

## CAPITOLUL 8

# PNEUMONIILE NOZOCOMIALE

---

### DEFINIȚIE

Pneumoniile nozocomiale (PN) sunt acele pneumonii care se dezvoltă în timpul unei spitalizări (după minim 48 de ore de la internare, exceptând cazurile aflate deja în incubație), inclusiv cele apărute imediat în continuarea unei spitalizări, la scurt timp după externare.

Conform **școlii medicale americane (CDC)**<sup>69</sup> o PN se definește astfel:

- Survine în primele 72 de ore după momentul internării
- Este obiectivată clinic printr-un sindrom de condensare sau radiologic prin apariția unui infiltrat pulmonar
- Asociază cel puțin unul din următoarele elemente:
  - expectorație purulentă
  - izolarea agentului patogen din sânge, aspirat transtraheal, lavaj bronhiolo-alveolar sau biopsie
  - titru crescut de anticorpi specifici
  - dovada histopatologică a pneumoniei.

Conform **școlii medicale franceze**<sup>70,76</sup> o PN se definește astfel: apariția uneia sau mai multor opacități parenchimotoase recente și evolutive, la care se asociază unul din următoarele criterii diagnostice:

- Identificarea unui/unor agenți recunoscuți ca patogeni în secrețiile bronhoalveolare, pragul de pozitivitate fiind:

- Pentru periajul bronșic protejat: peste  $10^3$  unități formatoare de colonii/ml.

Acesta rămâne examenul de referință pentru diagnosticul PN.

- Pentru lavajul bronhiolo-alveolar: peste  $10^4$  unități formatoare de colonii/ml.

- Pentru aspiratul endotraheal cu cultură cantitativă: peste  $10^6$  unități formatoare de colonii/ml. Aceasta este o metodă alternativă fiabilă.

- O reacție serologică pozitivă, cu titru semnificativ de anticorpi specifici pentru agenții patogeni recunoscuți.

- Prezența de antigene solubile de *Legionella pneumophila* în urină.

- Cel puțin unul din următoarele semne:

- spută purulentă sau secreții traheale purulente la un bolnav ventilat;

- temperatură  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , recent instalată;

- hemoculturi pozitive cu o bacterie patogenă, în absența unui alt focar și după eliminarea unei infecții de cateter.

Conform școlii franceze<sup>76</sup> PN dobândite sub ventilație asistată se împart în 4 categorii în funcție de 2 factori: intervalul dintre momentul spitalizării și debut; prezența sau absența unei antibioticoterapii în ultimele 15 zile.

- *PN precoce* (debutate înainte de a 5-a zi de spitalizare) în absența unei antibioticoterapii prealabile. Ele sunt de obicei produse de bacterii comensale din flora endogenă a pacientului: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, stafilococul auriu meticilino-sensibil (MS), *E. coli*. Ele apar de obicei la pacienții cu tulburări de conștiență sau cu alterarea reflexelor glotic și al tusei, prin mecanism de aspirație. PN precoce pun puține probleme terapeutice legate de rezistența la antibiotice.
- *PN precoce* (debutate înainte de a 5-a zi de spitalizare) cu antibioticoterapie prealabilă. Bacteriile responsabile sunt în majoritatea cazurilor de origine endogenă (pneumococ, *H. influenzae*), dar pot fi și de spital (*Pseudomonas sp*, stafilococ auriu meticilino-rezistent (MR), *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*). Aceste PN pun deseori probleme de rezistență la antibiotice.
- *PN tardive* (debutate după a 5-a zi de spitalizare) fără antibioticoterapie prealabilă. Această formă de PN este rareori întâlnită în practică. Bacteriile responsabile fac încă parte din flora comensală a pacientului (pneumococ, *H. influenzae*, stafilococ auriu MS, enterobacteriaceae) și pun puține probleme de rezistență la antibiotice.
- *PN tardive* (debutate după a 5-a zi de spitalizare) cu antibioticoterapie prealabilă. Ele sunt produse de germeni de spital, multirezistenți la antibiotice ca: *Pseudomonas sp*, *Acinetobacter sp*, stafilococul auriu MR, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp*, *Serratia sp*. Principalii factori de risc pentru aceste pneumonii sunt: gravitatea bolii de fond și ventilația mecanică prelungită.

Clasificarea și etiologia PN la pacienții aflați sub ventilație mecanică (VM) este prezentată în tabelul 8.1.

**Tabelul 8.1.** Clasificarea și etiologia PN la pacienții aflați sub ventilație mecanică<sup>76</sup>

Antibioticoterapie prealabilă	VM < 5 zile	VM < 5 zile	VM > 5 zile	VM > 5 zile
	NU	DA	NU	DA
Pneumococ	+++	+++	+++	+
<i>H. influenzae</i>	+++	++	+	+
Stafilococ auriu Meti-S	++	+	+++	+
Enterobacteriaceae	+++	+++	+++	++
Stafilococ auriu Meti-R	+	+	+++	+++
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	+++	+	+++
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	+	+	++
<i>S. maltophilia</i>	0	0	0	+

## EPIDEMIOLOGIE

PN împreună cu infecția urinară reprezintă cele mai comune infecții nozocomiale. Deși reprezintă numai 15% din totalitatea infecțiilor nozocomiale, PN antrenează cea mai mare mortalitate<sup>69</sup>.

Conform «National Nosocomial Infection Surveillance» din SUA, PN afectează 0,5-1% din totalul pacienților spitalizați și 15-20% din pacienții unităților de ATI chirurgicale<sup>1,2</sup>.

Se apreciază că 18-60% din pacienții intubați și ventilați mecanic riscă să facă PN cu o rată a mortalității cuprinsă între 50-90%<sup>2</sup>. Aceste cifre sunt puse sub semnul întrebării de către Fagon și colaboratorii<sup>1</sup>. Aceștia au efectuat culturi din aspiratul bronșic recoltat cu ajutorul bronhoscopului cu fibră optică de la pacienții cu forme tipice de pneumonie nozocomială (febră, spută purulentă și infiltrat pulmonar recent). Rezultatele arată că numai la 40% din pacienții cu aceste semne clinice se confirmă bacteriologic diagnosticul de PN. Dubiile asupra acurateții diagnosticului bacteriologic au fost înlăturate deoarece majoritatea pacienților cu rezultate negative au evoluat favorabil în absența antibioticoterapiei, iar la bolnavii care au decedat, autopsiile au înfirmat pneumonia. Această observație este importantă deoarece arată că incidența PN este probabil supraestimată, mulți dintre pacienții etichetați ca PN având probabil alte afecțiuni, cum ar fi infarctul pulmonar.

Pacienții cu intubație traheală și/sau ventilație mecanică au un risc de 6-20 de ori mai mare de a face PN. Pacienții din serviciile de terapie intensivă medicală sau chirurgicale (ATI) au un risc relativ constant de 1-3% pe zi de a dezvolta o pneumonie asociată ventilației (PAV). Acest risc este mult mai mic la pacienții neintubați și la cei din unitățile de ATI pediatrice, dar este mai mare la adulți și la pacienții cu arsuri întinse. La bolnavii care dezvoltă PN mortalitatea este de 2-2,5 ori mai mare.

Rata brută a mortalității în PN este cuprinsă între 20-71%, dar de cele mai multe ori decesele sunt datorate altor cauze decât infecția în sine. Una dintre cauze este reprezentată de antibioticoterapia empirică greșit aleasă. Se apreciază că numai 30-50% din mortalitatea prin PN este imputabilă infecției în sine<sup>69</sup>. Factorii de risc pentru mortalitate sunt prezentați în *tabelul 8.2*.

