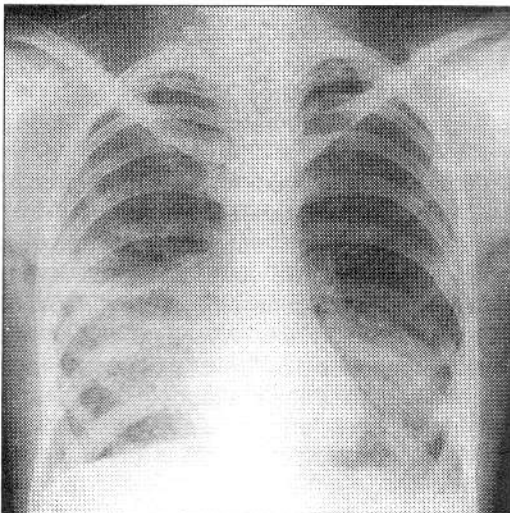
### **PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE** (*Agentul Eaton*)

*Mycoplasma pneumoniae* (Mp) este un microorganism aflat la granița dintre bacterii și virusuri, lipsit de perete rigid, cu afinitate crescută pentru mucoasa respiratorie unde produce leziuni distructive.

Pneumoniile cu Mp reprezintă peste 50% din pneumoniile interstițiale și până la 20% din totalul pneumoniilor. Mp determină frecvent infecții ale căilor respiratorii superioare (rinofaringită, sinuzite, timpanite buloase) și mai rar pneumonii. Ea afectează cu predilecție copiii după vârsta de 5 ani, adolescenții și tinerii. Infecția cu Mp survine în mici focare epidemice în colectivitățile de copii și tineri, mai ales în sezonul rece. Călea de transmitere este aerogenă, dar contagiozitatea este redusă.

Din punct de vedere clinicoradiologic, pneumonia cu Mp este prototipul pneumoniilor interstițiale, deși deseori ea evoluează către o pneumonie alveolo-interstițială (mixtă). Particularitățile clinice ale pneumoniei cu Mp sunt: incubatie cuprinsă între 1-5 săptămâni; prezența timpanitei buloase și hemoragice poate sugera etiologia Mp; prezența manifestărilor extrapulmonare mediate imunologic (depunere de complexe antigen-anticorp, fenomene autoimune).

Radiologic se remarcă infiltrate reticulo-nodulare, hiliobazale, uni sau bilaterale. Rareori apar opacități lobare, segmentare sau revărsat pleural (*figura 7.5.*).



**Figura 7.5.** *Pneumonie cu Mycoplasma pneumoniae (Agentul Eaton)*  
Infiltrație bilaterală hiliobazală, cu tendință la consolidare segmentară la nivelul lobului inferior stâng și minimă reacție pleurală laterobazală stângă. Aceste aspecte sunt greu de diferențiat de cele din pneumoniile virale

Biologic se constată: leucocitoză cu neutrofilie în 50% din cazuri; VSH mult crescută; prezența aglutininelor la rece în 50-70% din cazuri, care este evocatoare pentru diagnostic la un titru mai mare de 1/64; reacții fals pozitive pentru sifilis.

Evoluția este benignă și autolimitantă, dar vindecarea spontană se produce lent, în 2-4 săptămâni. Antibioticoterapia grăbește vindecarea. Convalescența este lungă.

Complicațiile sunt rar întâlnite. Ele pot fi clasificate în:

- Pleuropulmonare: SDRA, pleurezii serofibrinoase.
- Extrapulmonare: hematologice (anemii hemolitice datorate aglutininelor la rece, purpură trombocitopenică); neurologice (meningite, encefalite, mielite transverse, neuropatii periferice); cutanate (eritem polimorf până la sindrom Stevens-Johnson, eritem nodos, erupții variate); cardiace (mio- sau pericardite); artrite; renale (glomerulonefrite); digestive (hepatite, pancreatite); sindrom febril prelungit cu sau fără hepatosplenomegalie.

## PNEUMONII CU CHLAMYDII

Chlamydiile sunt microorganisme aflate la granița dintre bacterii și virusuri, care posedă perete propriu și care sunt întotdeauna „parazite” intracelulare. Ele sunt împărțite în 3 specii distincte: *C. trachomatis* care determină trahomul și unele boli venerice (limfogranulomatoza veneriană Nicolas Favre, uretrite, rectite); *C. psittaci* și *Ch. pneumoniae* (tulpina Twar) care produc pneumonii interstițiale și infecții de căi respiratorii.

*C. psittaci* are rezervor aviar reprezentat de: păsări exotice (papagali, canari) și păsări domestice (rațe, curcani, porumbei, găini). Păsările fac forme ușoare de boală (anorexie, diaree) și elimină chlamydii prin pene și fecale. Omul se infectează accidental prin inhalarea de praf provenit din penele păsărilor bolnave sau aer contaminat cu resturi de fecale aviare.

Boala are caracter profesional, afectând persoanele care vin în contact cu păsări. Boala transmisă de papagali se numește *psittacoză*, iar cea transmisă de alte păsări se cheamă *ornitoză*. Transmiterea interumană este excepțională.

*C. psittaci* determină un tablou clinic de pneumonie interstițială cu următoarele particularități: incubatie cuprinsă între 1-2 săptămâni; debut pseudogripal cu cefalee intensă, care mimează o meningită; mialgii intense în centuri; angină; manifestări extrapulmonare prin diseminare sanguină și vasculită multiviscerală; splenomegalie.

*C. pneumoniae* (Twar) are rezervor uman și transmitere interumană pe cale aeriană. Ea determină frecvent infecții ale căilor respiratorii superioare sau inferioare și mai rar pneumonii interstițiale însoțite de angină și cu evoluție trenantă.

Radiologic, inițial apare un aspect de pneumonie interstițială, iar după o săptămână pot apare una sau mai multe opacități sistematizate, cu aspect de „geam mat” care afectează de obicei lobii mijlocii. Aspectul radiologic sugerează o pneumonie mixtă, alveolo-interstițială.

Biologic se constată deseori o creștere a titrului ALAT.

Evoluția este de obicei trenantă, cu convalescență prelungită. Există forme ușoare pseudogripale și forme severe pseudotifoidice, care netratate au o mortalitate ridicată.

Complicațiile pot fi pulmonare (insuficiență respiratorie acută) și extrapulmonare prin diseminare sanguină (pericardite, miocardite, meningite, encefalite, poliradiculonevrite, hepatonevrite).

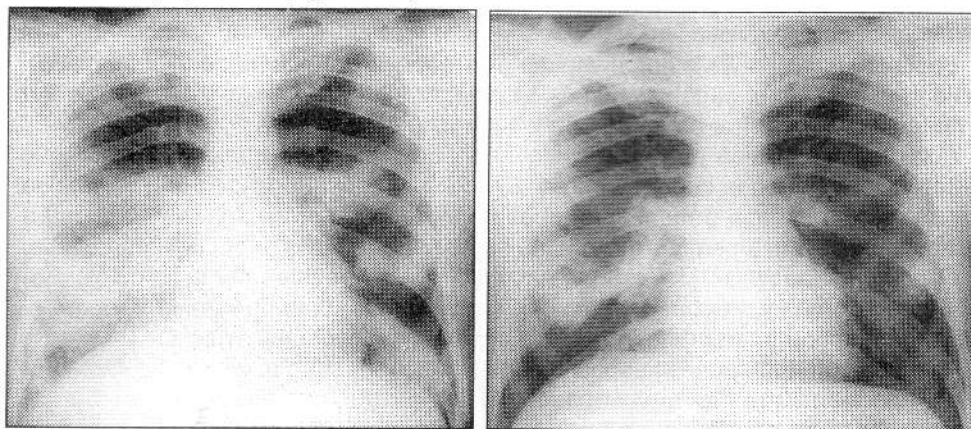
## **PNEUMONIA CU COXIELLA BURNETTI** (*Febra Q*)

*Coxiella Burnetti* (*Cb*) este atașată familiei Rickettsiilor, care sunt niște microorganisme aflate la granița dintre bacterii și virusuri, parazite intracelulare, transmise la om prin înțepăturile unor artropode. Rickettsiile produc boli febrile cu afectare vasculară, stare tifică și exantem. *Cb* se deosebește de rickettsii prin următoarele caractere: este rareori transmisă prin intermediul artropodelor; este foarte rezistentă în mediul exterior; reacția Weil Felix este negativă.

Sursa de infecție este reprezentată de bovine, ovine, caprine sau rozătoare. Acestea fac boli ușoare, uneori asimptomatice, soldate cu avort sau sterilitate. Omul se infectează accidental pe cale aeriană (aer sau praf contaminat), digestivă (lapte contaminat) sau cutaneomucoasă (contact direct cu animalul bolnav). Omul are o susceptibilitate la infecții cu *Cb* superioară animalelor, și de multe ori, cazul de boală umană este revelator pentru existența unui focar animal ignorat.

Boala are caracter profesional, afectând mai ales agricultorii, veterinarii, zootehniștii, îngrijitorii de animale și este mai frecventă în mediu rural. Clinic, *Cb* produce un tablou de pneumonie interstițială cu următoarele particularități: incubatie cuprinsă între 10-20 zile; debut pseudogripal cu febră, cefalee, mialgii și artralgii intense; sindrom respirator discret (tuse seacă); evoluție trenantă; hepatosplenomegalie.

Radiologic se constată un aspect de pneumonie interstițială pe fondul unui aspect de «geam mat» al întregului parenchim. Uneori apar opacități sistematizate „vâtoase” sau reacții pleurale (*figura 7.6.*).



**Figura 7.6.** *Febra Q*

*Opacități de intensitate slabă situate predominant în periferia câmpurilor pulmonare, cu aspect de geam mat. Radiografiile executate la interval de 7 zile arată evoluția îndelungată a infiltratelor, cu regresie lentă și progresivă de la periferie spre centru, cu păstrarea aspectului de geam mat*

Biologic se observă deseori o creștere a titrului ALAT.

Evoluția este spontan favorabilă în 8-15 zile, antibioticele grăbind vindecarea. Uneori infecția capătă o evoluție trenantă manifestată fie prin hepatită cronică granulomatoasă, fie prin endocardită subacută cu hemoculturi negative și cu vegetații mici. Prognosticul endocarditei depinde de precocitatea diagnosticului și tratamentului.

Complicațiile sunt rare, fiind reprezentate de meningite, encefalite, pericardite sau miocardite.

## PNEUMONIILE VIRALE

Ca frecvență, virusurile reprezintă a doua cauză de pneumonie interstițială după *M. pneumoniae*, dar trec pe primul loc în cursul epidemiilor de gripă.

Virusurile cele mai frecvent implicate sunt:

- La sugar și copil: virusul sincițial respirator; adenovirusuri (tip 7); virusuri paragripale (tip 3); virusuri gripale; virusul rujeolic.

- La adultul imunocompetent: virusuri gripale.

- La bătrâni: virusuri gripale și paragripale; virusul sincițial respirator.

- La pacienții cu imunodepresie celulară: virusul citomegalic, virusurile herpes simplex și virusul varicelozosterian.

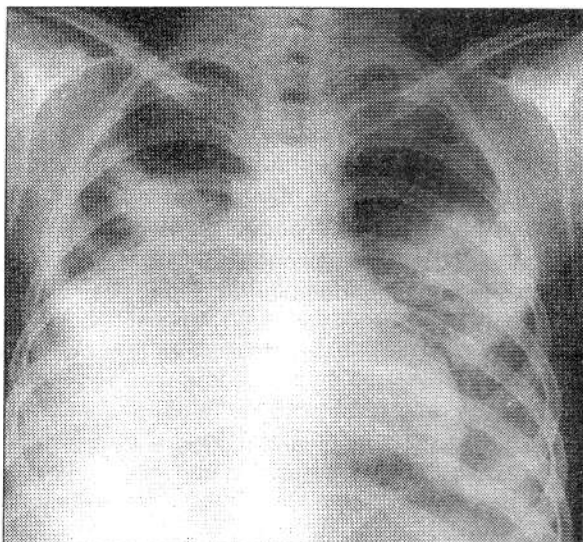
Virusurile ajung la pulmon prin propagarea lor din căile respiratorii superioare către bronhiolite (bronșiolită) și către interstițiul pulmonar și alveole. Rareori, la imunodeprimați virusurile ajung la pulmon pe cale hematogenă.

Virusurile produc un tablou clinicoradiologic de pneumonie interstițială cu evoluție de obicei favorabilă, cu excepția sugarilor, bătrânilor, imunodeprimaților. Aceștia fac de obicei forme severe, bronhopneumonice, cu insuficiență respiratorie acută.

Astfel, virusurile gripale pot provoca la vârstele extreme, gravide și la bolnavii cu BPOC o formă severă de bronhopneumonie edematoasă și hemoragică cu insuficiență respiratorie acută severă (*figura 7.7.*). Virusul sincițial respirator, virusul paragripal 3 și adenovirusul 7 pot determina la sugari bronșiolite capilare sufocante (catar sufocant). Virusul rujeolic determină la copiii imunodeprimați o formă severă de bronhopneumonie cu celule gigante (*figura 7.8.*).