**Tabelul 8.2. Factori asociați cu mortalitate crescută în PN**

- Patogenii Gram negativi aerobi, în special *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter sp*
- Severitatea bolii de fond
- Vârsta >60 de ani
- Șocul septic
- Infiltrate pulmonare bilaterale
- Detresa respiratorie
- Boli neoplazice asociate
- Spitalizarea prelungită
- Poziția aplecată a capului la pacienții ventilați
- Eșecul terapiei antibiotice anterioare

Rata bacteriemiei secundare variază între 4-38%, cu o medie de 11%. Empiemul apare de obicei după instalarea PN. Fiecare episod de PN va prelungi durata spitalizării cu o medie de 7-9 zile, rezultând o creștere a costurilor legate spitalizare.

## ETIOPATOGENIE

Incidența crescută a infecțiilor pulmonare printre pacienții spitalizați este explicată de următorii factori:

- Bolnavii spitalizați reprezintă un grup de pacienți foarte vulnerabili, în special cei din serviciile de ATI, unde mulți sunt asistați respirator. Intubația compromise mecanismele de apărare ale tractului respirator.
- Mulți pacienți sunt predispuși la pneumonii de aspirație ca urmare a intubației, clinostatismului prelungit și a pierderii conștienței datorate anesteziei.
- Microorganismele care domină etiologia PN sunt bacilii gram negativi (BGN), care ajung în căile aeriene inferioare (CRI) fie prin aspirația sucului gastric, fie prin „microaspirația” secrețiilor din căile aeriene superioare (CRS). Predominanța BGN ar putea fi explicată prin tendința lor de a coloniza CRS în urma unei suferințe grave (tabelul 8.2.)<sup>3-8</sup>. Această ipoteză a fost studiată prin examinarea bacteriologică a exsudatelor faringiene în vederea identificării în diverse populații a purtătorilor asimptomatici de BGN<sup>3</sup>. Persoanele sănătoase, pacienții cu boli psihice, medicii și studenții la medicină au rate de colonizare de 2-3%. La pacienții cu boli de severitate medie procentul a fost de 30-40%, iar la cei internați în servicii de ATI de 60-70%<sup>3</sup>. Aceste studii au fost făcute exclusiv pe indivizi care nu primiseră antibiotice, rata de colonizare fiind deci dictată de alți factori. Studii ulterioare au arătat că probabilitatea de colonizare cu BGN a CRS pare să se coreleze direct cu severitatea bolii, fiind mare îndeosebi la pacienții comatoși, cu retenție azotată sau insuficiență pluriorganică. Rata de colonizare cu BGN este mai mică la pacienții cu diabet zaharat, alcoolism, infecții ale tractului respirator superior etc (tabelul 8.2). În aceste cazuri, sursa de infecție este reprezentată de propria floră colonică<sup>9</sup>, iar colonizarea pare să reflecte înmulțirea legăturilor între BGN și celulele epiteliului tractului respirator, lucru ce poate fi demonstrat *in vitro*<sup>10,11</sup>. PN apar de obicei la un pacient vulnerabil prin boli severe, ca urmare a microaspirației bacteriilor colonizatoare din CRS către CRI. O alternativă posibilă este ingerarea în stomac a acestor microorganisme, care ulterior sunt aspirate în CRI. Colonizarea stomacului este posibilă numai în absența acidității gastrice.

### Factori de risc și modalități de infecție

Tractul respirator este capabil să prevină intrarea microorganismelor patogene în plămâni sau să le distrugă atunci când acestea au reușit să străbată CRS. Aceste mecanisme de apărare sunt:

- Integritatea, umidificarea și dimensiunile progresiv scăzând ale căilor respiratorii.
- Reflexul glotic și al tusei.
- Clearance-ul mucociliar reprezentat de un sistem de transport al secrețiilor în care sunt înglobate și microorganismele. Acesta funcționează dinspre zonele distale ale plămânului către căile aeriene superioare, de unde ele sunt expirate sau înghițite.

Microorganismele se lovesc de mucoasă la nivelul bifurcării căilor aeriene, aderă la mucoasă și sunt îndepărtate atunci când cilii vibraționali transportă mucusul spre CRS. Dacă microorganismele au reușit totuși să ajungă în parenchimul pulmonar, ele vor fi îndepărtate de către fagocite și de către imunitatea umorală și celulară. Pneumoniile apar numai atunci când mecanismele de apărare sunt depășite, fie datorită aspirării unui inocul masiv, fie datorită virulenței crescute a microorganismului, fie atunci când aceste mecanisme sunt alterate.

a) **Aspirația secrețiilor orofaringiene** este cel mai frecvent mod de apariție a PN. Se apreciază că 45% din persoanele sănătoase aspiră în timpul somnului secreții orofaringiene. Fenomenul de aspirație este mai frecvent la pacienții care prezintă: tulburări de deglutiție, abolirea sau diminuarea reflexului glotic și/sau al tusei, alterarea stării de conștiență, întârzierea evacuării gastrice.

Intubația nazogastrică poate contribui la creșterea colonizării orofaringiene, fie prin asigurarea unor condiții favorizante pentru migrarea microorganismelor, fie prin producerea unor eroziuni la nivelul mucoasei, la suprafața cărora se leagă BGN. Un prim pas esențial în dezvoltarea PN este aderența microorganismelor potențial patogene la mucoasa bucală. Aceasta este favorizată de bolile grave, atunci când se înregistrează un nivel crescut al proteazelor salivare, care degradează fibronectina de la suprafața celulei.

Mulți pacienți au o colonizare a CRS cu bacterii patogene. Principalele microorganisme asociate cu PN sunt BGN enterici și *Staphylococcus aureus*. La persoanele sănătoase nespitalizate, colonizarea orofaringelui cu BGN aerobi este neobișnuită și de scurtă durată. La pacienții cu boli de gravitate medie rata portajului crește la 16%, atingând 57% la pacienții cu boli foarte grave. La aceștia din urmă, repetarea culturilor duce la o creștere a ratei de portaj până la 75%.

Factorii favorizanți pentru colonizarea orofaringiană cu BGN sunt prezentați în tabelul 8.3<sup>3-8</sup>.

Au fost identificați de asemenea numeroși factori de risc pentru dezvoltarea PN, în special la pacienții ventilați (tabelul 8.4.). Intubarea endotraheală afectează barierele naturale din CRS. Alterarea clearance-ului mucociliar și leziunile suprafeței epiteliale favorizează aderarea microorganismelor la suprafața CRI. Sonda endotraheală poate fi acoperită cu o peliculă care conține microorganisme, aceasta reprezentând o sursă de infecție.

Rolul stomacului ca rezervor potențial de germeni patogeni este controversat. Câțeva studii au raportat că pacienții care au dezvoltat PN aveau o floră bacteriană similară în stomac și trahee. La un număr mic de pacienți a fost demonstrată colonizarea gastrică înaintea celei respiratorii. Bacteriile se multiplică rapid în prezența unui ileus sau a unei alterări a acidității gastrice. Antihistaminicele H<sub>2</sub> și antiacidele au fost identificate ca factori de risc pentru PN, deoarece creează un mediu propice pentru multiplicarea bacteriilor. Unii autori recomandă folosirea sucralfatului în profilaxia ulcerului de stres la pacienții intubați, dar nu a fost demonstrată o scădere semnificativă a incidenței PN.

**Tabelul 8.3. Factorii favorizanți pentru colonizarea orofaringiană cu BGN**

- Severitatea bolii
- Spitalizarea prelungită, în special în servicii ATI
- Vârsta înaintată
- Antibioticoterapia
- Intubația orotraheală, nazală sau traheostomia
- Sonda nazogastrică
- Medicamentele anti-acide gastrice
- Intervențiile chirurgicale majore
- Malnutriția și imposibilitatea hidratării per os
- Intoxicația cronică alcoolo-tabagică
- Morfinicele și curarizantele, care inhibă motricitatea digestivă
- Boli bronhopulmonare preexistente
- Uremia
- Neutropenia
- Coma
- Diabetul zaharat
- Infecțiile virale ale CRS

**Tabelul 8.4. Factori de risc pentru PN la pacienții ventilați**

- Durata ventilării mecanice >6 zile (risc de PN = 40%)
- Bolile bronhopulmonare cronice cu insuficiență respiratorie cronică subiacentă
- Severitatea bolii de fond
- Vârsta înaintată (>70 ani)
- Traumatismele craniene majore sau prezența hipertensiunii intracraniene
- Sedarea profundă (barbiturice)
- Inhibitorii acidității gastrice sau alcalinizantele
- Aspirația masivă a conținutului gastric
- Reintubarea sau ieșirea accidentală a sondei
- Intervențiile chirurgicale pe abdomenul superior sau torace
- Schimbările circuitului ventilator la intervale mai mici de 48 de ore
- Flexia capului
- Sezoanele reci (toamnă și iarnă)
- Antibioticoterapia anterioară
- Folosirea sondei nazogastrice
- Bronhoscopia
- Șocul
- Intubarea endotraheală în urgență după traumatisme
- Ulcerele gastroduodenale de stres cu hemoragie

Aspirația la pacienții ventilați mecanic se face de obicei prin afara tubului endotraheal și mai rar prin lumenul acestuia. Îngrijirea pacienților în poziție semiridică poate scădea riscul de refulare și aspirație a conținutului gastric, dar aspirația orofaringiană nu este influențată de această poziție. Nerespectarea regulilor de igienă de către personalul medical poate conduce la transmiterea infecției prin intermediul purtătorilor sănătoși. Simpla spălare a mâinilor, o practică deseori ignorată de către personalul medical poate reduce riscul de infectare a pacienților<sup>65</sup>.

b) **Alte mecanisme patogenice de apariție a PN**, mai rar întâlnite sunt: inhalarea microorganismelor patogene odată cu aerul inspirat; însămânțarea hematogenă a plămânului în cadrul unor bacteriemii; reactivarea unor infecții latente (tuberculoza); iatrogen, prin folosirea unor materiale contaminate (umidificatoarele, componentele sistemului de ventilație mecanică, spirometrele etc), fapt ce a sugerat profilaxia prin rotația mai frecventă a aparatului în secțiile ATI, dar schimbarea frecventă a circuitelor ventilatoarelor a fost asociată cu creșterea incidenței PN. Alte surse de germeni patogeni sunt stomacul (aspirația gastrică), nasul și sinusurile paranazale.

Propagarea infecției prin contiguitate de la un focar intraabdominal superior către pulmon și însămânțarea plămânului pe cale hematogenă sunt eventualități rar întâlnite în PN.

## Agenții etiologici

În *tabelele 8.5.a și 8.5.b* este sintetizată etiologia PN<sup>11-20</sup>. Agenții etiologici cei mai des întâlniți în PN, care trebuie întotdeauna acoperiți de antibioticoterapia empirică sunt grupați sub numele de «Core organisms». Aceștia sunt: bacilii gram negativi enterici (*Enterobacter sp.*, *E. Coli*, *Klebsiella sp.*, *Proteus sp.*, *Serratia marcescens*), *Haemophilus influenzae*, Stafilococul auriu metilicilino-rezistent,<sup>†</sup> *Streptococcus pneumoniae*.

Toate studiile arată că **BGN aerobi** domină etiologia PN, fiind implicați în 50-70% din cazuri. Dintre BGN, mai frecvent implicați sunt *P. aeruginosa* (15%), urmat de diverse tulpini de *Enterobacteriaceae*. În unitățile ATI pot apare focare alcătuite din mai multe cazuri de PN, în care cel mai des implicate sunt *Acinetobacter*, *Serratia*, *Xanthomonas*, *Pseudomonas* și *Enterobacter*. *P. aeruginosa* este mai frecvent implicat în PN survenite la pacienții denutriți, cei aflați sub corticoterapie, la cei cu boli cronice pulmonare și la cei cu ventilație mecanică sau traheostomă prelungită. Școala medicală franceză apreciază că 30% din PN sunt produse de *Pseudomonas sp.*, 10-12% de *Acinetobacter sp.* și numai 8% de *Klebsiella*, *Enterobacter* și *Serratia*<sup>70</sup>.

**Stafilococcus aureus** ocupă locul doi ca frecvență după BGN, fiind implicat în 10-20% din totalul PN. *S. epidermidis* este găsit adesea în secrețiile respiratorii, dar nu s-a confirmat potențialul său patogen pentru plămân și prin urmare ar trebui ignorat. Atunci când se confirmă etiologia stafilococică este obligatorie testarea sensibilității la antibiotice pentru a stabili caracterul metilicilino-sensibil (MS) sau metilicilino-rezistent (MR). Factorii de risc pentru etiologia stafilococică sunt diabetul zaharat, insuficiența renală, gripa în antecedentele recente și traumatismele cranio-cerebrale

recente. Școala medicală franceză apreciază că 30% din PN sunt produse de stafilococul auriu și 10% de stafilococul epidermidis.

**L. pneumophyla** produce mai des PN la vârstnici și imunodeprimați, corticoterapia fiind un factor favorizant. *Legionella* poate induce focare de PN ca urmare a contaminării rețelei de apă potabilă sau de aer condiționat. Conform unui studiu multicentric bazat pe necropsierea pacienților cu PN letale, *Legionella* a fost responsabilă de aproximativ 4% din totalul PN<sup>21-23</sup>.

**S. pneumoniae, H. influenzae și C. pneumoniae** sunt implicate în proporții variabile (5-10%) în etiologia PN.

**Bacteriile anaerobe** sunt implicate mai ales la pacienții care aspiră conținut gastric și la cei cu intervenții chirurgicale toraco-abdominale recente. Atunci când sunt cercetate, bacteriile anaerobe sunt găsite într-o treime din cazuri. Se pare că implicarea anaerobilor este subestimată pentru că necesită metode speciale de diagnostic<sup>14</sup>. Anaerobii însoțesc de obicei BGN aerobi sau *S. aureus*, astfel încât rolul lor rămâne neclar. Se apreciază că 30-40% din PN sunt plurimicrobiene.

**Virusurile** care pot determina PN sunt virusul gripal A, virusurile paragripale și adenovirusurile.

**Tuberculoza** determină un număr relativ mic de infecții nozocomiale, dar reprezintă în mod cert o problemă majoră de sănătate publică<sup>24-26</sup>. Au fost descrise numeroase focare intraspitalicești de TBC, sursa de infecție fiind reprezentată de pacienții cu TBC pulmonară nedagnosticată. Aceste cazuri sunt de obicei produse de tulpini multirezistente de bacil Koch<sup>24-26</sup>. Pacienții seropozitivi HIV și personalul medical sunt populații la risc pentru TBC.

**Aspergiloza** poate apărea în epidemii la pacienții vulnerabili, cu imunodepresie celulară sau cu neutropenie<sup>27-28</sup>.

**Tabelul 8.5.a. Etiologia pneumoniilor nozocomiale<sup>2,11-20</sup>**

<b>BACTERII: 80 - 90%</b>	
Bacili Gram negativi	50 - 70%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<i>Enterobacteriaceae</i>	
<i>Stafilococcus aureus</i>	15 - 30%
Bacterii anaerobe	10 - 30%
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 - 20%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10 - 20%
<i>Legionella</i>	4%
<b>VIRUSURI: 10 - 20%</b>	
Cytomegalovirus	
Influenza	
Virusul sincițial respirator	
<b>FUNGI: &lt;1%</b>	
Aspergillus	



**Tabelul 8.5.b. Etiologia PN în funcție de momentul debutului**

Pneumonii nozocomiale precoce	Pneumonii nozocomiale tardive
BGN enterici - <i>E. Coli</i> - <i>Klebsiella spp</i> - <i>Proteus spp</i> - <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Stafilococul auriu metilino-sensibil <i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter spp</i> Stafilococul auriu metilino-rezistent

## DIAGNOSTIC

Conform **American Thoracic Society**, forma clinică obișnuită de PN este diagnosticată pe baza unui infiltrat pulmonar nou apărut la radiografia toracică în cursul spitalizării, însoțit de dovezi ale infecției ca: febră, spută purulentă și/sau leucocitoză. Diagnosticul diferențial se face cu insuficiența cardiacă congestivă, tromboembolismul pulmonar, atelectazia, reacții alergice la medicamente, hemoragia pulmonară, sindromul de detresă respiratorie acută a adultului. Fagon<sup>1</sup> a arătat că la o parte din pacienții suspecți de PN, care prezintă febră, simptome respiratorii și un infiltrat nou apărut pe radiografia toracică, se infirmă suspiciunea de PN.<sup>29</sup> Datorită ratei crescute a mortalității asociate PN netratate, majoritatea pacienților trebuie tratați cu antibiotice.