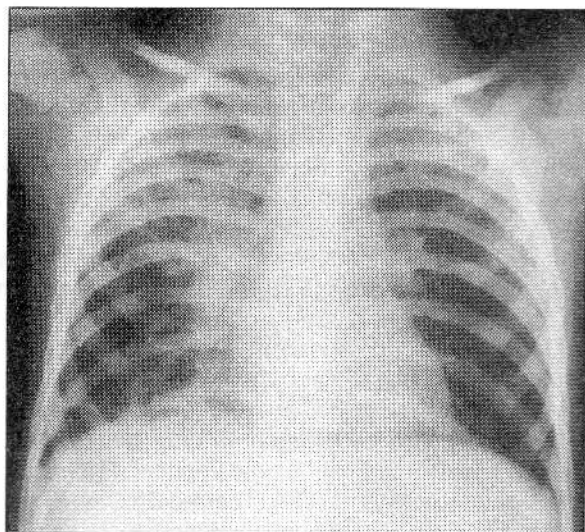
Epidemia de pneumonie atipică (sindrom acut respirator sever - SARS) izbucnită în Asia în iarna anului 2002 a demonstrat că există permanent riscul apariției unor noi tulpini de virusuri cu tropism respirator, care pot antrena o morbiditate și o mortalitate importantă. De aceea este necesară perfecționarea unor teste de diagnostic rapid, care să precizeze cât mai repede agentul etiologic implicat. Pentru gripă s-au pus recent la punct 2 teste de diagnostic rapid: Flu OIA (Thermo BioStar, Boulder CO) și Quick Vue (Quindel, San Diego, CA). Ele utilizează prelevate nazale sau faringiene și au o sensibilitate de 65%, respectiv 92% și o specificitate de 100%, respectiv 63%<sup>45</sup>. Alte 3 teste de diagnostic rapid în gripă se află în curs de evaluare: Directigen FluA, Directigen Flu A+B, Zstat Flu. Introducerea acestor teste în practica curentă ar putea permite: detecția rapidă a unei noi epidemii; reducerea prescripțiilor și/sau a duratei antibioticoterapiei; creșterea prescripțiilor de antivirale.

Orice pneumonie virală se poate suprainfecța bacterian cu stafilococ, pneumococ sau *H. influenzae*, mai ales la vârstele extreme și la pacienții cu boli cardiorespiratorii cronice.



**Figura 7.7.**  
*Pneumonie gripală*

*Opacități difuze (alveolită exsudativă edematoasă) de intensitate slabă (aspect vătós) orientate de-a lungul căilor peribronhovasculare, cu ușor aspect striat datorat cordoanelor hilare ce le străbat, situate în ambele câmpuri pulmonare, cu reacție pleurală la baza stângă*



**Figura 7.8.**  
*Bronhopneumonie în rujeolă la copil imunocompetent*

*Focare bronhopneumonice bilaterale, situate predominant în dreapta, pe fond de infiltrație interstițială perihilară bilaterală și paracardiacă dreaptă, cu minimă reacție pleurală bazală dreaptă*

## CRITERII DE SPITALIZARE ÎN PNEMONIILE COMUNITARE

În fața unei PC diagnosticate, clinicianul trebuie să analizeze semnele de gravitate și factorii de risc pentru a putea încadra pacientul în una din următoarele 4 categorii: pacienți care necesită spitalizare în servicii ATI, pacienți care trebuie spitalizați

în secții non-ATI, pacienți care pot fi tratați ambulator, dar necesită o supraveghere atentă și pacienți care pot fi tratați ambulator fără riscuri.

În 1990, Fine a publicat rezultatele primelor sale studii asupra factorilor predictivi de mortalitate în PC<sup>10</sup>. Riscul de deces la 30 de zile a fost stabilit grație unor scoruri calculate pornind de la următoarele elemente: date demografice, comorbidități, elemente patologice la examenul obiectiv, modificări radiologice și biologice (tabelul 7.8.a și 7.8.b). Pe baza acestor date, Fine a identificat 5 clase (I-V) de risc în PC<sup>11</sup>.

Pacienții din clasa I au riscul de mortalitate cel mai mic și pot fi tratați ambulator. Pacienții care nu aparțin clasei I necesită un bilanț biologic și radiologic pentru a se putea evalua corect riscul de mortalitate prin calcularea scorului Fine.

Pacienții care aparțin clasei II numai prin elementul vârstă sau printr-o singură comorbiditate sau un singur element clinic sau biologic pot fi tratați ambulator cu antibioticoterapie per os. Restul pacienților din clasa II precum și cei din clasa III au nevoie de antibioticoterapie parenterală, care poate fi efectuată fie la domiciliu, fie printr-o spitalizare de scurtă durată.

Pacienții din clasele IV și V trebuie obligatoriu spitalizați pentru antibioticoterapie parenterală și monitorizare continuă.

*Tabelul 7.8.a. Calcularea scorului Fine în pneumoniile comunitare<sup>11</sup>*

Factori de risc	Nr. puncte
<b>Factori demografici</b> - <b>Vârsta:</b> - Bărbat - Femeie - <b>Colectivități închise</b>	Vârsta în ani Vârsta în ani - 10 + 10
<b>Comorbidități:</b> - Neoplazii - Hepatopatii - Insuficiență cardiacă congestivă - Boală cerebrovasculară - Boală renală	+ 30 + 20 + 10 + 10 + 10
<b>Modificări la examenul obiectiv:</b> - Afectarea stării de conștiență - Frecvență respiratorie > 30/min - TA sistolică < 90 mmHg - Temperatură <35°C sau >40°C - Frecvență cardiacă >125/min	+ 20 + 20 + 20 + 15 + 10
<b>Modificări biologice și radiologice:</b> - pH arterial < 7,35 - uree > 11 mmol/l - Na < 130 mmol/l - Glicemie > 14 mmol/l - Hematocrit < 30% - PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg - Epanșament pleural	+ 30 + 20 + 20 + 10 + 10 + 10 + 10

**Tabelul 7.8.b. Clasificarea pacienților cu pneumonii comunitare în 5 clase de risc, în funcție de scorul Fine<sup>11</sup>**

Clasa de risc	Scor Fine (Nr. puncte)	Nivel de risc	Mortalitate	Tratament
Clasa I		Mic	0,1-0,4%	Ambulator - tratament per os
Clasa II	≤ 70	Mic	0,6-0,7%	Ambulator - tratament per os sau parenteral
Clasa III	71 – 90	Mic	0,9-2,8%	Ambulator sau Spitalizare de scurtă durată - tratament parenteral
Clasa IV	91 – 130	Moderat	8,2-9,3%	Spitalizare - tratament parenteral
Clasa V	> 130	Mare	27-31%	Spitalizare - tratament parenteral

Aceste scoruri au fost calculate în urma unor studii efectuate asupra pacienților cu PC spitalizați. Ele nu au fost încă validate prin studii prospective realizate și asupra pacienților non-spitalizați.

Există și alți factori de care medicul trebuie să țină seama când analizează necesitatea spitalizării cum ar fi: complianța pacientului, posibilitatea și calitatea îngrijirii la domiciliu precum și condițiile socioeconomice. Prin urmare clinicianul trebuie să utilizeze scorul Fine ca factor orientativ și nu decisiv în stabilirea conduitei terapeutice în PC.

În figura 7.9. este prezentat un algoritm decizional prin care se analizează necesitatea spitalizării PC, conform ultimei Conferințe de Consens a „Société de Pathologie infectieuse de langue française” (SPILF) din septembrie 2000<sup>14</sup>. Coroborând acest arbore decizional cu scorul Fine se vor distinge 4 categorii de situații (tabelul 7.9.)<sup>11,14</sup>:

- Adulți aparent sănătoși, fără semne de gravitate și fără comorbidități, care vor putea fi tratați ambulator;
- Adulți cu comorbidități, dar fără factori de risc, care pot fi tratați ambulator;
- Adulți care trebuie spitalizați în secții non-ATI;
- Adulți care trebuie internați în servicii ATI.

**Tabelul 26. Criterii pentru evaluarea necesității spitalizării în PC<sup>11,14</sup>**

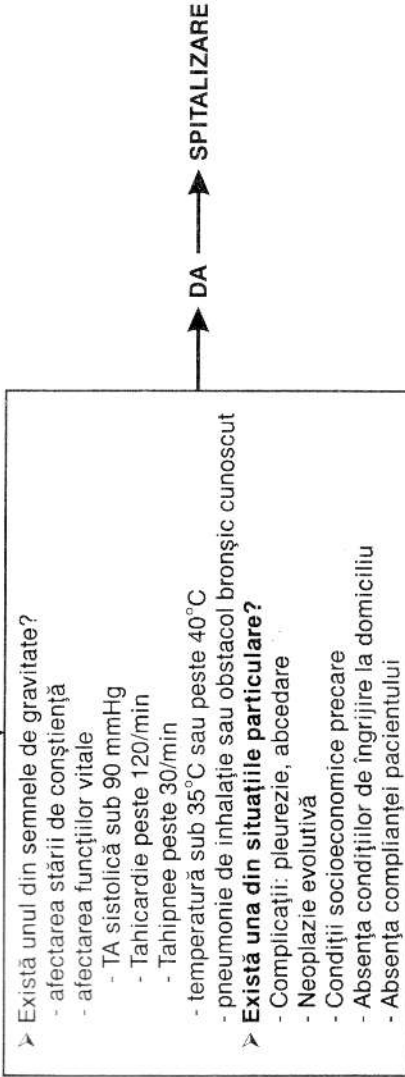
<p><b>Pacienți care trebuie spitalizați urgent în servicii de ATI<sup>12</sup></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Tahipnee &gt; 30/min</li> <li>● PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 250 mmHg</li> <li>● Pacienți care impun ventilație asistată</li> <li>● Pneumonie multilobară sau bilaterală sau extinderea taliei opacității radiologice cu &gt; 50% în 48 de ore</li> <li>● Șoc (TA sistolică &lt; 90 mmHg sau TA diastolică &lt; 60 mmHg)</li> <li>● Pacienți care necesită tratament vasopresor pentru mai mult de 4 ore</li> <li>● Diureză orară &lt; 20 ml/oră sau diureză în 4 ore &lt; 80 ml /oră, în absența unei alte cauze de insuficiență renală acută</li> </ul>
--	--



Tabelul 7.9. (continuare)

<p><b>Pacienți care trebuie spitalizați în secții non-ATI</b></p>	<p>Pacienți cu <b>semne de gravitate și/sau factori de risc</b>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Afectare recentă a stării de conștiență (dezorientare temporospațială, stupor, comă)</li> <li>● Anomalii severe ale semnelor vitale: TA sistolică &lt; 90 mmHg, AV &gt; 120/min, Rata respiratorie &gt; 30/min</li> <li>● Hipoxie arterială: pO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg</li> <li>● Complicații: empiem, artrită septică, meningită, endocardită</li> <li>● Anomalii biologice recente: Na &lt; 130 mmol/l, hematocrit &lt; 30%, neutrofile &lt; 1.000/mm<sup>3</sup>, creatinină &gt; 2,5 mg/dl,</li> <li>● Comorbidități: neoplazii, boli renale sau hepatice, insuficiență cardiacă congestivă, boli cerebrovasculare</li> <li>● Pneumonie de aspirație</li> <li>● Obstacol bronșic subiacent cunoscut</li> </ul>
<p><b>Pacienți care nu trebuie spitalizați, dar care necesită o supraveghere și un tratament particular</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacienții încadrați în clasa II numai din cauza vârstei sau a unei singure comorbidități sau a unei singure modificări clinice sau biologice</li> <li>● Restul pacienților din clasa II + pacienții din clasa III pentru care antibioticoterapia orală este insuficientă, necesitând o antibioticoterapie injectabilă (la domiciliu sau scurtă spitalizare)</li> </ul>
<p><b>Pacienți care NU trebuie spitalizați</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacienți cu vârsta &lt; 50 de ani</li> <li>● Pacienți <b>fără</b> comorbidități: neoplazii, insuficiență cardiacă congestivă, boală cerebrovasculară, boală renală, boală hepatică</li> <li>● Pacienți <b>FĂRĂ</b> anomalii clinice: afectarea stării de conștiență, tahicardie &gt; 125/min, tahipnee &gt; 30/min, TA sistolică &lt; 90 mmHg, temperatură &lt; 35°C sau &gt; 40°C</li> </ul>

**Pacient cu pneumonie comunitară**



→ NU

**Evaluarea factorilor de risc pentru mortalitate:**

- vârsta peste 65 ani
- insuficiență cardiacă congestivă
- boală cerebrovasculară (AVC, AIT)
- insuficiență renală cronică
- hepatită cronică/ciroză hepatică
- diabet zaharat dezechilibrat
- BPOC; Insuficiență respiratorie cronică
- Imunodepresie: cortico/chimioterapie în ultimele 6 luni, infecție HIV (CD4 sub 200), splenectomie
- drepanocitoză
- spitalizare în ultimul an
- colectivitate închisă

**Strategie de decizie a spitalizării PC în funcție de vârstă și numărul factorilor de risc:**

	0 factori de risc	1 factor de risc	≥ 2 factori de risc
Vârsta sub 65 ani	Tratament ambulator	Tratament ambulator	Spitalizare
Vârsta peste 65 ani	Tratament ambulator	Spitalizare	Spitalizare

*Figura 7.9. Algoritm de evaluare a necesității spitalizării în pneumoniile comunitare<sup>14</sup>*

## TRATAMENT

### 1. REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A PRINCIPALELOR BACTERII IMPLICATE ÎN PC

Înainte de a discuta despre strategiile de antibioticoterapie în PC am considerat utilă o punere la punct asupra stadiului actual al rezistenței la antibiotice pentru principalele bacterii implicate în etiologia PC.

#### 1.1. Rezistența la antibiotice a pneumococului

Rezistența pneumococului la antibiotice a fost semnalată încă din anul 1940 pentru sulfamide, în anii 1960-1970 pentru tetracicline și după 1980 pentru penicilină.

##### a) Betalactamine

Scăderea sensibilității pneumococului la penicilina G se datorează reducerii afinității pentru penicilină a moleculelor țintă din peretele bacterian (PBP - penicilin binding protein). Această modificare afectează întreaga familie a betalactaminelor, dar CMI variază în funcție de moleculă. Imipenemul, majoritatea cefalosporinelor injectabile de generația a III-a și amoxicilina sunt active asupra pneumococului cu sensibilitate diminuată la penicilină (PSDP). Cefalosporinele orale (cu excepția cefpodoximei) nu sunt active pe PSDP.

Centrul de referință pentru pneumococ din Franța<sup>17</sup> împarte tulpinile de pneumococ în funcție de sensibilitatea la penicilina G în:

- Tulpini sensibile (PSP): CMI < 0,1 mg/l
- Tulpini cu sensibilitate diminuată (PSDP), care la rândul lor se împart în:
  - tulpini cu sensibilitate intermediară (PSIP): CMI = 0,125-1mg/l
  - tulpini rezistente la penicilină (PRP): CMI > 1 mg/l

Sensibilitatea pneumococului la penicilina G este testată fie prin antibiogramă difuzimetrică cu discuri de oxacilină (1 μg)<sup>1,17</sup>, fie prin determinarea CMI la penicilină folosind metoda diluțiilor.

Factorii de risc pentru o infecție cu tulpini PRP sunt:

- vârstele extreme
- imunodepresia
- spitalizare în ultimele 3 luni
- tratament cu betalactamine în ultimele 3 luni
- pneumonii sau infecții de căi respiratorii superioare în ultimii ani
- pneumonie nozocomială
- prezența a cel puțin 2 din următorii factorii de gravitate:
  - patologii asociate severe
  - vârsta peste 75 de ani
  - leucopenie sub 5.000/mm<sup>3</sup>
  - stare de șoc (TA sistolică < 90 mmHg, hipoperfuzie periferică)
  - afectare multilobară.

Antibioticele active *in vitro* asupra tulpinilor PSDP sunt:

- Betalactamine: amoxicilina, cefotaxima, ceftriaxona și imipenemul. Penicilina G în doze mari (150.000-200.000 UI/kg/zi) sau amoxicilina 3 g/zi, administrate pe cale parenterală pot realiza concentrații serice mai mari de 2 mg/l pentru mai multe ore. Anchete largi efectuate în Franța, precum și studii pe modele experimentale de pneumonie pneumococică au demonstrat că amoxicilina per os 3 g/zi este activă asupra PRP (CMI = 4 mg/l)<sup>26,27</sup>.

- pentru tulpinile de pneumococ cu CMI la penicilină  $\geq 2$  mg/l: cefotaxima, ceftriaxona, carbapenemele, glicopeptidele (vancomicina, teicoplanina), fluoroquinolonele antipneumococice, pristinamicina, linezolidul.

Tulpinile PRP au un procent mai mare de rezistență la alte antibiotice față de PSP: alte betalactamine, macrolide, tetraciline, cotrimoxazol, cloramfenicol. Se apreciază că 75% din tulpinile PRP sunt rezistente concomitent la cel puțin 3 antibiotice<sup>16</sup>.

Rezistența pneumococului la penicilină nu se corelează cu rezistența la rifampicină, fluoroquinolone, glicopeptide și sinergistine.

Utilizarea asocierilor de betalactamine cu inhibitori de betalactamaze nu are nici o utilitate în infecțiile cu tulpini PSDP sau PRP, deoarece în mecanismul de rezistență nu intervin betalactamazele.

Tulpinile PSDP au o repartiție geografică heterogenă. În Europa, nivelul de rezistență crește de la Nord la Sud, de la sub 3% în Scandinavia la peste 30% în Franța și Spania (figura 7.10.)<sup>42</sup>. Tulpinile rezistente sunt mult mai frecvent întâlnite în Spania, Franța și Grecia față de Austria, Anglia, Germania și țările scandinave.

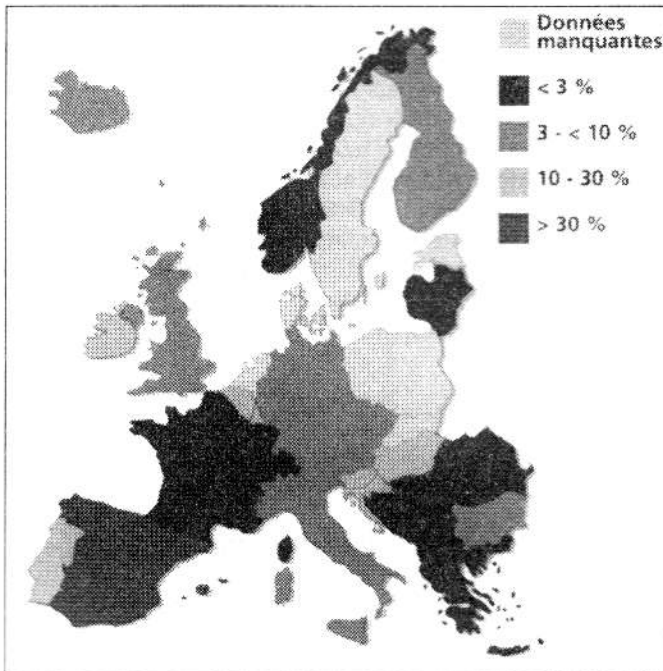


Figura 7.10. Distribuția geografică a rezistenței pneumococului la penicilină în Europa<sup>42</sup>

În SUA, fenomenul de rezistență a pneumococului la penicilină s-a dezvoltat ceva mai târziu decât în Europa, predominând în ultima decadă. În 1994 s-a raportat un procent de 24% tulpini PSDP, din care în 10% aveau CMI peste 2 mg/ml<sup>1</sup>. Un studiu recent a arătat că nivelul de rezistență la penicilină a crescut de la 5,6% în 1992 la 20,7% în 2001, iar la eritromicină de la 6,4% la 28,8%. Există variații mari de la un stat la altul: pentru penicilină nivelul de rezistență variază între 10,3-29,5%, iar pentru macrolide între 16,2-39,2%<sup>35</sup>.

În Asia, rezistența pneumococului la penicilină are mari variații de la o țară la alta: Coreea - 70%; India - 1,3%; Vietnam - 90%. Aceste rezultate trebuie interpretate cu grijă, deoarece numărul de tulpini studiate din fiecare țară a fost redus<sup>36</sup>.

În România s-au efectuat până în prezent studii izolate și restrânse asupra sensibilității la antibiotice a pneumococilor. Majoritatea studiilor au analizat tulpini de pneumococ izolate din hemoculturi sau LCR. Un studiu retrospectiv realizat în 1999 asupra sensibilității la antibiotice a 237 tulpini de pneumococ izolate din infecții invazive de la pacienți internați în cele două Spitale de Boli Infecțioase din București a evidențiat următoarele:

- 30,4% din tulpini erau rezistente la Penicilină (prin metoda difuzimetrică);
- 13,5% din tulpini erau rezistente la Eritromicină;
- 15,2% din tulpini erau rezistente la Tetraciclină;
- 25,3% din tulpini erau rezistente la Cotrimoxazol;
- 5,5% din tulpini erau rezistente la Cloramfenicol;
- 11,8% din tulpini erau rezistente la Fluoroquinolonă;
- 14,8% din tulpini erau rezistente la Rifampicină.

Nu au existat tulpini rezistente la cefalosporinele de generația a 3-a. În România sunt necesare studii ample, multicentrice în care să fie incluse atât tulpini de pneumococ izolate din infecții invazive, cât și tulpini izolate de la nivel faringian, otic sau din spută.

#### ***b) Alte antibiotice***

Rezistența tulpinilor invazive de pneumococ (provenite din hemoculturi) a crescut progresiv între 1987-1997<sup>18</sup> pentru majoritatea antibioticelor:

- tetraciclină: de la 20% în 1987 la 22,8% în 1997;
- eritromicină: de la 18% în 1987 la 31,7% în 1997;
- cloramfenicol: de la 5% în 1987 la 10,1% în 1997;
- cotrimoxazol: de la 10% în 1987 la 26,2% în 1997.

Rezistența tulpinilor non-invazive de pneumococ a crescut spectaculos între 1984-1996<sup>16</sup> pentru majoritatea antibioticelor:

- tetraciclină: de la 25% în 1987 la 33% în 1996;
- eritromicină: de la 20% în 1984 la 51% în 1996;
- cotrimoxazol: de la 10% în 1984 la 42% în 1996.

Proporția de tulpini rezistente este mai mare la copiii față de adulți<sup>16</sup>:

- eritromicină: 48% la copii și 30% la adulți;
- cotrimoxazol: 40% la copii și 28% la adulți;
- tetraciclină: 28% la copii și 21% la adulți.

Rezistența la macrolide, cotrimoxazol și tetracicline este mai mare la tulpinile PSDP<sup>16</sup>:

- eritromicină: 31% pentru tulpinile PSP și de 67% pentru PSDP;
- cotrimoxazol: 16% pentru PSP și 62% pentru PSDP;
- tetracicline: 19% pentru PSP și 38% pentru PSDP;
- cloramfenicol: 8% pentru PSP și 48% pentru PSDP.

Datele furnizate în 1999 de către „Observatoires Regionaux du Pneumocoque”<sup>32</sup> din Franța, care supraveghează 300 de spitale, sunt sintetizate în *tabele 7.10., 7.11, 7.12. și 7.13.*

Au fost studiate 5.192 tulpini izolate de la copii sub vârsta de 16 ani și 11.564 tulpini izolate de la adulți. Originea pneumococilor izolați în 1999 a variat în funcție de vârsta pacienților astfel:

- la copii au predominat originea pulmonară (31%), otică (29%) și hemocultura (8%);
- la adulți a predominat originea pulmonară (66%) și hemocultura (23%).

La copil, cu excepția rifampicinei, sensibilitatea tulpinilor de pneumococ variază în funcție de tipul prelevatului. Procentul de tulpini rezistente este întotdeauna mai mare în puroiul provenit din ureche (*tabelul 7.10.*)<sup>32</sup>.

Tulpinile cu înaltă rezistență la amoxicilină sunt puțin frecvente, indiferent de tipul prelevatului.

La adult, indiferent de natura prelevatului (inclusiv hemocultura) rezistența pneumococului este crescută pentru: eritromicină, tetraciclină, cotrimoxazol și cloramfenicol (*tabelul 7.12.*)<sup>32</sup>.

**Tabelul 7.10. Rezistența (I+R) la antibiotice a pneumococilor izolați de la copii în 1999<sup>32</sup>**

	Eritromicină	Cotrimoxazol	Tetraciclină	Rifampicină	Cloramfenicol
Hemocultură (n = 424)	50,2%	43,3%	30,1%	0,3%	29,6%
Puroi otic (n = 1.519)	73,2%	55,4%	40,6%	0,4%	34%
Spută (n=1.623)	66%	50,7%	36%	0,7%	28,3%
Alte prelevate (n = 1.563)	60,2%	47,3%	33,6%	1,2%	25,9%
LCR (n = 113)	56,3%	43,2%	32,6%	029,6%	
Total tulpini testate (n = 5192)	65%	50,4%	36,1%	0,7%	29,1%

**Tabelul 7.11.** Sensibilitatea la penicilina G, amoxicilină și cefotaximă a tulpinilor de pneumococ izolate de la copii, în 1999<sup>32</sup>

	Penicilina G (%)	Amoxicilină (%)	Cefotaximă (%)
Hemocultură (n = 424)			
• I	31,7	19,1	15,1
• R	10,1	1,9	0
• I+R	41,8	21	15,1
Puroi otic (n = 1519)			
• I	45,5	34,2	26,7
• R	18,1	2,8	0,5
• I+R	63,6	37	27,2
Spută (n = 1623)			
• I	36,8	30,8	21,6
• R	17,4	3,5	1,2
• I+R	54,2	34,3	22,8
Alte prelevate (n = 1563)			
• I	31,1	24,1	17,7
• R	13,2	2,4	0,6
• I+R	44,3	26,5	18,3
LCR (n = 113)			
• I	32	19,6	19,6
• R	9	2,6	0
• I+R	41	22,2	19,6
Total tulpini testate (n =5192)			
• I	36,9	28,6	21,3
• R	15,8	2,8	0,7
• I+R	52,7	21,6	22

Legendă: I = intermediar sensibil; R = rezistent

**Tabelul 7.12.** Rezistența (I+R) la antibiotice a pneumococilor izolați de la adulți în 1999<sup>32</sup>

	Eritromicină	Cotrimoxazol	Tetraciclină	Rifampicină	Cloramfenicol
Hemocultură (n = 2696)	42,6%	36,8%	26,6%	0,4%	24%
Puroi otic (n=332)	58,9%	42,3%	33,2%	0,4%	33%
Spută (n = 7723)	49,8%	38,9%	31,2%	0,4%	22,1%
Alte prelevate (n = 718)	40,8%	31,6%	27,1%	0,1%	18,8%
LCR (n = 199)	52,4%	35%	30,5%	0%	28%
Total tulpini testate (n=11564)	47,8%	37,9%	29,9%	0,4%	22,7%

La adult, tulpinile cu rezistență înaltă la amoxicilină și cefotaximă sunt rare indiferent de prelevat, nedepășind 1,8% pentru amoxicilină și 0,5% pentru cefotaximă<sup>32</sup>. Din LCR nu s-au izolat tulpini cu rezistență înaltă la amoxicilină sau cefotaximă.

**Tabelul 7.13.** Sensibilitatea la penicilina G, amoxicilină și cefotaximă a tulpinilor de pneumococ izolate de la adulți, în 1999<sup>32</sup>

	Penicilina G (%)	Amoxicilină (%)	Cefotaximă (%)
Hemocultură (n=2696)			
• I	26,6	20,7	14,4
• R	10,6	0,8	0,1
• I+R	37,2	21,5	14,5
Puroi otic (n= 332)			
• I	32,6	24,3	20,7
• R	12,8	1,8	0
• I+R	45,4	26,1	20,7
Spută (n=7723)			
• I	30,7	23	14,6
• R	10,7	31,5	0,4
• I+R	41,4	24,5	15
Alte prelevate (n=718)			
• I	23,2	16,5	13,1
• R	9,3	1,2	0,4
• I+R	32,5	17,7	13,5
LCR (n= 199)			
• I	28	18	12,6
• R	9	0	0
• I+R	37	18	12,6
Total tulpini testate (n=11564)			
• I	29,1	22	14,7
• R	10,7	1,3	0,3
• I+R	39,8	23,3	15

Legendă: I = intermediar sensibil; R = rezistent

În 2001, datele furnizate de „*Observatoires Regionaux du Pneumocoque*“ din Franța au fost și mai alarmante. Au fost studiate 5.804 tulpini de pneumococ, dintre care 55% aveau sensibilitate diminuată la penicilină, iar dintre acestea 14% aveau rezistență înaltă. La copii procentul de tulpini cu sensibilitate diminuată la penicilină a fost de 71%, iar la adulți de 46%. Din fericire, numai 3,6% din tulpinile cu sensibilitate diminuată la penicilină aveau rezistență înaltă la amoxicilină și 0,3% aveau rezistență înaltă la cefotaximă. În funcție de vârstă și tipul prelevatului, nivelul de rezistență la macrolide variază între 40-77%, la tetraciline între 28-44%, iar la cotrimoxazol între 31-54%. Nu s-au înregistrat tulpini rezistente la vancomicină<sup>37</sup>.