În majoritatea cazurilor singura probă de diagnostic rapid accesibilă este examenul bacteriologic al secrețiilor respiratorii (spută, aspirat nasofaringian, aspirat prin traheostomă sau pe tub endotraheal, aspirat bronhoscopic). Utilitatea bronhoscopiei în evaluarea de rutină a PN la pacienții ventilați (pneumonie asociată ventilației mecanice) este controversată<sup>30,31</sup>.

Conform **școlii medicale franceze**, diagnosticul de PN se bazează pe:

- la pacienții neintubați și neventilați, spitalizați în servicii de medicină internă sau chirurgie: febră, expectorație purulentă, leucocitoză și un infiltrat radiologic.
- la pacienții intubați și ventilați: semne clinice, radiologice, biologice și identificarea agentului responsabil.

BGN și *S. aureus* sunt ușor de identificat prin cultură în secrețiile respiratorii obținute prin expectorația spontană, aspiratul nasotraheal sau pe tub endotraheal. Colorarea Gram a frotiurilor din aceste secreții va oferi rapid informații orientative. Trebuie însă să se acorde mare atenție rezultatelor culturilor semi-cantitative. Realizarea culturilor din secrețiile respiratorii conferă posibilitatea determinării sensibilității la antibiotice a agentului patogen dominant din punct de vedere cantitativ. O problemă importantă o constituie rezultatele fals-pozitive și mai puțin ce e fals-negative, așadar este nevoie de multă atenție în alegerea germeului patogen real. Următoarele microorganisme ar trebui ignorate pentru că ele nu au un rol recunoscut în

patologia pulmonară: *S. epidermidis*, alți bacili Gram pozitivi decât *Nocardia*, alte specii de *Hemophilus* decât *H. influenzae*, *Micrococcus*, *Enterococcus*.

Diagnosticul etiologic al PN este dificil, iar rolul metodelor invazive de diagnostic este controversat. În 1987 au fost introduse câteva noi tehnici pentru a rezolva două probleme:

- Protejarea probelor recoltate - în vederea evitării contaminării lor cu bacterii din CRS;
- Folosirea culturilor cantitative pentru a diferenția infecția de colonizare.

### Criteria de diagnostic clinic

Suspiciunea clinică de PN este sugerată de prezența unei combinații de 3 semne: febră, secreții traheobronșice fetide și leucocitoză. Această combinație de semne are sensibilitate crescută în detectarea pneumoniei la un grup de pacienți preselecți pentru suspiciunea de PN, dar nu are aceeași eficiență pentru pacienții neselectați. Studiile în care s-a cerut prezența obligatorie a celor trei semne, alături de existența unui infiltrat pulmonar nou sau progresiv au arătat că specificitatea pentru diagnosticul de PN scade sub 50%, procent care este inacceptabil clinic.

### Criteria de diagnostic radiologic

Modificările radiologice obișnuite sunt infiltratele pulmonare noi sau agravate, cu bronhogramă aerică. Sensibilitatea modificărilor radiologice variază între 50-78% pentru infiltratele noi sau agravate și între 58-83% pentru bronhograma aerică. Sensibilitatea radiografiei toracice este nesatisfăcătoare, existând o reproductibilitate minimă între două interpretări diferite. Aceste observații sugerează că o combinație de criterii clinice și modificări radiologice reprezintă o probă eficientă de screening pentru decelarea PN, dar pentru confirmarea diagnosticului este nevoie de investigații specifice. Multe afecțiuni neinfecțioase pot produce infiltrat pulmonar și febră, printre care: insuficiența cardiacă congestivă, atelectazia pulmonară, sindromul de detresă respiratorie a adultului, alergiile medicamentoase, emboliile pulmonare etc.

### Metode de diagnostic etiologic

a) *Hemocultura și toracocenteza* cu examinarea lichidului pleural trebuie efectuate de rutină atunci când suspectăm o PN. Recoltările trebuie efectuate înainte de instituirea antibioticoterapiei. Hemoculturile sunt pozitive la 8-20% din pacienții cu PN. La aproximativ jumătate din pacienții cu PN severă și hemoculturi pozitive există și alte surse de infecție pe lângă plămân. BGN sunt cei mai frecvent izolați. Bacteriemia este deseori însoțită de sindrom septic.

b) *Testele serologice* pentru *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* și *Legionella* oferă rezultate tardive (săptămâni), ceea ce face să nu fie foarte utile clinicianului în stabilirea unui diagnostic și tratament precoce.

c) *Examinarea bacteriologică a aspiratului endotraheal* este cea mai simplă metodă neinvazivă de diagnostic la pacienții ventilați mecanic. Aceasta are avantajul că se poate practica rapid la patul bolnavului, nu necesită o pregătire specială și oferă rezultate rapide. De obicei pe frotiurile colorate Gram se va identifica bacteria care reprezintă agentul patogen al PN. Examinarea bacteriologică a aspiratului endotraheal oferă rezultate similare cu examinarea secrețiilor respiratorii extrase prin metode invazive, ceea ce sugerează o sensibilitate ridicată. Culturile sterile din aspiratul endotraheal fac improbabil diagnosticul de PN. Rezultatele culturilor cantitative din aspiratul endotraheal variază în funcție de încărcarea bacteriană, durata ventilației și administrarea anterioară de antibiotice. Sensibilitatea aspiratului endotraheal variază între 38-100% (în medie 80%), pe când specificitatea variază între 14-100% (în medie 80%). Prezența anticorpilor la suprafața bacteriei și prezența fibrelor de elastină (mărturie a leziunilor parenchimatose pulmonare) nu sunt nici sensibile și nici specifice pentru diagnosticul de PN.

d) *Tehnici invazive de recoltare a secrețiilor bronhioloalveolare*

Bronhoscopia efectuată cu bronhoscopul flexibil cu fibre optice permite recoltarea de probe direct din tractul respirator inferior. Însă, bronhoscopul însuși poate contamina probele cu bacterii din CRS. Recoltarea probelor se face de obicei din CRS, acolo unde contaminarea este mai puțin probabilă.