Rezultatele unui studiu<sup>39</sup> internațional multicentric (PROTEK) efectuat între 1999-2000 asupra rezistenței pneumococului la penicilină și macrolide sunt schematizate în figura 7.11. și figura 7.12.



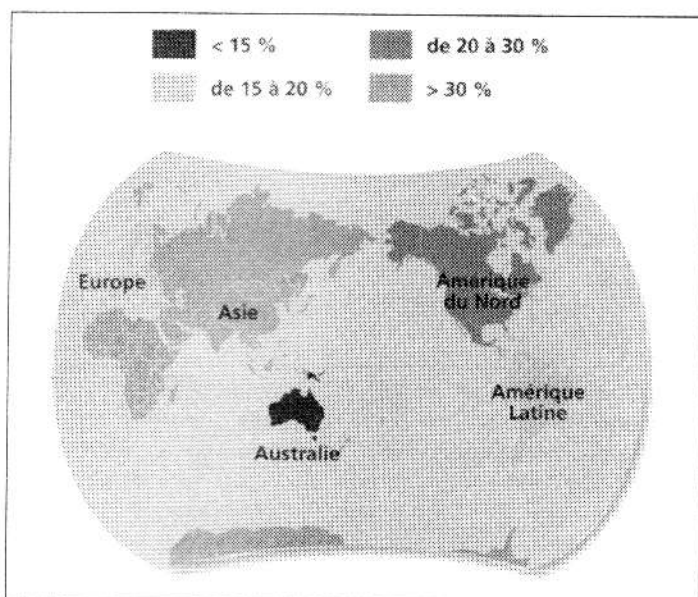


Figura 7.11. Prevalența pneumococului penicilino-rezistent în lume<sup>39</sup>

### c) Fluoroquinolone

Școala medicală franceză<sup>14</sup> apreciază că:

- Pefloxacină este inactivă pe pneumococ.
- Ofloxacină și ciprofloxacina nu sunt recomandate în terapia PC pneumococice din cauza proprietăților farmacocinetice și a CMI cuprinse între 1-2 mg/l.

- Dintre quinolonele noi „antipneumococice“ în Franța sunt comercializate sparfloxacină, levofloxacină, lomefloxacina și moxifloxacină. Majoritatea studiilor efectuate până acum au demonstrat că fluoroquinolonele antipneumococice au eficacitate egală sau comparabilă cu ceftriaxonă și amoxicilina<sup>23,24,25</sup>. Alegerea lor în terapia PC trebuie să țină seama și de posibilele efecte adverse, dintre care reductibilă este torsada vârfurilor (ECG) cu risc de moarte subită. Pentru moment ele sunt indicate pentru cazurile în care antibioterapia inițială s-a soldat cu un eșec, în PC spitalizate datorită prezenței factorilor de risc și/sau de gravitate și la pacienții sensibilizați la betalactamine. Un studiu recent a arătat superioritatea levofloxacină (500 mg x 2/zi) versus ceftriaxonă în PC spitalizate<sup>23</sup>. Se discută posibilitatea recomandării de primă intenție a levofloxacină la pacienții spitalizați pentru PC cu factori de risc, dar fără factori de gravitate. Nici un studiu efectuat până acum nu a demonstrat superioritatea fluoroquinolonelor noi (monoterapie) în tratamentul PC severe spitalizate în servicii de ATI.

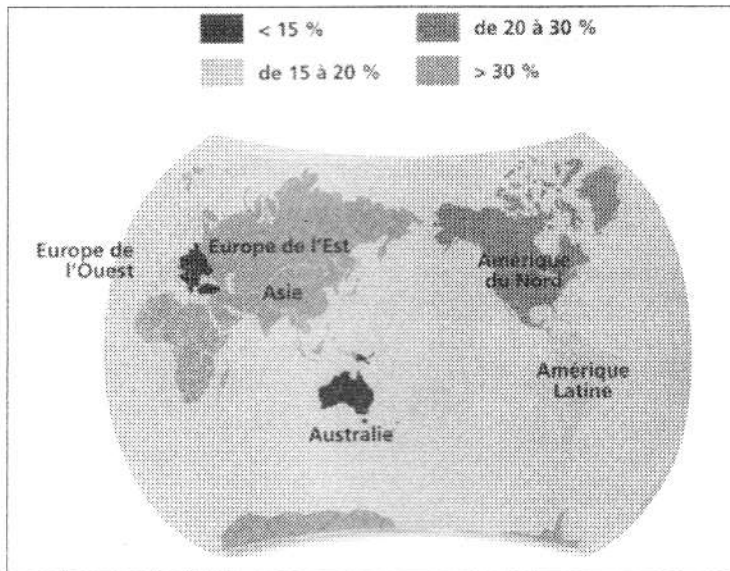


Figura 7.12. Prevalența pneumococului eritromicino-rezistent în lume<sup>39</sup>

În SUA sunt avizate trovafloxacină, sparfloxacină, moxifloxacină, lomefloxacină, levofloxacină și gatifloxacină.

Studiile *in vivo* și *in vitro* au demonstrat selectarea rapidă de tulpini rezistente la noile quinolone antipneumococice, care ar putea limita în viitor utilizarea lor în terapia PC.

În Hong Kong s-a demonstrat apariția de tulpini rezistente la levofloxacină (5,5%) și la trovafloxacină (2,2%) după numai câteva luni de utilizare a acestora<sup>19</sup>. Un studiu efectuat în 2000 în Hong Kong a arătat că 14% din tulpinile de pneumococ sunt rezistente la fluoroquinolone, dar ele rămân sensibile la telitromicină, quinupristin/dalfopristin și linezolid<sup>40</sup>.

Și în Canada s-a observat creșterea procentului de pneumococi rezistenți la fluoroquinolone în paralel cu utilizarea acestora în terapia PC. Astfel, un studiu<sup>41</sup> efectuat în 2001, a arătat că din 474 tulpini de pneumococ izolate 5,4% sunt rezistente la ciprofloxacina, 0,65% la levofloxacină, 0,65% la moxifloxacină și 0,4% la gatifloxacină.

Harding<sup>34</sup> a raportat că din cele 10.000 tulpini de pneumococ izolate în SUA în iarna 2000-2001, 0,8% sunt rezistente la levofloxacină, dar rămân sensibile la telitromicină. Nivelul de rezistență la levofloxacină este redus, variind între 0-8,5%, procentele cele mai mari înregistrându-se în Hong-Kong. Se impune însă o monitorizare atentă a fenomenului de rezistență a pneumococului la noile fluoroquinolone.

Principalul factor de risc pentru dobândirea rezistenței pneumococului la fluoroquinolone este tratamentul prealabil cu o moleculă din această clasă. Procentul de tulpini rezistente este mai mare la vârstnici. Se recomandă evitarea fluoroquinolonelor în tratamentul de primă intenție al pneumoniilor comunitare atunci când pacientul a primit recent o quinolonă pentru o altă infecție.

În concluzie, se poate spune că alegerea antibioticoterapiei inițiale pentru o PC pneumococică trebuie ghidată după prevalența locală a rezistenței pneumococului la antibiotice.

### 1.2. Rezistența la antibiotice a *Haemophilus influenzae*

*Haemophilus influenzae* (Hi) a dezvoltat multiple rezistențe la antibiotice datorită expunerii Hi din flora comensală la antibiotice.

Hi este în mod natural rezistent la lincosamide (lincomicină, clindamicină) și macrolidele cu 16 atomi de carbon (josamicină, midecamicină, spiramicină).

Macrolidele cu 14 atomi de carbon (claritromicina, diritromicina, eritromicina și roxitromicina) și cu 15 atomi de carbon (azitromicina) sunt moderat active asupra Hi, fără a se înregistra până acum o rezistență dobândită. Valorile CMI sunt de 1-8 mg/l pentru eritromicină și claritromicină și de 0,25-4 mg/l pentru azitromicină.

Azi Hi este inconstant sensibil la aminopeniciline, tetraciline și cotrimoxazol.

Procentul de tulpini Hi secretoare de betalactamaze în Franța<sup>14</sup> este cuprins între 10-70%, cu o medie de 35% și se află într-o continuă creștere. Prin acest mecanism se instalează rezistența la aminopeniciline (ampicilină, amoxicilin), carboxipeniciline (ticarcilină) și ureidopeniciline (azlocilină, piperacilină). Betalactamaza secretată de Hi este codificată TEM1 și hidrolizează preferențial penicilinele. Cefalosporinele sunt puțin afectate de secreția de betalactamaze a Hi. Enzima TEM1 este inhibată de acidul clavulanic, motiv pentru care aceste tulpini sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

Rezistența la ampicilină a Hi, raportată în Franța<sup>14</sup> la adult este de 29,2% pentru tulpinile izolate din secrețiile bronșice și 23,6% pentru cele izolate din hemocultură.

Rezistența la alte antibiotice a Hi este evaluată actualmente în Franța<sup>6,20</sup> la:

- tetracilină: 9% pentru tulpinile izolate din secreții bronșice
- cloramfenicol: 2,5% pentru tulpinile izolate din secrețiile bronșice
- cotrimoxazol: 14% pentru tulpini izolate din secreții bronșice și 11% pentru cele izolate din hemoculturi
- macrolide: 27% din tulpinile izolate din secreții bronșice

Rezistența la betalactamine prin alterarea proteinelor țintă din peretele bacterian a apărut după anii 1980 și afectează actualmente 7,7% din tulpinile de Hi<sup>38</sup>. Aceste tulpini se mai numesc și tulpini betalactamazo-negative rezistente la ampicilină. Ele nu sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

Un studiu efectuat în Europa între 1999-2000 asupra rezistenței la antibiotice a bacteriilor implicate în infecțiile comunitare de tract respirator inferior a arătat că 12,2% din tulpinile de Hi sunt secretoare de betalactamaze. Procente mai mari s-au înregistrat în Turcia (50%), Franța (26,8%), Elveția (17,9%) și Anglia (14,6%)<sup>38</sup>.

### 1.3. Rezistența la antibiotice a *Moraxellei catarrhalis*

După anii 1970 a crescut alarmant procentul de tulpini de *Moraxella catarrhalis* (Mc) secretoare de betalactamaze. Acesta este evaluat actualmente în Franța<sup>21</sup> la 60-80%. Enzimele produse (BRO-1,-2,-3) hidrolizează mai ales penicilinele și mai puțin cefalosporinele<sup>21</sup>. Ele sunt inhibate de acidul clavulanic, motiv pentru care tulpinile de Mc secretoare de betalactamaze sunt sensibile la asocierea amoxicilină-acid clavulanic.

În SUA se apreciază că 86% din tulpinile de Mc sunt secretoare de betalactamaze<sup>22</sup>.

Felmingham a raportat că 92,8% din tulpinile de Mc izolate într-un studiu multicentric european între 1999-2000 au fost betalactamazo-pozitive<sup>38</sup>. În Turcia și Italia procentele de rezistență au atins 100%.

#### 1.4. Rezistența la antibiotice a altor bacterii

Nu s-au raportat până acum cazuri de rezistență ale *Chlamydiei pneumoniae* la antibiotice. Au fost descrise recent câteva cazuri de rezistență ale *Mycoplasmei pneumoniae* la macrolide<sup>14</sup>.

## 2. ANTIBIOTICOTERAPIA DE PRIMĂ INTENȚIE ÎN PC

Tratamentul antibiotic precoce este esențial, deoarece orice întârziere a acestuia conduce la creșterea mortalității prin PC. Se apreciază că o antibioticoterapie adecvată, instituită în primele 8 ore după spitalizare condiționează prognosticul unei PC.

În PC antibioticoterapia de primă intenție este „empirică“, fiind instituită pe criterii de probabilitate, fără a aștepta rezultatele examenelor bacteriologice, pentru a nu întârzi debutul tratamentului antibiotic.

Antibioticoterapia inițială în PC rămâne empirică din următoarele cauze:

- etiologia PC rămâne necunoscută în 30-50% din cazuri (nu există criterii clinico-radiologice predictive pentru o anumită etiologie);

- în 30% din PC, tabloul clinico-radiologic nu poate diferenția o pneumonie alveolară de una interstițială;

- nu există un antibiotic care să acopere tot spectrul etiologic al PC;

- examenul bacteriologic al sputei oferă rezultate tardive și deseori neconcludente.

Există încă mari diferențe de la o țară la alta în ceea ce privește antibioticoterapia inițială în PC nespitalizate. Astfel, la nivel internațional există numeroase ghiduri de antibioticoterapie în PC, elaborate de diverse comitete de experți. Acestea au la bază datele din literatura de specialitate (rezultatele trialurilor clinice), experiența clinică, epidemiologia rezistenței la antibiotice în regiunea geografică respectivă, precum și costurile antibioticelor. Aceste ghiduri trebuie permanent revizuite în funcție de modificările survenite în rezistența bacteriană și de rezultatele trialurilor clinice.

Școala medicală franceză consideră că 80% din PC documentate bacteriologic, ale adultului fără factori de risc sunt produse de pneumococ, *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydia pneumoniae*. Prin urmare acești 3 agenți etiologici reprezintă principalele ținte ale antibioticoterapie de primă intenție<sup>2</sup>. Prezența factorilor de risc sau de gravitate impun însă lărgirea spectrului antibacterian către stafilococ și BGN.

Atât școala medicală franceză cât și cea americană consideră că alegerea antibioticoterapiei inițiale în PC trebuie să țină seama în primul rând de vârsta pacientului, prezența factorilor de risc (patologii asociate) și a factorilor de gravitate.

În tabelul 7.14. sunt prezentați principalii factori de care trebuie să se țină seama în alegerea antibioticoterapiei empirice.