- Lavajul bronhoalveolar (LBA) implică instilații secvențiale și aspirarea unui volum mare de soluție salină prin orificiul distal al bronhoscopului, în timp ce acesta este blocat în căile aeriene periferice. Atunci când în subsegmentul pulmonar este introdus un volum standard de lichid salin (120 ml), mostra de LAB este reprezentativă pentru aproximativ un milion de alveole. Materialul recoltat este examinat microscopic pentru a detecta celulele inflamatorii, microorganismele intracelulare și procentul de celule epiteliale scuamoase. Acestea din urmă semnifică contaminarea cu secreții din CRS, în timp ce prezența microorganismelor intracelulare în procent > 2% din celulele fagocitare indică cu certitudine o infecție bacteriană. Prezența bacteriilor în concentrație de  $10^4$  unități formatoare de colonii/ml este considerată suficientă pentru a confirma diagnosticul de pneumonie și pentru a identifica agentul patogen responsabil. LBA permite efectuarea culturilor cantitative, iar sensibilitatea LBA variază între 42-93%, cu o medie de 73%. Această mare variabilitate a sensibilității depinde de tratamentul antibiotic anterior, de lotul de bolnavi studiați și de testul de referință folosit. Terapia antibiotică anterioară scade semnificativ sensibilitatea testului. Concordanța cu PBP este de 90%.
- *Periajul bronșic protejat (PBP)* evită contaminarea cu flora orofaringiană și permite o prelevare dirijată din bronhiile de rangul 4 și 5. PBP implică un sistem prevăzut cu o perie, două catetere cu canule telescopice și obturate distal cu dopuri de parafină. Bronhoscopul se inseră în segmentul periferic, iar cateterul avansează prin vârful bronhoscopului. Canula din interior este împinsă pentru a scoate dopul de parafină și apoi se recoltează secreția purulentă. Peria este retrasă în canula internă, iar aceasta este retrasă în canula externă. Odată bronhoscopul scos, peria poate fi împinsă, tăiată cu o foarfecă sterilă și plasată în 1 ml de lichid salin steril. Sunt realizate culturile cantitative, iar prezența

microorganismelor în concentrație de  $10^3$  unități formatoare de colonii/ml este considerată suficientă pentru a confirma diagnosticul de pneumonie și pentru a identifica agentul patogen cauzal.

Sensibilitatea pentru PBP variază între 33-100% (cu o medie de 67%), iar specificitatea variază între 50-100% (cu o medie de 95%). PBP pare să fie mai mult specific decât sensibil în diagnosticul PN. Una din dificultățile asociate tehnicilor cantitative invazive este reproductibilitatea testului, mai ales în cazurile de diagnostic incert. Proprietățile testului variază odată cu punctele de reper alese, iar unele studii au arătat că rezultatele diferă atunci când sunt obținute mostre multiple. Școala franceză apreciază că PBP este examenul de referință pentru diagnosticul PN la pacienții venilați. Efectuarea concomitentă a PBP și a LBA ridică sensibilitatea și specificitatea la peste 95%<sup>70</sup>. LBA permite un examen bacteriologic direct de bună calitate și este foarte util pentru alegerea antibioticoterapiei. Atunci când nu se poate efectua PBP sau LBA, aspiratul endotraheal urmat de efectuarea de culturi cantitative reprezintă o alternativă fiabilă<sup>70</sup>.

➤ *Tehnici noi de prelevare a secrețiilor bronhoalveolare*

Datorită acestor inconveniente dar și a potențialelor efecte adverse ale metodelor de diagnostic ce necesită bronhoscopia cu fibră optică, au fost perfecționate tehnicile noi:

- *Blinded bronchial sampling* (BBS) care necesită blocarea „în orb” a cateterului în bronhia distală și apoi aspirarea secrețiilor fără a folosi lichid instilat.
- *Mini-LBA* care implică introducerea a 50 cm de cateter obturat, cu instilarea a 20-150 ml lichid de lavaj. În unele cazuri este folosit un cateter neprotejat.
- *Blinded protected specimen brush* (BPSB) încorporează o perie sterilă care este protejată de contaminare.

Nici una din aceste tehnici nu a fost însă standardizată.

Sensibilitatea BBS variază între 74-97%, cea a mini-LBA între 63-100%, iar cea a BPSB între 58-86%. Specificitatea variază între 74-100% pentru BBS, între 66-96% pentru mini-LBA și între 71-100% pentru BPSB. În general, aceste variații sunt similare cu cele raportate pentru LBA și PBP. Efectele adverse pentru tehnicile „în orb” par a fi minime, fiind similare cu cele întâlnite la bronhoscopia cu fibre optice.

Câteva studii comparative au indicat că antibioticoterapia țintită în funcție de rezultatele bacteriologice bazate pe tehnici invazive a condus la schimbarea mai frecventă a antibioticului, fără a avea însă impact asupra mortalității, în comparație cu tratamentul empiric sau cu antibioticoterapia bazată pe rezultatele bacteriologice din aspiratul endotraheal. Pe de altă parte, temporizarea tratamentului cu antibiotice până la confirmarea diagnosticului prin tehnici invazive, nu este asociată cu creșterea recurențelor de PN și nici cu creșterea mortalității.

Decizia finală în vederea utilizării tehnicilor invazive aparține medicului curant și se bazează pe criteriile clinice și pe rezultatele testelor bacteriologice prin tehnici neinvazive.

## TRATAMENT

Tratamentul optim ar trebui să fie ținut etiologic. Aceasta presupune identificarea agentului patogen în culturile efectuate din fluide umane necontaminate (lichid pleural, hemocultură) sau în culturi cantitative efectuate din aspiratul bronșic extras fie prin bronhoscopie, fie pe tub endotraheal, fie pe traheostomă. Mai puțin caracteristice, dar uneori utile sunt culturile efectuate din secrețiile obținute prin alte mijloace, mai ales dacă bacteria presupusă a fi agent patogen predominantă net în culturi și pe frotiurile colorate Gram.

Având în vedere gravitatea PN, antibioticoterapia trebuie însă instituită precoce pe criterii de probabilitate, fără a aștepta rezultatele determinărilor bacteriologice. Dificultatea constă în faptul că etiologia PN este variată și trebuie acoperit un spectru bacterian cât mai larg.

### 1. STRATEGIA AMERICANĂ DE ANTIBIOTICOTERAPIE ÎN PN

În *tabelul 8.6.* sunt centralizate recomandările American Thoracic Society pentru tratamentul empiric al PN<sup>20</sup>. Ele se bazează pe următoarele criterii: severitatea pneumoniei, prezența factorilor de risc și debutul bolii raportat la momentul spitalizării.

În funcție de intervalul scurs între spitalizare și debutul PN și în funcție de prezența sau absența factorilor de risc se diferențiază 2 tipuri de PN, care necesită abordări terapeutice diferite.

*PN precoce* apar în primele 5 zile de spitalizare, de obicei nu se însoțesc de factori de risc și au o evoluție mai puțin severă. La acești pacienți se recomandă monoterapie fie cu o cefalosporină de generația a II-a sau a III-a (non-antipiocianic), fie o betalactamină asociată cu un inhibitor de betalactamază, fie o fluoroquinolonă.

*PN tardive* apar după primele 5 zile de spitalizare, se asociază cu factori de risc importanți (boli subiacente severe), au evoluție mai severă (*tabelul 8.7.*) și necesită instituirea rapidă a unei antibioticoterapii empirice asociate, care să includă obligatoriu un antibiotic anti-piocianic. Asocierea vancomicinei nu este obligatorie, ea fiind recomandată atunci când se suspicionează implicarea unui stafilococ de spital multirezistent la antibiotice.

Factorii de risc specifici care pot influența aceste modificări sunt prezentați în *tabelul 8.6.*

După unii autori, recomandările American Thoracic Society au 2 neajunsuri:

- a) Acordă o importanță prea mare tratamentului empiric.
- b) Pattern-urile bacteriologice propuse pentru PN precoce și tardive pot conduce la decizii terapeutice greșite. Deseori nu este nevoie de terapii empirice deoarece colorația Gram din secrețiile respiratorii poate sugera agentul patogen, iar culturile pot certifica rezultatele frotiurilor, asigurând alegerea antibioticului potrivit. Aceasta se întâmplă mai ales pentru secrețiile respiratorii obținute direct din căile aeriene joase prin bronhoscopie, aspirație pe tub endotraheal sau aspirat prin traheostomă.

Tabelul 8.6. Recomandările American Thoracic Society pentru terapia pneumoniilor nozocomiale<sup>20</sup>

	Agenti etiologici probabili «CORE ORGANISM»	Antibiotice recomandate «CORE ANTI-BIOTICS»
1. PN de gravitate ușoară sau medie, debutate în orice moment al spitalizării, la pacienți fără factori de risc	BGN enterici: - <i>Enterobacter sp</i> - <i>E. coli</i> - <i>Klebsiella sp</i> - <i>Proteus sp.</i>	Cefalosporine gen II sau III non-antipseudomonas: cefuroxima, cefamandola, ceftriaxona, cefotaxima  Cefalosporine gen IV: cefepima
2. PN severe debutate precoce, la pacienți fără factori de risc.	- <i>Serratia marcescens</i> <i>Haemophilus influenzae</i> Stafilococ auriu metilino-rezistent <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Beta-lactamina + Inhibitor de beta-lactamază: ampicilină/sulbactam ( <i>Unasyn</i> ), ticarcilina/clavulanat ( <i>Timentin</i> ), piperacilina/tazobactam ( <i>Tazocin</i> )  La pacienții alergici la beta-lactamine: - Fluoroquinolone (ciprofloxacină – în absența pneumococului) - Combinația Clindamicina/azithromicin  «CORE ANTI-BIOTICS» + ● Clindamicina sau Beta-lactamina/inhibitor de β-lactamază  ● ± Vancomicina (pt. stafilococul meti-rezistent)  ● Macrolide + Rifampicina  ● Schemele de la PN severe
PN de gravitate medie sau ușoară, debutate în orice moment al spitalizării, la pacienți cu factori de risc	« CORE ORGANISM » + ● <i>Anaerobi</i> (Factori de risc: intervenții chirurgicale abdominale sau toracice, aspirație, spută fetidă) ● <i>Stafilococul auriu</i> (Factori de risc: diabetul zaharat, coma, toxicomania IV, traumatismele craniocerebrale recente, insuficiența renală, gripa în antecedentele recente) ● <i>Legionella</i> (Factori de risc: focar de mai multe cazuri, corticoterapia) ● <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (Factori de risc: spitalizare prelungită în secții de ATI, corticoterapia, antibioticoterapia anterioară, bronșiectazii, mucoviscidoza, SIDA, neutropenia, malnutriția)	

Tabelul 8.6. (Contiuare)

		Antibiotice recomandate
3. PN severe debutate precoce, la pacienți cu factori de risc	Agenți etiologici probabili «CORE ORGANISM» + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Acinetobacter sp</i>	Aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina) sau ciprofloxacina în asociere cu una din următoarele: - beta-lactamina anti-pseudomonas: ceftazidima, cefoperazona, cefepima, piperacilina, ticarcilina, mezlocilina - imipenem (Tienam) sau meropenem (Meronem) - aztreonam (numai pentru gram negativi) - beta-lactamina + inhibitor de betalactamaza: ticarcilina/clavulanat ( <i>Timentin</i> ), piperacilina/tazobactam ( <i>Tazocin</i> )
4. PN severe debutate tardiv la pacienți cu sau fără factori de risc	Suspiciune de Stafilococ meti-rezistent	± Vancomicină

**Tabelul 8.7. Definiția pneumoniei nozocomiale severe<sup>20</sup>**

Necesită transfer într-o unitate ATI

Insuficiență respiratorie:

Necesită ventilație mecanică sau nevoia de O<sub>2</sub> este mai mare de 35% pentru a menține saturația în O<sub>2</sub> peste 90%.

Leziuni radiologice rapid progresive: implicarea mai multor lobi, formarea de cavități.

Semne de sepsis sever:

Hipotensiune (sistolică < 90 mmHg sau diastolică < 60 mmHg)

Necesitatea unui tratament vasopresor > 4 ore

Oligurie cu debit urinar < 20 ml/oră

Insuficiență renală acută care necesită dializă.

Din punct de vedere al agenților etiologici, doi patogeni se asociază cu mortalitate ridicată: *P. aeruginosa* și *Acinetobacter*<sup>32,33</sup>. Pentru *P. aeruginosa* se recomandă o combinație de antibiotice, de cele mai multe ori o betalactamină plus un aminoglicozid sau ciprofloxacina. Pentru alte bacterii, este mai puțin clară necesitatea asocierii de antibiotice. Unii autori recomandă pentru *Legionella* combinația rifampicină cu un macrolid sau fluoroquinolonă<sup>34</sup>. Pentru *S. aureus*, la betalactamină sau vancomicină se poate asocia gentamicină sau rifampicină.

Decizia de a utiliza sau nu o asociere de antibiotice depinde de mai mulți factori. Unii țin de virulența agentului etiologic (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter*), alții țin de antibiotic (unele antibiotice în monoterapie induc emergența de tulpini rezistente), alții țin de gravitatea infecției (disfuncții de organ, șoc septic), iar alții de teren (abces pulmonar, corpi străini, imunodepresie, patologii subiacente). Eșecul monoterapiei reprezintă de asemenea o indicație pentru utilizarea unor asocieri de antibiotice.

Avantajele incontestabile ale monoterapiei sunt: costul mai mic, absența interacțiunilor medicamentoase, absența competiției pe situsurile de eliminare, reducerea frecvenței efectelor secundare și eficacitatea dovedită prin studii randomizate. Principalele avantaje ale biterapiei sunt lărgirea spectrului antibacterian, accelerarea vitezei de bactericidie și prevenirea selectării de tulpini rezistente.

Pentru a asigura o activitate antibacteriană maximă într-o infecție cu o rată mare a mortalității, trebuie folosite doze mari de antibiotice. Teoretic, toți agenții antimicrobieni folosiți pentru infecțiile sistemice penetrează bine în plămân, doar aminoglicozidele au unele neajunsuri: dozele terapeutice uzuale sunt apropiate de cele toxice, penetrarea în secrețiile respiratorii este mediocră (10-45% din nivelul seric), activitatea antibacteriană scade de 8 ori din cauza pH-ului acid al plămânului<sup>20</sup>. Pentru aminoglicozide se recomandă monitorizarea nivelului seric la 1 oră după administrare. Pentru tobramicină și gentamicină trebuie obținut un vârf de >5 mcg/ml, iar pentru amikacină de ≥20 mcg/ml<sup>35</sup>. Aminoglicozidele pot fi administrate în doză unică zilnică (tobramicină și gentamicină 5-6 mg/kg/zi; amikacină 20 mg/kg/zi).

CDC a revizuit în 2003 (*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy - 2004*)<sup>77</sup> făcând următoarele recomandări:

- 1. Pentru PN asociate sau nu ventilației mecanice, la pacienți non-neutropenici**  
Antibioticoterapia de primă intenție cuprinde mai multe alternative:



- de primă intenție:

- Imipenem (Tienam) i.v., 0,5 g la 6 ore sau Meropenem (Meronem) i.v., 1 g la 8 ore asociate atunci când se suspectează *Legionella pneumophila* sau bioterorism cu fluoquinolone antipneumococice (gatifloxacină, levofloxacină, moxifloxacină)

- alternative:

- cefepimă sau Piperacilină/Tazobactam plus tobramicină.

Dacă se suspectează *Legionella pneumophila* sau bioterorism se recomandă asocierea de fluoquinolone antipneumococice.

Penicilinele antipliocianic și dozele recomandate sunt:

- Ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) i.v. 3,1 g la 4 ore
- Piperacilină/tazobactam (Tazocin) i.v. 3,375 g la 4 ore

Cefalosporinele de generația a 3-a antipliocianic și dozele recomandate sunt: cef-tazidima (Fortum) i.v. 2 g la 8 ore

Cefalosporinele de generația a 4-a și dozele recomandate sunt:

- Cefpiroma (Cefrom) i.v. 2 g la 12 ore
- Cefepima (Axepim) i.v. 2 g la 12 ore

Aminoglicozidele antipliocianic și dozele recomandate sunt: tobramicina i.v. 5 mg/kg x 1/zi.