**Tabelul 7.14.** Factorii de care să se țină seama în alegerea antibioticoterapiei empirice

Vârsta
Factori de risc (patologii asociate)
Factori de gravitate
Epidemiologia bacteriană locală: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frecvența principalilor agenți etiologici în PC</li> <li>• Sensibilitatea pneumococului la antibiotice</li> </ul>
Tabloul clinico-radiologic + rezultatul examenului microscopic direct al sputei (Gram)
Toleranță, efecte adverse, toxicitate, sensibilizare la unele antibiotice
Interacțiuni medicamentoase
Condițiile economice locale

## 2.1. Strategia franceză de antibioticoterapie empirică în PC

A 6-a Conferință de Consens în antibioticoterapie a Societății de Patologie Infecțioasă de Limbă Franceză (SPILF) din septembrie 2000 a făcut câteva modificări la recomandările celei de a 4-a Conferințe de Consens din 1991.

SPILF diferențiază 4 categorii de pacienți cu PC, pentru care propune strategii terapeutice diferite

### 2.1.1. Adult aparent sănătos, fără semne de gravitate, tratat ambulator (tabelul 7.15.)

Antibioticele de primă intenție sunt amoxicilina sau macrolidele:

- Pentru un pacient în vârstă de > 40 de ani, cu o pneumonie francă trebuie obligatoriu ales un antibiotic activ pe pneumococ. De primă intenție este amoxicilina per os, în doze mari, 3 g/zi, timp de 7-10 zile. La aceste doze ea este activă inclusiv pe tulpinile de pneumococ cu sensibilitate intermediară la penicilină, dar este inactivă pe tulpinile rezistente la penicilină și pe agenții etiologici intracelulari (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*).

- Pentru un pacient tânăr (<40 de ani) cu o pneumonie „benignă“ cu alură atipică se alege de primă intenție un macrolid, pentru 7-21 de zile. Macrolidele recomandate în Franța în PC sunt: eritromicina, claritromicina și roxitromicina. Ele sunt active pe agenții etiologici intracelulari și pe 60-80% din tulpinile de pneumococ.

- Pentru pacienții sensibilizați la betalactamine de primă intenție sunt fluoroquinolonele antipneumococice (FQ-AP): sparfloxacină, levofloxacină, moxifloxacină.

După 48-72 de ore se face o reevaluare clinică, principalul criteriu urmărit fiind curba febrilă. Există 3 situații distincte:

- Evoluție clinică favorabilă: se continuă antibioticoterapia inițială.

- Evoluție clinică nefavorabilă: se impune schimbarea antibioticoterapiei inițiale.

Există 3 posibilități:

- Asocierea amoxicilinei cu un macrolid. Această asociere acoperă agenții etiologici intracelulari (inclusiv *Legionella*) și pneumococul.

- Înlocuirea amoxicilinei cu un macrolid sau invers.

- Înlocuirea amoxicilinei sau a macrolidului cu o FQ-AP în monoterapie, pristinamicină sau telitromicină. Școala franceză propune o diversificare a claselor de antibiotice recomandate pentru PC în vederea limitării expansiunii fenomenului de rezistență bacteriană la betalactamine și macrolide.

• Evoluția trenantă impune efectuarea radiografiei pulmonare. Orice agravare rapidă impune spitalizarea și eventual reconsiderarea diagnosticului.

**Tabelul 7.15.** Antibioticoterapia empirică la un adult cu pneumonie comunitară, fără semne de gravitate, tratat ambulator

	Antibioticoterapia de primă intenție	Absența ameliorării la 48 de ore
≥40 de ani	Amoxicilină p.o., 1 g x 3/zi, 7-10 zile	Macrolid (înlocuire sau asociere) FQ-AP  Pristinamicină p.o. 2-4 g/zi Telithromicina 800 mg/zi
<40 de ani Pneumonie cu alură atipică	Macrolide (cu excepția azitromicinei), 7-21 zile	Amoxicilină (înlocuire sau asociere) FQ-AP

### 2.1.2. Adult cu patologii asociate, fără semne de gravitate, tratat ambulator (tabelul 7.16.)

Aici se încadrează vârstnicii, pacienții țarați, cu patologii asociate sau cu imuno-depresie și cazurile de PC survenite după gripă. Acești pacienți au de obicei o simptomatologie care nu impune spitalizarea și pot fi tratați per os. Uneori este necesară o scurtă spitalizare pentru evaluare.

Spectrul antibioticoterapiei empirice trebuie să cuprindă obligatoriu: pneumococul, BGN (*Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*) și stafilococul auriu. *Legionella pneumophila* trebuie vizată în următoarele circumstanțe: vârstnici, fumători, boli cronice renale sau hepatice, imunodepresie celulară, voiaj recent, reparații recente la instalațiile de apă potabilă sau aer condiționat, prezența unui focar, absența bacteriilor pe frotiul colorat Gram, absența răspunsului terapeutic la betalactamine.

Antibioticul de primă intenție este amoxicilină-acid clavulanic (3 g amoxicilină/ zi) timp de 7-10 zile. Ca alternativă se propune ceftriaxona 1g/zi sau cefotaxima 1 g x 3/zi. În Franța, ceftriaxona este singura cefalosporină injectabilă de generația a 3-a autorizată pentru uzul extraspitalicesc.

Când se suspectează *Legionella pneumophila* sau alți agenți intracelulari se recomandă asocierea amoxicilinei-acid clavulanic fie cu un macrolid, fie cu ofloxacină.

Alternative posibile pot fi FQ-AP în monoterapie sau asocierea de ceftriaxonă cu macrolid. Trebuie avut în vedere că unele tulpini de *Klebsiella pneumoniae* sunt rezistente la amoxicilină-acid clavulanic.

Atunci când se suspectează o pneumonie de inhalație se optează pentru amoxicilină-acid clavulanic injectabil.

Acești pacienți trebuie bine supravegheați ambulator, iar la 48 de ore trebuie efectuat un bilanț clinic. În caz de evoluție nefavorabilă se completează golurile din spectrul antibacterian al antibioticoterapiei de primă intenție. Spitalizarea devine obligatorie atunci când survine o agravare rapidă.

**Tabelul 7.16.** Antibioticoterapia empirică la un adult cu pneumonie comunitară, cu patologii asociate, dar fără semne de gravitate (vârsta peste 65 de ani și/sau patologii asociate și/sau etilism cronic)

	<b>Antibioticoterapia de primă intenție</b>	<b>Alternativă</b>
Caz general	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, p.o.	Ceftriaxonă 1 g/zi i.v. sau i.m. sau Cefotaximă 3 g/zi
Suspiciune de Legioneloză sau alți agenți intracelulari	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, p.o. + Macrolid  Amoxicilină + ofloxacină	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 3 g/zi + macrolid FQ-AP po
Suspiciune de pneumonie de inhalație	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3 /zi, parenteral	Ceftriaxonă 1 g/zi i.v. sau i.m. sau Cefotaximă 3 g/zi + Metronidazol

### 2.1.3. Pacient cu pneumonie comunitară spitalizat în servicii de medicină internă (tabelul 7.17.)

Principiile antibioticoterapiei de primă intenție sunt similare cu cele expuse la situația precedentă. Spitalizarea are avantajul că asigură o supraveghere atentă, facilitează calea parenterală și corectează dezechilibrele apărute.

**Tabelul 7.17.** Antibioticoterapia empirică la un pacient adult cu pneumonie comunitară, care impune spitalizarea într-un serviciu de medicină internă

	<b>Antibioticoterapie de primă intenție</b>	<b>Alternativă</b>
Caz general	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3/zi, p.o.	Ceftriaxonă 1 g/zi, i.m. sau i.v. Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v.
Suspiciune de legioneloză sau agent intracelular	Amoxicilină-acid clavulanic 1 g x 3/zi, p.o. + macrolid  Amoxicilină + ofloxacină	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v. + Macrolid FQ-AP p.o. sau injectabil
Suspiciune de Pneumonie de inhalație	Amoxicilină – acid clavulanic 1 g x 3/zi, parenteral	Ceftriaxonă 1 g/zi sau Cefotaximă 1 g x 3/zi, i.m. sau i.v. + Metronidazol i.v.

Când se suspectează o infecție cu o tulpină de PSDP se optează de la început pentru o cefalosporină de generația a III-a injectabilă (ceftriaxonă sau cefotaximă). În caz de eșec se recomandă asocierea vancomicină 2 g/zi + imipenem (Tienam) 2-4 g/zi. Utilizarea în această situație a FQ-AP în monoterapie este controversată.

### 2.1.4. Pacienți cu pneumonii comunitare severe spitalizați în servicii ATI

(tabelul 7.18.)

În aceste cazuri este obligatorie recoltarea de produse patologice pentru examen bacteriologic, înainte de începerea antibioticoterapiei.

Se folosesc de la început asocieri de antibiotice pe cale parenterală, care să acopere un spectru cât mai larg. Cele mai recomandate asocieri sunt: amoxicilină-acid clavulanic sau cefalosporine de generația a 3-a (ceftriaxonă, cefotaximă) cu macrolide sau fluoroquinolone (ofloxacină, ciprofloxacina sau FQ-AP).

La pacienții cu instabilitate hemodinamică, la care există variații farmacocinetice se recomandă creșterea dozelor de amoxicilină-acid clavulanic la 1-1,5g/4-6 ore, i.v.

Când se suspectează *Legionella pneumophila* se recomandă adăugarea rifampicinei sau a unui macrolid sau a unei quinolone. Extinderea utilizării fluoroquinolonelor noi în terapia pneumoniilor cu *Legionella pneumophila* a condus la o scădere semnificativă a mortalității acestora.

Pacienții trebuie evaluați zilnic, iar antibioticoterapia se ajustează după rezultatele examenelor bacteriologice.

**Tabelul 7.18.** Antibioticoterapia empirică la un pacient cu pneumonie comunitară care impune spitalizare în servicii de ATI

Caz general	Amoxicilină – acid clavulanic i.v. sau ceftriaxonă 1 g/zi sau cefotaximă 1 g x 3/zi + macrolide injectabile sau quinolone injectabile (ofloxacină, ciprofloxacina sau FQ-AP)
Suspiciune de Legioneloză sau agenți intracelulari	Idem + Rifampicină

Antibioticele pe care SPILF le contraindică în terapia empirică a PC sunt:

- *Tetraciclinele* sunt inactice pe *Legionella pneumophila*, stafilococul auriu, majoritatea BGN și pe 22,8% din pneumococii izolați din hemoculturi (1997).

- *Cotrimoxazolul* este inactiv pe agenții intracelulari și pe cel puțin 25% din pneumococii izolați din hemoculturi. El este însă de primă intenție în pneumocistoza pulmonară survenită la pacienții infectați HIV.

- *Cefalosporinele de generația I:* sunt inconstant active pe pneumococ și pe BGN.

- *Cefalosporinele orale de generația II și III:* sunt inconstant active pe bacteriile Gram pozitive. Cefuroxim-axetil, cefpodoxim-proxetil și cefotiam-hexetil sunt active *in vitro* asupra tulpinilor de pneumococ cu sensibilitate intermediară la penicilină, dar pentru a fi eficace *in vivo* ar trebui crescute dozele peste limita tolerabilității. Ele sunt inactice asupra pneumococilor rezistenți la penicilină.

În Franța au fost avizate recent 2 noi antibiotice care pot reprezenta alternative interesante pentru tratamentul de primă intenție al PC de gravitate medie: telithromicina și moxifloxacina.

#### - Telithromicina (T)

T este primul reprezentant al unei noi clase de antibiotice numite ketolide. Ea este comercializată în Europa și SUA sub numele de *Ketek* și a fost lansată de către Laboratoarele Aventis.



### *Spectru antibacterian*

Spectrul antibacterian al T cuprinde majoritatea agenților etiologici ai infecțiilor de tract respirator inferior.

Speciile bacteriene considerate sensibile sunt: pneumococul sensibil sau rezistent la Penicilina G sau eritromicină, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, streptococii de grup C și G, streptococii viridans, stafilococul auriu sensibil sau rezistent la eritromicină prin mecanism MLS inductibil, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Speciile moderat sensibile sunt: *Haemophilus influenzae*.

Speciile rezistente sunt: stafilococul auriu rezistent la eritromicină prin mecanism constitutiv, enterobacterii, piocianic, acinetobacter.

Apariția de tulpini rezistente la T, prin mutații spontane este rară. Actualmente nivelul de rezistență al pneumococului la T este sub 1% și nu există rezistență încrucișată între T și alte clase de antibiotice.

### *Farmacocinetică*

Absorbția digestivă este rapidă și bună, ea nefiind influențată de administrarea concomitentă de alimente. Timpul de înjumătățire este de 10 ore. T este metabolizată hepatic la nivelul CYP 450, principala izoenzimă implicată fiind CYP3A4. Eliminarea se face atât pe cale renală cât și biliară. Concentrațiile tisulare rămân net superioare pragului de sensibilitate (*in vitro*) pentru principalele bacterii implicate în infecțiile de tract respirator inferior, chiar și la 24 de ore după administrarea pe cale orală a 800 mg de T. Ea se concentrează foarte bine în arborele respirator.

### *Indicații*

Numeroase trialuri clinice au dovedit deja eficacitatea T în terapia pneumoniilor pneumococice (inclusiv cu PSDP) și a pneumoniilor cu germeni intracelulari. Nivelul de vindecare clinică și bacteriologică este de peste 90%. Eficiența telithromicinei a fost evaluată în studii dublu orb, care au dovedit că ea are o eficacitate similară cu: amoxicilina, amoxicilina-clavulanat, cefuroxime-axetil, claritromicina, trovafloxacină.

Telithromicina a fost avizată în Franța, în martie 2002, ca alternativă în tratamentul de primă intenție al PC ușoare și de gravitate medie, la pacienții sub vârsta de 65 de ani și fără factori de risc.

Doza recomandată pentru pacienții în vârstă de peste 18 ani este de 800 mg, în priză unică zilnică, timp de 7-10 zile. Eficacitatea și toleranța T nu au fost încă studiate la copiii sub vârsta de 12 ani.

În afara PC, T a mai fost avizată în Franța ca alternativă pentru tratamentul de primă intenție al sinuzitelor acute și acutizările de bronșite cronice simple sau obstructive.

### *Contraindicații*

T este contraindicată în următoarele situații: hipersensibilizare la telithromicină sau macrolide; prelungirea intervalului Q-T (congenitală sau dobândită); sarcină; lactație.