Fluoroquinolonele antipneumococice și dozele recomandate sunt:

- Gatifloxacină i.v./p.o.: 400 mg/zi
- Levofloxacină i.v./p.o.: 500 mg/zi
- Trovafloxacină i.v.: 300 mg/zi
- Moxifloxacină i.v./p.o.: 400 mg/zi

## 2. Pentru PN la neutropenici (sub 500/mm<sup>3</sup>)

La schemele citate la non-neutropenici se adaugă vancomicina atunci când se suspectează că PN are ca punct de plecare un cateter venos sau atunci când pacientul are factori de risc pentru infecție cu pneumococ rezistent la penicilină. Se adaugă amfotericina B atunci când febra persistă după 3 zile de antibioticoterapie asociată corectă. O alternativă la vancomicină este Linezolidul (Zyvoxid), i.v. 600 mg x 2/zi.

## 2. STRATEGIA FRANCEZĂ DE ANTIBIOTICOTERAPIE ÎN PN

Școala medicală franceză<sup>70,76</sup> propune pentru PN o strategie terapeutică similară cu cea a American Thoracic Society. Alegerea antibioticului ține seama de intervalul scurs de la momentul internării, de agentul etiologic suspectat, de teren, de antibioticoterapia anterioară și de ecologia specifică serviciului respectiv.

Școala franceză propune identificarea câtorva factori de risc etiologic, care permit o mai bună orientare a antibioticoterapiei inițiale empirice:

- coma: stafilococ auriu
- imunodepresia și corticoterapia: *Legionella pneumophila*
- BPOC, ventilația asistată peste 8 zile, antibioticoterapia prealabilă cu spectru larg: pliocianic
- neurochirurgia, traumatismele craniene, pneumonia de inhalație, antibioticoterapia prealabilă cu spectru larg: *A. baumannii*
- alterarea conștienței: anaerobi

Pentru PN precoce fără antibioticoterapie prealabilă se poate recomanda monoterapie cu o betalactamină (cefalosporină de generația a 3-a sau amoxicilină-clavulanic)

Pentru *PN tardive fără antibioticoterapie prealabilă sau în caz de antibioticoterapie prealabilă indiferent de intervalul de timp după care a survenit PN* se recomandă biterapie pentru a evita selectarea de tulpini bacteriene rezistente:

- Când se suspectează un BGN se recomandă asocierea de: piperacilină/tazobactam (Tazocin) sau ticarcilină/acid clavulanic (Timentin) sau ceftazidimă (Fortum) sau cefepimă (Axepim) sau ceftipromă (Cefrom) sau aztreonam (Azactam) sau imipenem (Tienam) + aminoglicozid (amikacină sau isepamicină) sau ciprofloxacină.
- Când se suspectează un coc gram pozitiv se recomandă un glicopeptid (vancomicină sau teicoplanină) asociat cu un aminoglicozid (gentamicină). O alternativă la glicopeptide ar putea fi dalopristin-quinupristin (Synergid) și linezolidul (Zyvoxid).
- Triterapia este necesară în cazul PN severe cu risc vital imediat. Se utilizează asocieri de antibiotice care să acopere bacilii gram negativi și stafilococul: o beta-lactamină din cele menționate mai sus asociată cu un aminoglicozid (amikacină sau isepamicină) și cu un glicopeptid (vancomicină, teicoplanina). După obținerea rezultatelor bacteriologice (48 de ore) se face o reevaluare a antibioticoterapiei, putându-se trece la triterapie la biterapie sau de la un spectru antibacterian larg la unul îngust.

Durata antibioticoterapiei în PN trebuie să fie de 10-14 zile. Aminoglicozidul poate fi întrerupt după 4-5 zile de tratament cu excepția cazurilor în care există risc major de selectare a unor tulpini rezistente, precum și atunci când s-au izolat bacterii dificil de eradicat (*Pseudomonas sp*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter*, *Serratia sp*, *Acinetobacter sp*, stafilococ). Durata tratamentului crește la 2-3 săptămâni atunci când PN este multilobară, necrotică sau atunci când este produsă de *P. aeruginosa* sau *A. baumannii*.

Dintre antibioticele recent intrate pe lista celor recomandate în PN trebuie menționat linezolidul, care a fost avizat pentru această indicație atât în Europa, cât și în SUA.

**Linezolidul** (Zyvoxid), lansat recent de compania Pfizer este primul reprezentant al unei noi familii de antibiotice (oxazolidinone).

Spectrul antibacterian al linezolidului cuprinde exclusiv bacterii gram pozitive<sup>74,75</sup>:

- bacteriile gram pozitive aerobe: *Enterococcus faecalis* și *faecium* (inclusiv tulpinile rezistente la vancomicină), stafilococul auriu (inclusiv tulpinile MR și pe cele cu sensibilitate intermediară la vancomicină), *Streptococcus agalactiae*, pneumococul (inclusiv tulpinile rezistente la penicilină și macrolide), streptococul grup A, C și G
- bacterii gram pozitive anaerobe: *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*.

Linezolidul este total inactiv asupra *H. influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria sp*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas sp*.

Riscul de rezistență bacteriană la Linezolid este deocamdată foarte mic. Având un mecanism de acțiune aparte, linezolidul nu are rezistență încrucișată cu alte antibiotice.

Forma de administrare orală are o biodisponibilitate apropiată de 100%. Linezolidul difuzează bine în țesutul pulmonar. Eliminarea este predominant urinară. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 5-7 ore.

Linezolidul are actualmente următoarele indicații: pneumonii nozocomiale, pneumonii comunitare și infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi, cu condiția ca acestea să fie produse de bacterii gram pozitive sensibile.

Eficiența și toleranța linezolidului în PN a fost evaluată comparativ cu vancomicina într-un studiu multicentric randomizat, dublu-orb<sup>73</sup>. Au fost incluși în studiu 396 pacienți, dintre care 227 erau sub ventilație artificială. Aceștia au primit fie Linezolid 600 mg i.v. la 12 ore (n = 203), fie vancomicină 1 g i.v. la 12 ore (n = 193). S-a asociat aztreonam 1-2 g la 8 ore atunci când s-a suspectat sau confirmat asocierea unui bacil gram negativ.

Procentul de vindecare clinică și bacteriologică a fost similar pentru cele două grupuri de pacienți (67,9% pentru linezolid și 71,8% pentru vancomicină, p = 0,69).

Procentul de pacienți la care s-au raportat efecte adverse a fost similar între cele 2 grupuri. În grupul linezolid efectele adverse cel mai des raportate au fost: diaree (4,4%) și creșterea enzimelor hepatice (1%).

Linezolidul nu necesită ajustarea dozelor la vârstnici sau la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară sau medie.

Contraindicațiile linezolidului sunt: sarcina, lactația, copiii sub vârsta de 18 ani, sensibilizare cunoscută la linezolid, bolnavi aflați sub tratament cu IMAO.

Linezolidul este recomandat în monoterapie, neexistând deocamdată suficiente date asupra asocierilor cu alte antibiotice.

Posologia recomandată pentru pneumoniile nozocomiale și comunitare este: 600 mg x 2/zi, timp de 10-14 zile. În funcție de evoluția clinică, tratamentul poate fi prelungit până la 28 de zile. Se recomandă inițierea terapiei cu forma de administrare i.v., care poate fi înlocuită ulterior, în funcție de evoluția clinică cu forma p.o., fără a fi necesară o ajustare a dozelor.

## PROFILAXIE

### 1. Strategia americană de profilaxie a PN

Riscul de PN în unitățile ATI medicale și chirurgicale poate fi redus prin aplicarea următoarelor recomandări (conform *American Thoracic Society*), care sunt centralizate în *tabelul 8.8*<sup>20</sup>.