### **- Moxifloxacină (M)**

M este o 8-metoxiquinolonă care *in vitro* este foarte activă asupra principalilor agenți etiologici ai PC, inclusiv asupra pneumococului cu sensibilitate diminuată la penicilină și a celui rezistent la macrolide. Ea este comercializată sub numele de Avelox sau Izilox (Bayer).

*Spectrul antibacterian*

Speciile bacteriene considerate sensibile<sup>46,47</sup> sunt:

- Bacterii gram pozitive: stafilococ auriu metilicilino-sensibil, streptococ agalactiae, streptococ millieri și mitor, pneumococ (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină și macrolide), streptococ grup A.

- Bacterii gram negative: *M. catarrhalis* (tulpini betalactamazo- pozitive și betalactamazo-negative), enterobacter cloacae, *E. coli*, *H. influenzae* (tulpini betalactamazo- pozitive și betalactamazo-negative), *H. para-influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*.

- Bacterii anaerobe: *Fusobacterium sp*, *Peptostreptococcus sp*, *Prevotella sp*.

- Bacterii intracelulare: *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella Burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Speciile bacteriene rezistente la M sunt: stafilococul auriu metilicilino-rezistent, burkholderia cepacia, pseudomonas aeruginosa, pseudomonas fluorescens, steno-trophomonas maltophilia<sup>46,47</sup>.

Prevalența rezistenței dobândite la M este evaluată<sup>46,47</sup> actualmente la:

- sub 1% pentru pneumococ
- 0-10% pentru enterobacter cloacae și *E. coli*
- sub 1% pentru *H. influenzae*
- 2-13% pentru *Klebsiella pneumoniae*.

*Farmacocinetică*

Absorbția digestivă este rapidă și totală, biodisponibilitatea fiind de 91%. M nu este metabolizată la nivelul citocromului P450. Ea este excretată pe cale renală și biliară (fecală) sub formă activă. Timpul de înjumătățire este de 12 ore, ceea ce permite administrarea într-o singură priză zilnică. Distribuția tisulară și intracelulară este bună.

*Indicații*

Conform recomandărilor AFSSAPS din 2001<sup>48</sup>, M este indicată în:

a) Bronșitele cronice acutizate

● Tratament de primă intenție în bronșitele cronice obstructive acutizate:

- când pacientul a avut peste 4 episoade de acutizare în anul precedent;
- în prezența insuficienței respiratorii cronice.

● În caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție.

Schema recomandată este de 400 mg/zi (1 tabletă/zi), timp de 5-10 zile.

b) Pneumoniile comunitare (cu excepția formelor severe)

● Tratament de primă intenție la pacienții cu factori de risc;

● În caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție la pacienții fără factori de risc. Schema recomandată este de 400 mg/zi timp de 10 zile.

AFSSAPS<sup>48</sup> etichetează ca factori de risc următoarele 2 situații:

- fie prezența a cel puțin 2 din următorii factori: vârstă peste 65 de ani; comorbidități asociate (diabet zaharat dezechilibrat, insuficiență renală, insuficiență respiratorie, BPOC, insuficiență cardiacă congestivă, spitalizări în ultimul an, pacienți instituționalizați, etilism, drepanocitoză).

- fie prezența a un factor de risc din următorii: imunodepresie (corticoterapie prelungită în ultimele 6 luni, SIDA, splenectomie); agenți etiologici la risc (pneumonie post-gripală sau de deglutiție, pneumonie la un bolnav cu obstrucție bronșică subiacentă).

c) Sinuzite acute bacteriene corect documentate

- Tratament de primă intenție în sinuzitele frontale, etmoidale și sfenoidale;
- În caz de eșec la terapia de primă intenție în sinuzitele maxilare după documentare bacteriologică și radiologică.

Schema recomandată este de 400 mg/zi, timp de 7 zile.

#### Contraindicații

M este contraindicată în următoarele situații:

- hipersensibilizare cunoscută la moxifloxacină sau la quinolone;
- sarcină sau alăptare;
- copii și adolescenți în perioada de creștere;
- antecedente de tendinopatie la fluoroquinolone;
- alungire congenitală sau dobândită a intervalului Q-T; diselectrolitemii (hipopotasemie), bradicardie, insuficiență cardiacă stângă cu reducerea fracției de ejeție; antecedente de tulburări de ritm; în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul Q-T;
- insuficiență hepatică severă, citoliză hepatică (peste 5 ori normalul);
- insuficiență renală cu clearance la creatinină sub 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## 2.2. Strategia americană de terapie empirică în PC

Recomandările *Infectious Diseases Society of America* din 2000 sunt sintetizate în *tabelul 7.19*. În absența izolării agentului etiologic, alegerea antibioticului trebuie să țină seama de următoarele variabile: vârsta pacientului, severitatea PC, patologii asociate, intoleranța sau efectele adverse la unele antibiotice, medicații concomitente etc.

**Tabelul 7.19.** *Recomandările Infectious Diseases Society of America pentru tratamentul empiric al PC la imunocompetenți (2000)*<sup>51</sup>

	Antibiotice de primă intenție	Alternative
PC tratate ambulator	Macrolide* Fluoroquinolone** Doxicilină	Suspiciune de pneumococ rezistent la penicilină: Fluoroquinolone** Suspiciune de pneumonie de aspirație: Amoxicilină-clavulanat
PC spitalizate	Betalactamine*** + macrolid Fluoroquinolone** (monoterapie)	PC severe spitalizate în ATI: Eritromicină sau Azitromicină sau Fluoroquinolone** + Cefotaximă sau Ceftriaxonă  Sensibilizare la betalactamine: Fluoroquinolone** + clindamicină  Pneumonie de aspirație: Fluoroquinolone + clindamicină Amoxicilină-clavulanat

\* Macrolide: Azitromicină, Claritromicină, Eritromicină  
 \*\* Fluoroquinolone: Levofloxacină, Sparfloxacină, Gatifloxacină, Moxifloxacină  
 \*\*\* Beta-lactamine: Cefalosporine generația a III-a (Cefotaximă, Ceftriaxonă) Amoxicilină-clavulanat

Atunci când în ambulator se suspicionează o PC cu PSDP se recomandă alegerea unei FQ, iar atunci când se suspicionează o pneumonie de aspirație se preferă amoxicilina-clavulanat. Pentru adultul tânăr (17-40 ani) de primă intenție este doxicilina.

Pentru PC spitalizate, la care se suspicionează *Pseudomonas aeruginosa* se recomandă alegerea uneia din următoarele asocieri:

- ticarcilină sau piperacilină sau imipenem sau meropenem sau cefepim plus macrolid;

- o fluoroquinolonă cu un aminoglicozid (amikacină, tobramicină).

*Pseudomonas aeruginosa* este frecvent implicat în pneumoniile care survin la pacienți cu mucoviscidoză sau bronșiectazii.

În pneumoniile de aspirație se preferă amoxicilină-clavulanat în monoterapie sau asocierea unei FQ cu metronidazol sau clindamicină. În caz de sensibilizare la beta-lactamine se recomandă alegerea unei FQ asociată sau nu cu clindamicina.

Recomandările din 1999 ale *British Thoracic Society* sunt prezentate în tabelul 7.20.

**Tabelul 7.20.** Recomandările *British Thoracic Society* de tratament empiric în PC ale adulților imunocompetenți

	Terapia de primă intenție
Pacienți: ● nespitalizați ● <60 de ani ● fără patologii asociate	Macrolid Cicline
Pacienți: ● nespitalizați ● >60 de ani ● fără patologii asociate	Cefalosporine de gen 2* ± Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid
Pacienți: ● nespitalizați ● cu patologii asociate	Cefalosporine de gen 2* ± Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid
Pacienți spitalizați	Cefalosporine de gen 2 sau 3 + Macrolid Amoxicilină-clavulanat + Macrolid

\* Cefalosporine de gen 2: cefuroxim

În 2000, CDC<sup>29</sup> a revizuit ghidurile de antibioticoterapie în PC, făcând următoarele recomandări:

**a) Adulți (peste 18 ani) cu PC nespitalizate:**

➤ *Antibioticoterapie de primă intenție:* macrolide

- Azitromicină 500 mg/zi, p.o.

- Claritromicină 500 mg x 2/zi, sau 1 g/zi, p.o.

➤ *Alternative:*

● Fluoroquinolone anti-pneumococice:

- Gatifloxacină p.o.: 400 mg/zi

- Levofloxacină p.o.: 500 mg/zi

- Moxifloxacin p.o.: 400 mg/zi

● Cefalosporine de generația a 2-a:

- Cefpodoxime proxetil p.o.: 200 mg x 2/zi
- Cefprozil p.o.: 500 mg x 2/zi
- Cefuroxim axetil p.o.: 250-500 mg x 2/zi

- Amoxicilină-calvulanat p.o.: 500/125 mg x 2/zi
- Doxiciclină p.o.: 100 mg x 2/zi
- Telithromicină p.o.: 800 mg/zi

Durata antibioticoterapiei poate varia între 7-14 zile. Se ia în discuție oprirea antibioticoterapiei după 3-5 zile de afebrilitate.

#### **b) Adulți cu PC spitalizate**

➤ *Antibioticoterapie de primă intenție:*

● Cefalosporine de generația a 3-a i.v. + macrolid sau fluoroquinolone anti-pneumococice:

- cefalosporine de generația a 3-a: ceftriaxonă i.v. 1-2 g/zi

- macrolide:

- eritromicină 15-20 mg/kg/zi, în 4 prize, p.o.

- azitromicină 500 mg/zi, p.o.

- fluoroquinolone anti-pneumococice (a se vedea subpunctul a).

➤ *Alternative pentru pacienții spitalizați în servicii ATI:* cefalosporine generația 3 + macrolid sau fluoroquinolone anti-pneumococice:

- cefalosporine generația 3: ceftazidimă iv: 1 g x 3/zi

- macrolid: azitromicin: 500 mg/zi, po

- fluoroquinolone anti-pneumococice (vezi subpunctul a)

#### **c) Adulți cu PC spitalizate, non-neutropenici, care au necesitat ventilație mecanică**

➤ *Antibioticoterapia de primă intenție* trebuie să acopere coliformii, pneumococul și anaerobii. Se recomandă una din următoarele asocieri:

- imipenem (i.v., 500 mg la 6 ore) sau meropenem (i.v., 1 g la 8 ore) + clindamicină

- peniciline anti-pseudomonas (ticarcilină-acid clavulanic i.v., 3,1 g la 4 ore sau piperacilină-tazobactam i.v., 3,375 g la 4 ore) + aminoglicozid anti-pseudomonas (tobramicină i.v., 5 mg/kg/zi) + clindamicină;

- cefalosporine anti-pseudomonas (ceftazidimă i.v., 2 g la 8 ore) + aminoglicozid anti-pseudomonas (tobramicină) + clindamicină;

- peniciline anti-pseudomonas + ciprofloxacină sau levofloxacină;

- cefalosporinde de generația a 4-a + clindamicină;

- cefepimă i.v., 2 g la 12 ore + clindamicină;

- cefpiromă i.v., 2 g la 12 ore + clindamicină.

➤ *Alternative*

- dacă se suspectează *Legionella pneumophila* se recomandă o asociere de fluoroquinolonă (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină, trovafloxacină) + azitromicină;

- pentru pneumococii rezistenți la penicilină se poate apela la: vancomicină, gatifloxacină, levofloxacină, trovafloxacină, linezolid (i.v. sau p.o. 600 mg la 12 ore).

#### **d) Neutropenici cu PC spitalizate**

La schemele enumerate la punctul c) se adaugă vancomicina când se suspicio-nează infecție cu punct de plecare cateter venos sau când se suspicionează un pneumococ rezistent la penicilină.

Dintre fluoroquinolonele anti-pneumococice, în SUA se utilizează mai frecvent gatifloxacină și levofloxacină.

### **Gatifloxacină (G)**

G este o 8-metoxi fluoroquinolonă, care spre deosebire de ciprofloxacina are o activitate antibacteriană de 2-8 ori mai mare asupra bacteriilor gram pozitive (stafilococi, streptococi, enterococi), bacteriilor anaerobe (*Clostridium*, *Bacteroides*) și a bacteriilor cu dezvoltare intracelulară. Ea păstrează o bună activitate asupra bacteriilor gram negative, aceasta fiind însă mai redusă decât a ciprofloxacinei.

G se poate administra per os sau i.v., are timp de înjumătățire de 8 ore, se administrează 1 dată pe zi, doza zilnică fiind de 400 mg.

Trialurile clinice comparative efectuate până acum au arătat că în PC, gatifloxacină are o eficiență clinică și bacteriologică similară cu a claritromicinei, levofloxacinei și ceftriaxonei.

Efectele adverse sunt rareori semnalate, pe primul loc aflându-se greața, vărsăturile, diareea, cefaleea, astenia.

### **Levofloxacină (L)**

L este o 4-fluoroquinolonă disponibilă atât în Europa cât și în SUA ca preparat per os (tablete de 500 mg) sau i.v. (flacoane de 500 mg), sub numele de Tavanic (Aventis).

Ea are un spectru antibacterian similar gatifloxacinei, fiind activă pe majoritatea agenților etiologici ai PC, inclusiv pe pneumococii rezistenți la penicilină și/sau macrolide.

Biodisponibilitatea după administrarea orală atinge 100%, timpul de înjumătățire este de 6-7 ore, permițând administrarea într-o singură priză zilnică. Excreția este predominant renală.

Indicațiile actuale ale L sunt:

- Pneumoniile comunitare:
  - de primă intenție la pacienții cu factori de risc;
  - în caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție.
- Bronșitele cronice acutizate:
  - de primă intenție la pacienții cu factori de risc sau
  - în caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție.
- Sinuzitele acute;
- Infecțiile pielii și țesuturilor moi;
- Infecțiile urinare înalte sau complicate.

Trialurile clinice comparative efectuate în PC au arătat că L are o eficiență clinică și bacteriologică similară cu a ceftriaxonei, cefuroxim-axetilului și eritromicinei.

Efectele adverse sunt rar semnalate, fiind benigne și pasagere: greață, vărsături, diaree.

## **3. ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN PC CU ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ**

Atunci când se cunoaște agentul etiologic al pneumoniei antibioticoterapia se va face țintit. Recomandările *Infectious Diseases Society of America* (2000) referitoare la antibioticoterapia țintită în PC sunt prezentate în tabelul 7.21.<sup>51</sup>.

**Tabelul 7.21. Tratamentul antibiotic al PC în funcție de agentul patogen (după Infectious Diseases Society of America, 2000)<sup>51</sup>**

Agent microbian	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observații
<b>S. pneumoniae</b> sensibile la penicilină (MIC < 2 μg/ml)	Penicilina G sau amoxicilină Cefotaxim Ceftriaxon	Cefalosporine: Cefepime, cefuroxime Cefalosporine orale: cefprozil cefodoxime, cefprozil cefuroxime, cefdinir Macrolide* Ampicilină Doxiciclină Clindamicină Imepenem/meropenem/	<u>Doze pentru infecții severe:</u> Penicilină G 0,5-2 MU i.v. la 4 ore. Ceftriaxonă 1-2 g i.v. la 6 ore <u>Frecvența rezistenței:</u> penicilină 15%, TMP-SMX 23%, eritromicină 25%, clindamicină 6%, cefotaxime 2%, doxiciclină 6%, levo- floxacin 1%, vancomicină 0%, (CDC, 2003).
<b>S. pneumoniae</b> rezistent la penicilină (MIC ≥ 4 μg/ml)	Vancomicină Fluoroquinolone**	Alegere pe baza antibio- gramei Imipenem/meropenem/ ertapenem Clindamicină Linezolid	<u>Definiția rezistenței:</u> rezistența la penicilină este definită prin MIC > 4 μg/ml bazată pe nivele serice care pot fi obținute în infecții pneumococice non- meningiene. <u>Factori de risc pentru rezis- tență:</u> anumite regiuni geo- grafice, copii, imunodepri- mații, antibioticoterapie cronică, colectivități închi- se, călătorii internaționale. <u>Serotipuri rezistente majore:</u> 6A, 6B, 14, 19A, 19F, 23F (cinci sau șase sunt incluse în vaccinuri).
<b>H. influenzae</b>	Cefalosporine de generația 2 sau 3 TMP-SMX	Azitromicină Doxiciclină Fluoroquinolone** Claritromicină Betalactamine + inhibitor de beta- lactamază	30-40% din tulpini sunt producătoare de beta- lactamază. Cele mai multe tulpini sunt netipabile
<b>Moraxella catarrhalis</b>	Cefalosporine de generația 2 sau 3, TMP-SMX Amoxicilină + clavulanat	Macrolide* Fluoroquinolone**	≥90% din tulpini sunt producătoare de beta- lactamază
<b>Anaerobi</b>	Clindamicină Betalactamine + inhibitor de betalactamază	Penicilină G sau V, Ampicilină/amoxicilină ± metronidazol	Clindamicina este superioară penicilinei în abcesele pulmonare putride. Metronidazolul nu ar trebui folosit în monoterapie. Alte antibiotice (în afară de peni- cilină, clindamicină și metro- nidazol) nu au fost studiate.

Tabelul 7.21. (continuare)

Agent microbial	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observații
<b>S. aureus</b> sensibil la metilicilină	Nafcilină/oxacilină ± rifampicină sau gentamicină	Cefazolină, cefuroxim, Vancomicină, clindamicină, TMP-SMX, fluoroquinolone**	≥ 90% din tulpini sunt producătoare de beta-lactamază
<b>S. aureus</b> rezistent la metilicilină	Vancomicin ± rifampicină sau gentamicină	Necesită testare <i>in vitro</i> Linezolid	Sensibilitatea la metilicilină este prezentă la ≥ 90% din tulpinile comunitare și 60-70% din cele nozocomiale
<b>Enterobacteriaceae</b> (Coliformi: E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, etc)	Cefalosporine de generație 2 sau 3 ± aminoglicozide Carbapenem***	Aztreonam, imipenem, beta-lactamine + inhibitori de beta-actamază Fluoroquinolone**	Sunt necesare teste de sensibilitate <i>in vitro</i>
<b>P. aeruginosa</b>	Aminoglicozide + betalactamine antipseudomonas: ticarcilină, piperacilină, mezlocilină, ceftazidim, cefepim, cefoperazonă, Ciprofloxacin + betalactamine antipseudomonas	Aminoglicozide + aztreonam imipenem sau ciprofloxacin	Sunt necesare teste de sensibilitate <i>in vitro</i>
<b>Legionella</b>	Fluoroquinolone** Azitromicină	Macrolide* Doxicilină	Fluoroquinolonele sunt superioare eritromicinei pe modele animale. Doza inițială de eritromicină: 4 g/zi i.v.; p.o.după ameliorare (2 g/zi) până la 2-3 săptămâni
<b>Mycoplasma pneumoniae</b>	Doxicilină Macrolide*	Fluoroquinolone**	Durata tratamentului 1-2 săptămâni
<b>Chlamydia pneumoniae</b>	Doxicilină Macrolide*	Fluoroquinolone**	Durata tratamentului 2 săptămâni
<b>Chlamydia psittaci</b>	Doxicilină	Eritromicină, Cloramfenicol	
<b>Nocardia</b>	Sulfonamide TMP-SMX Sulfonamide ± minociclină sau amikacină	Imipenem ± amikacin Doxiciclină sau minociclină	
<b>Coxiella Burnetti</b> (febra Q)	Tetracilină	Cloramfenicol	
<b>Virus gripal</b>	Amantadină, rimantadină zanamivir sau oseltamivir		Terapia trebuie începută în primele 48 de ore de la debut Oseltamivirul și zanamivirul sunt eficiente pe virusul gripal A și B



Tabelul 7.21. (continuare)

Agent microbial	Antibiotic de primă alegere	Antibiotic de rezervă	Observații
Hantavirus	Terapie de susținere		Ribavirina (33 mg/kg i.v., apoi 16 mg/kg la 6 ore timp de 4 zile, apoi 8 mg/kg la 8 ore timp de 3 zile), în curs de evaluare
Citomegalovirus	Ganciclovir + IVIG sau globulină hiper- imună antiCMV	Foscarnet Cidofovir	

\* Macrolide: eritromicină, claritromicină, azitromicină, pentru H.influenzae: azitromicină sau claritromicină.  
 \*\* Fluoroquinolone: Levofloxacin, moxifloxacin sau gatifloxacin arată eficiență crescută față de S. pneumoniae și agenții chimici.  
 \*\*\* Carbapenemi: imipenem, meropenem și ertapenem.  
 TMP-SMX - trimetoprim-sulfametaxazol (Clotrimazol).  
 IVIG - Imunoglobuline IV.

În 2000, CDC<sup>49</sup> a revizuit ghidurile de antibioticoterapie în PC cu etiologie cunoscută, făcând următoarele recomandări:

- Pentru pneumococul penicilino-sensibil:
  - ampicilină i.v., amoxicilină p.o.
  - macrolide (azitromicină, claritromicină, diritromicină, eritromicină)
  - penicilină G i.v.:
    - când hemoculturile sunt negative doza recomandată este de 1 MU la 4 ore
    - când hemoculturile sunt pozitive doza crește la 2 MU la 4 ore
  - doxicilină
  - cefalosporine orale: cefuroxime, ceftidoren, cefpodoxime, cefprozil, cefdinir
  - cefalosporine parenterale de generația a 2-a sau a 3-a: cefuroxime, ceftriaxon, cefotaxim, cefepime
  - telitromicină
  - clindamicină
- Pentru pneumococul cu nivel înalt de rezistență la penicilină:
  - fluoroquinolone anti-pneumococice i.v.: gatifloxacină, levofloxacin, moxifloxacină, trovafloxacină
  - cefalosporine parenterale de generația a 3-a
  - vancomicină i.v. ± rifampicină
  - clindamicină
  - linezolid
  - imipenem
- Pentru H. influenzae betalactamazo-negativ:
  - ampicilină i.v., amoxicilină p.o.,
  - cotrimoxazol
  - azitromicină, claritromicină
  - doxicilină
- Pentru H. influenzae betalactamazo-pozitiv:
  - amoxicilină-clavulanic

- cefalosporine orale de generația a 2-a sau a 3-a
- cefalosporine parenterale de generația a 3-a
- fluoroquinolone
- azitromicină, claritromicină
- telithromicină
- Pentru *Legionella pneumophila*:
  - azitromicină i.v. sau levofloxacină i.v. sau trovafloxacină i.v. + Rifampicină
- Pentru *Moraxella catarrhalis*:
  - amoxicilină-clavulanic
  - cefalosporine orale de generația a 2-a sau a 3-a
  - cefalosporine parenterale de generația a 2-a sau a 3-a
  - macrolide
  - telithromicină
  - fluoroquinolone
  - cotrimoxazol
  - doxicilină

Posologia pentru principalele antibiotice utilizate în PC este prezentată în *tabelul 7.22*.

**Tabelul 7.22.** Posologia pentru principalele antibiotice utilizate în PC

DCI	Denumiri comerciale	Doza/zi la adult	Doza pe kg/zi la copil	Nr. prize /zi
<b>Aminopeniciline</b> Amoxicilina	Amoxicilină, Amoxil, Ospamox	3 g	50-100 mg	2-3
<b>Aminopeniciline + acid clavulanic</b> ● Amoxicilină + clavulanat ● Ampicilină + sulbactam	Augmentin Unasyn	1,5-3 g 1-3 g	40-50 mg 25-50 mg	3 2-3
<b>Cefalosporine gen. III inject:</b> ● Ceftriaxonă ● Cefotaxim ● Ceftazidim	Rocephine Cefotaxim, Claforan Fortum, Kefadim	1 g 2-3 g 3 g	50 mg 50 mg 50 mg	1 3-4 3
<b>Macrolide</b> ● Eritromicină ● Claritromicin ● Azitromicină	Eritromicină propionil Klacid, Klacid SR, Fromilid Lekoklar Zithromax, Sumamed	1-3 g/zi 0,5-1 g 0,25-0,5 g	30 mg 15 mg (după 3 ani)	3 2 1
<b>Sinergistine</b> ● Pristinamicin	Piostacine*	2-4 g	50 mg	2-3

Tabelul 7.22. (continuare)

DCI	Denumiri comerciale	Doza/zi la adult	Doza pe kg/zi la copil	Nr. prize /zi
<b>Ciclina</b> ● Tetracilină ● Doxiciclină	Tetracilina	2 g	Contraindicate sub vârsta de 8 ani	4
	Doxicilina, Vibramicina	200 mg		1
<b>Fluoroquinolone</b> ● Ciprofloxacin ● Sparfloxacină ● Levofloxacin ● Trovafloxacin ● Moxifloxacin ● Lomefloxacin ● Gatifloxacină ● Ofloxacină	Ciprofloxacin, Ciprinol	1-1,5 g	Contraindicate sub vârsta de 15 ani	2
	Zagam*	400 mg		1
	Tavanic	0,5-1 g		1-2
	Trovan*	0,2-0,3 g		1-2
	Avelox	400 mg		1
	Lomaday	400 mg		1
	Gatifloxacin*	400 mg		1
	Oflocet	400 mg		1-2
<b>Telithromicină</b>	Ketek*	800 mg	Contraindicată sub vârsta de 12 ani <sup>1</sup>	1

\* Nu sunt înregistrate în România

Durata antibioticoterapiei în PC variază în funcție de agentul patogen, răspunsul la tratament, prezența patologiilor asociate sau a complicațiilor.

Pneumoniile bacteriene inclusiv cea pneumococică trebuie tratate încă cel puțin 72 de ore după dispariția febrei.

În pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae* s-au citat recăderi atunci când tratamentul cu eritromicină este mai scurt de 3 săptămâni sau cel cu tetracilină mai scurt de 2 săptămâni<sup>1</sup>. Pornind de la aceste observații, *American Thoracic Society* a recomandat prelungirea antibioticoterapiei cel puțin 2 săptămâni pentru pneumonia cu *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* și la imunomați.

Eritromicina poate fi utilizată pe perioade mai scurte deoarece are timp de înjurare lung.

S-a demonstrat că înlocuirea căii de administrare injectabile cu cea orală reduce costurile îngrijirii PC. Aceasta este recomandată atunci când după 3 zile evoluția clinică este favorabilă, iar pacientul este stabil hemodinamic și poate înghiți medicamente.

#### 4. EVALUAREA RĂSPUNSULUI LA TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Evaluarea răspunsului la tratament trebuie să țină seama de următoarele elemente: evoluția clinică și radiologică, severitatea bolii, factorii de teren și agentul patogen.

De obicei o PC tratată corect cu antibiotice evoluează către: defervescentă termică în 2-4 zile; diminuarea leucocitozei în 4 zile; rezoluția imaginii radiologice până în ziua 30, ea putând fi mai lentă după vârsta de 50 de ani (până la 13 săptămâni). În 20-30% din cazuri, ralurile pot persista până în ziua a 7-a.

În *pneumonia pneumococică*:

- febra dispăre în medie după 2,5 zile de la debutul terapiei. La vârstnici și la cei cu bacteriemii pneumococice febra se remite după 6-7 zile;

- hemoculturile se negativează după 2 zile;

- examenul bacteriologic al sputei se negativează după 24-48 de ore;

- rezoluția radiologică depinde de factorii de teren și de severitatea pneumoniei.

La tinerii anterior sănătoși modificările radiologice dispar în medie după 3 săptămâni. La vârstnici, la cei cu patologii asociate (alcoolism, BPOC) și la cei cu pneumonii extinse acest interval ajunge la 13 săptămâni în peste 50% din cazuri.

În *pneumonia cu Legionella*:

- febra dispăre în medie după 5 zile;

- modificările radiologice dispar în medie după 11 săptămâni.

În *pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae*:

- febra se remite în medie după 1-2 zile;

- modificările radiologice dispar în medie după 1-2 săptămâni.

În *pneumonia cu Haemophilus influenzae* febra dispăre în 2-4 zile.

În *pneumonia cu Pneumocystis carinii*:

- febra se remite după 6 zile;

- modificările radiologice dispar după 5-8 săptămâni.

Atunci când febra și simptomatologia respiratorie persistă mai mult de 3-5 zile după inițierea terapiei antibiotice se consideră că pacientul nu răspunde favorabil la terapia inițială.

Cauzele acestui răspuns nefavorabil sunt multiple și pot fi sistematizate astfel:

1. *Diagnostic incorect de PC.* În acest caz medicul trebuie să se gândească la o afectare pulmonară non-infecțioasă: insuficiență cardiacă congestivă, embolie pulmonară, atelectazie, sarcoidoză, neoplasm bronhopulmonar, pneumonie de iradiere, pneumonie postmedicamentoasă, vasculită, sindrom de detresă respiratorie acută, boli inflamatorii pulmonare.

2. *Diagnostic corect de PC.* În acest caz medicul trebuie să caute cauza insuccesului fie în factorii de teren, fie în antibiotic, fie în agentul patogen.

● Factorii de *teren*:

- factori locali: obstrucții bronșice neoplazice sau non-neoplazice (corpi străini)

- apariția unor complicații: empiem, abces pulmonar, sepsis

- răspuns inadecvat al gazdei (imunodepresie, boli asociate)

● Factorii legați de *antibiotic*:

- terapia antibiotică a fost instituită tardiv

- eroare în alegerea empirică a antibioticului

- nerespectarea posologiei (doze, interval de administrare)

- probleme de complianță

- apariția efectelor adverse

- interacțiuni medicamentoase negative

- antibioticul nu pătrunde bine la locul infecției: abcese pulmonare, empiem

- Factorii legați de *agentul patogen*:
    - agenți patogeni care nu răspund la antibioticoterapia antibacteriană instituită empiric: *Mycobacterium tuberculosis*, fungi, virusuri, nocardia, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella Burnetti*, *Pneumocystis carinii*, pneumococ multirezistent la antibiotice.
  - Atitudinea terapeutică pentru pacienții cu PC care nu răspund la antibioticoterapia empirică trebuie să cuprindă:
    - Identificare agentului etiologic și a sensibilității lui la antibiotice prin recoltarea secrețiilor respiratorii prin metode invazive sau prin aplicarea unor metode de laborator specifice pentru unii agenți patogeni. Din păcate, examenul bacteriologic efectuat după antibioticoterapie are multe rezultate fals negative și fals pozitive (coloniizarea tractului respirator cu anumite bacterii secundar antibioticoterapiei).
    - Excluderea cauzelor de afectare pulmonară non-infecțioasă prin: bronhoscopie, biopsie pulmonară, tomografie computerizată pulmonară, angiografie pulmonară (când se suspectează embolie pulmonară).
    - Diagnosticarea unor complicații ca abcesul pulmonar, empiemul pulmonar etc.
- Prognosticul PC depinde pe de o parte de agentul etiologic, iar pe de altă parte de teren. Factorii de prognostic nefavorabil în PC sunt expuși în *tabelul 7.23*. (după *American Thoracic Society*).

**Tabelul 7.23.** Factori de prognostic nefavorabil în pneumoniile comunitare

Vârsta peste 65 ani	
Patologii asociate	Diabet zaharat, insuficiență cardiacă congestivă, insuficiență renală, hepatopatii cronice, alcoolism, spitalizare în ultimul an, imunodepresie, neoplazii
Factori clinici	Frecvență respiratorie peste 30/min TA sistolică sub 90 mmHg TA diastolică sub 60 mmHg Febră peste 38,3°C Tulburări de conștiență Extinderea extrapulmonară a infecției (meningită, artrită septică)
Factori paraclinici	Număr de leucocite sub 4000/mm <sup>3</sup> sau peste 30.000/mm <sup>3</sup> PaO <sub>2</sub> sub 60 mmHg Retenție azotată Radiologic: afectare multilobară, extensie rapidă sau afectare pleurală Hematocrit sub 30%
Agenți etiologici	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella</i>

Mortalitatea prin PC variază în funcție de agentul etiologic astfel:

- *pneumococ*:
  - pneumonii pneumococice care au impus spitalizarea: 10-20%
  - pneumonii pneumococice cu bacteriemie: 20-30%

- *Legionella*: 15-25%. Un studiu efectuat în SUA pe 6.757 cazuri de PC cu *Legionella* a arătat o scădere semnificativă a mortalității de la 26% în 1985 la 9,8% în 1998. Această scădere a mortalității se datorează probabil utilizării quinolonelor în tratamentul empiric al legionelozelor<sup>44</sup>.

- *Mycoplasma pneumoniae*: sub 1%
- Bacterii anaerobe: 2-5%
- BGN: 35-60%
- *Haemophilus influenzae*: 7%
- *Pneumocystis carinii*: 17%

## PROFILAXIA PNEUMONIILOR COMUNITARE

### Vaccinul antigripal

În anii cu epidemii mari de gripă incidența PC este mult crescută, atât prin pneumonii gripale, cât și prin pneumonii de suprainfecție bacteriană.

De aceea se recomandă vaccinarea antigripală anuală a persoanelor cu risc crescut pentru forme severe și complicate de gripă, precum și a personalului medical. Studiile de rentabilitate au demonstrat că vaccinarea antigripală este mult mai avantajoasă economic decât tratarea formelor severe și complicate de gripă.

În România există vaccin antigripal sub diferite denumiri comerciale: Vaxigrip, Fluarix, Influvac.

### Vaccinul antipneumococic

În SUA s-a demonstrat că vaccinul antipneumococic cu 23 valențe antigenice (Pneumo 23) previne în peste 60% din cazuri apariția de pneumonii severe bacteriene la adulții imunocompetenți. Eficacitatea acestuia scade cu vârsta și la imunodeprimați.

S-a demonstrat existența unui efect sinergic al vaccinării antigripale și antipneumococice la pacienții imunocompetenți, peste 65 de ani, cu afecțiuni respiratorii cronice. Acest beneficiu constă în scăderea numărului de spitalizări și a mortalității<sup>28</sup>.

Indicațiile vaccinului antipneumococic sunt:

- subiecți cu vârsta peste 65 de ani, în special cei care trăiesc în azile de bătrâni;
- subiecți imunocompetenți cu patologii asociate ce impun spitalizări frecvente (diabet zaharat, BPOC, insuficiență respiratorie cronică, insuficiență cardiacă, teren alcoolo-tabagic);
- splenectomizați, bolnavi cu drepanocitoză sau sindrom nefrotic;
- bolnavi care au breșe osteomeningee.

Infecțiile recidivante ale căilor aeriene superioare, otitele și sinuzitele nu reprezintă indicații pentru vaccinarea antipneumococică.

Vaccinul este contraindicat înaintea vârstei de 2 ani.

În România există vaccin antipneumococic cu 23 de valențe antigenice (Pneumo 23).

**Bibliografie:**

1. Bartlett JC, Breiman FR, Mandell LA. Community-acquired pneumonia in adults: Guidelines for Management. *Clinical Infectious Diseases*, 1998; 26: 811-838.
2. Leophonte P. Prise en charge des infections respiratoires basses communautaires. *La Presse Medicale*, sept. 1998; 27 – suppl nr 4: 5-9.
3. Gehanno P, Leophonte P. Infections des voies respiratoires hautes et basses. Editions PIL 1997, Abbott France – Division Pharmacie; 7-315.
4. Fine MJ et al. Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. *JAMA* 1995; 274: 134.
5. Gorbach SL, Bartlett JG, Falagas M, Hamer HD. Guidelines for diagnosis and treatment of infectious diseases. 1999; 3-37.
6. APPIT (Association des Professeurs de Pathologie infectieuses et tropicale). *Maladies infectieuses – guide de traitement*. 6-eme edition 1999; 50-57.
7. Dubreuil L. Place des bacteries anaerobies dans la pathologie respiratoire communautaire. *La Presse Medicale*, sept 1998; 27 – suppl nr 4; 10-11.
8. Mayaoud C. Conduite pratique devant une pneumopathie communautaire. *La Presse Medicale*, dec 1997; 26 – nr. 40; 1975-1977.
9. Huchon G et al. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Resp J* 1998;8:61, 391-426.
10. Fine MJ et al. Prognosis of patients hospitalized with community-acquired pneumonia. *Am J Med* 1990; 88: (%) 1N-8N.
11. Fine MJ et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243-250.
12. Niederman MS et al. Guidelines for initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1418-1426.
13. Fine MJ et al. Hospitalization decision in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Am J Med* 1990; 89: 713.
14. Prise en charge des infections des voies respiratoires basses. Revision de la IV eme Conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse de la Societe de pathologie infectieuse de langue francaise (SPILF). *Med Mal Infect*, sept 2000; vol 30 – nr 9: 566-580.
15. Huchon G et al. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1998; 11: 986-991.
16. Delvallez Rousel. Concept inhibiteur et bacteries des infections respiratoires basses: ce que nous apporte l'epidemiologie. *La Presse Medicale*, sept 1998; 27 – suppl nr. 4; 59-60.
17. Geslin P. Centre National de Reference des pneumococques: raport d'activite 1997.
18. Communique 1999 du Comite francais de l'antibiogramme.
19. Ho PL et al. Emergence of flouroquinolone resistance among multiple resistant strains of *Streptococcus pneumoniae* in Hong-Kong. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1310-1313.
20. Debernat HD. Rapport du centre de reference des *Haemophilus influenzae*. *Med Mal Inf* 1998; 28: 940-946.
21. Quentin C. Bacteries productrices de beta-lactamases et autres bacteries: lesquelles prendre en compte et quant ? Le point de vue du microbiologiste. *La Presse Medicale*, sept 1998; 27 – suppl nr. 4; 12-13.
22. Wright PW. Pneumonia due to *Moraxella catarrhalis*. *Semin Respir Infect* 1989; 4: 40-46.
23. Norrby SR. A comparative study of levofloxacin and ceftriaxone in the treatment of hospitalized patients with pneumonia. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 397-406.
24. Tremolieres F. Trovafloxacin versus high doses amoxicillin (1 g x 3 daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect* 1998; 17: 447-453.

25. Aubier M. Once-daily sparfloracin versus high-dosage amoxicillin in the treatment of community-acquired, suspected pneumococcal pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1312-1320.

26. Bedos JP et al. Experience clinique du traitement par l'amoxicilline des pneumonies a pneumocoque de sensibilite diminuee a la penicilline. *Med et Mal Infect* 1997; 27: 58-67.

27. Piroth L et al. Development of new experimental model of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* pneumonia and amoxicillin treatment by reproducing human pharmacokinetics. *Antimicrob agents Chemother* 1999; 10: 2484-2492.

28. Nichol KL. The additive benefits of influenza and pneumococcal vaccinations during influenza seasons among elderly persons with chronic lung disease. *Vaccine* 1999; 17: 91-93.

29. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. Chapter 57. In: Mandell GL, Benett JE, Dolin R. Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, 2000; 717-743.

30. Aramă V. Pneumonii acute infecțioase. În: Boli Infecțioase – curs universitar. Vol. 2. Sub redacția Prof. Dr. M. Chiotan. Ed. Shik 1998; 158-193.

31. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to antimicrobial therapy, 2003.

32. Surveillance de la sensibilite aux antibiotiques des pneumocoques isoles en situation pathogene en France en 1999. Observatoires regionaux du pneumocoque: rapport d'activite 1999; BEH nr 33; 2001: 155-159.

33. Roussel-Devallez M. Evolution of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* in France from 1995-1999. 4<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection. Paris, France, 4-7 mai 2002.

34. Harding I. Prevalence of fluoroquinolone resistance amongst *S. pneumoniae* isolated in the USA during the winter of 2000-2001. C2-650; 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

35. Blosser RS. Correlations of antimicrobial resistance among *S. pneumoniae* in the USA (2001-2002): TRUST surveillance. C2-1624; 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

36. Song J. Macrolide and fluoroquinolone resistance among invasive pneumococcal isolates from Asian Countries. C2-1622; 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

37. Cattier B et al. Resistance of clinical *S. pneumoniae* in France in 2001. 2-1636; 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego, USA, 27-30 sept 2002.

38. Felmingham D. Prevalence of antibiotic resistance among European respiratory tract pathogen (1999/2000). C2-685; 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

39. Reinert RR. Worldwide surveillance of antibiotic resistance among clinical isolates of *S. pneumoniae* during 1999/2000. C2-692. 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

40. Morrissey I. Molecular characterization of fluoroquinolon-resistant *Streptococcus pneumoniae* PROTEKT 2000 isolates from Hong-Kong. C2-703. 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

41. Weiss K. Increasing resistance of *S. pneumoniae* to ciprofloxacin in the Quebec, Canada. C2-707. 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

42. Bruinsma N. Penicillin non-susceptible *S. pneumoniae* in Europe (1999-2001): Results from EARSS (European Antimicrobial Resistance Surveillance System). C2-1621; 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego (USA), 27-30 sept 2002.

43. Mensa A. Usefulness of sputum (Sp) according to severity of community acquired pneumonia assessed using PORT-score. L-984. 42<sup>nd</sup> ICAAC, San Diego (USA), 27-30 sept 2002.

44. Besser RE. Trends in Legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. L-873. 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

45. Hawksworth AW. Clinical evaluation of two rapid diagnostic tests for influenza. H-1586. 41<sup>st</sup> ICAAC, Chicago, 16-19 dec 2001.

46. Deborah C. Moxifloxacin: a review of its safety profile based on worldwide clinical trials. Today's therapeutic trends 18 (3): 205-223, 2000.



47. Bergogne-Berezin E. Place de la moxifloxacin en therapeutique des infections respiratoires. *Antibiotiques – journal des agents anti-infectieux*, 2002; 4: 57-64.
48. Recommendations AFSSAPS 2001: exacerbations de bronchite chronique/sinuzite aiguës de l'adulte. *MMI nov 2001: vol. 31, suppl. 4*.
49. Gilbert ND. *The Sanford – Guide antimicrobial therapy*, 2003.
50. M. Podani, M. Chiotan, V. Aramă, E. Mitrache, M. Pană. Sensibilitatea la antibiotice a pneumococilor invazivi în București, în 1999. Poster la RICAI, Paris, decembrie 2000.
51. Bartlett JG. *Pocket book of infectious disease therapy*, 2004, 251.