*Tabelul 8.8. Prevenția pneumoniei nozocomiale*<sup>20</sup>

<b>RECOMANDATE</b> Poziția semiridicată pentru a reduce riscul de aspirație Spălarea mâinilor și purtarea de măști de către personalul medical la fiecare contact cu bolnavul
<b>UTILE</b> Folosirea sucralfatului în locul antiacidelor pentru a menține „bariera gastrică“
<b>EXPERIMENTALE</b> Aspirația continuă a secrețiilor subglotice la pacienții ventilați
<b>CONTRAINDICATE</b> Decontaminarea selectivă a tractului gastrointestinal Antibioticoterapia locală (instilații intratraheale sau administrarea în aerosoli)

Cele mai importante recomandări bazate pe analiza critică a datelor disponibile sunt: folosirea poziției semiridicate pentru a reduce riscul de aspirație și spălarea mâinilor după fiecare pacient tratat, pentru a preveni transmiterea agenților patogeni<sup>36</sup>.

Grija pentru poziția pacienților se bazează pe studii care demonstrează un risc substanțial de deplasare a unor substanțe din stomac spre căile aeriene joase, risc asociat cu clinostatismul, comparativ cu ortostatismul sau poziția semiridicată<sup>36</sup>. Se presupune că acesta este mecanismul fiziopatologic în majoritatea cazurilor de PN, mai ales în unitățile ATI, prin aspirația bacteriilor din căile aeriene superioare sau din stomac.

A doua recomandare importantă este reprezentată de respectarea de către personalul medical a regulilor de igienă la contactul cu bolnavii: spălarea mâinilor și purtarea de măști. Aceasta este politica standard pentru controlul infecției în majoritatea spitalelor, putând exista însă unele particularități. De exemplu, *N. meningitidis* este transmisă mai ales atunci când se găsește în secrețiile respiratorii, deși doar tipul Y este implicat în etiologia pneumoniilor. Rezistența la penicilină a *S. pneumoniae* va fi confirmată după primele 48 de ore, motiv pentru care se impun măsuri de precauție prin izolarea pacienților proveniți din zone cu rezistență înaltă, la care se suspectează o pneumonie pneumococică. Bacilii gram negativi multirezistenți sunt în general definiți prin rezistența la aminoglicozide și betalactamine. Majoritatea sunt sensibili la fluoroquinolone și imipenem. O excepție o reprezintă *X. maltophilia*, care deseori este sensibilă numai la cotrimoxazol.

În unitățile ATI se utilizează frecvent măsuri de profilaxie a ulcerărilor gastrice peptice. Neutralizarea acidității gastrice înlătură „bariera gastrică”, mecanism de apărare ce previne colonizarea stomacului cu diverse bacterii, inclusiv cu bacterii gram negative. Astfel, sucralfatul este considerat un bun înlocuitor al antiacidelor și al antihistaminicelor H<sub>2</sub>, iar studiile comparative efectuate până acum arată că el scade frecvența PN<sup>37</sup>.

Un procedeu nou este aspirația continuă a secrețiilor subglotice la pacienții ventilați mecanic.<sup>38</sup> Experiența este limitată, dar rapoartele preliminare sugerează că acesta ar fi un alt mecanism eficient în prevenția pneumoniilor de aspirație.

Decontaminarea selectivă a fost o metodă larg utilizată în scopul întreruperii colonizării faringelui cu BGN proveniți din colon. Scopul decontaminării selective este eliminarea sau reducerea BGN din tractul gastrointestinal, prin administrarea per os de antibiotice active pe aceste microorganisme: polimixina, aminoglicozide, cotrimoxazol, fluoroquinolone și aztreonam<sup>39</sup>. Aceste antibiotice trebuie să menajeze flora anaerobă din colon. Unii autori recomandă asocierea amfotericinei B, iar alți autori recomandă cefalosporine sau imipenem, administrate oral sau sistemic. Rezultatele a 12 trialuri controlate în care au fost incluși peste 4.000 de pacienți arată că decontaminarea selectivă reduce semnificativ frecvența PN în unitățile ATI, fără a influența însă rata mortalității<sup>40</sup>. Dezavantajele acestei metode profilactice sunt: ineficiența asupra ratei mortalității; costurile ridicate; selectarea de tulpini bacteriene rezistente la antibiotice. Din aceste motive, actualmente, decontaminarea selectivă este contraindicată.

A fost evaluată și aplicarea în CRI de antibiotice topice prin traheostomă, pe tub endotraheal sau prin aerosoli. Au fost folosite în special polimixina și aminoglicozidele. Cea mai vastă experiență a fost raportată de Feely și colaboratorii acestuia, care au folosit polimixina în scopul prevenirii PN cu *P. aeruginosa*. Acest studiu a arătat o scădere a frecvenței pneumoniei cu *Pseudomonas*, fără a influența însă rata mortalității. S-a raportat însă un număr mare de infecții cu tulpini rezistente de *Proteus*. În urma

acesti studiu, antibioticele locale nu mai sunt recomandate. Excepția o constituie pacienții cu mucoviscidoză, la care această metodă profilactică are beneficii dovedite.

## 2. Strategia franceză de profilaxie a PN

Recomandările școlii medicale franceze pentru profilaxia PN sunt similare cu cele ale *American Thoracic Society* și sunt rezumate în *tabelul 8.9*<sup>70</sup>.

*Tabelul 8.9. Profilaxia pneumoniilor nozocomiale*<sup>70,76</sup>

<p><b>1. Pacienți din secțiile de ATI, expuși riscului de contaminare exogenă</b></p>	<p>Spălarea mâinilor personalului după fiecare contact cu bolnavul            Purtarea de mănuși pentru îngrijirea pacienților ventilați, mai ales în cursul aspirării secrețiilor bronșice/orofaringiene            Utilizarea de apă sterilă pentru aerosoli, umidificatoare și oxigenoterapie            Curățarea și decontaminarea zilnică a rezervoarelor umidificatoarelor            Sterilizarea circuitelor de ventilație între 2 pacienți sau utilizarea de circuite de unică folosință</p>
<p><b>2. Pacienți din secțiile de ATI, expuși riscului de contaminare endogenă</b></p>	<p><b>prevenirea inhalării de conținut gastric:</b>            - poziția semișezândă pentru prevenirea refluxului gastroesofagian            - evitarea sedării profunde care antrenează stază gastrică            - utilizarea de sonde gastrice cu dimensiuni mici            - prevenirea ulcerelor gastrice cu sucralfat, pentru menținerea unui pH gastric acid</p> <p><b>Prevenirea inhalării secrețiilor orofaringiene:</b>            - dezinfectarea orofaringelui înaintea intubării            - spălarea cu antiseptice sau ser fiziologic a orofaringelui și nasului cu aspirarea secrețiilor la fiecare 3-4 ore, după efectuarea unui lavaj</p> <p><b>Prevenirea colonizării căilor respiratorii inferioare:</b>            - conservarea reflexului tusei prin evitarea sedării profunde            - aspirația bronșică ori de câte ori este nevoie: spălarea mâinilor, purtarea de mănuși, utilizarea de sonde de aspirație sterile sau de unică folosință, aspirație blândă, aplicarea tehnicii «no-touch»            - schimbarea canulelor de traheotomie în condiții de asepsie</p> <p><b>Măsuri generale:</b>            - alimentația enterală imediat ce este posibil, pentru a amplifica capacitatea de apărare a organismului            - utilizarea rațională de antibiotice (antibioticele cu spectru larg cresc riscul de selectare a tulpinilor rezistente)</p>
<p><b>3. Pacienții din secțiile de chirurgie</b></p>	<p><i>Preoperator:</i> kineziterapie la bolnavii cu BPOC  <i>Postoperator:</i> kineziterapie pentru a evita încălcarea bronșice, ridicarea precoce în ortostatism pentru o cât mai bună autonomie respiratorie, administrarea de imunoglobuline polivalente.</p>

**Bibliografie:**

1. Fagon JY, Chastre KA, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 110.
2. Craven DE, Steger KA, Barber TW. Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. *Am J Med.* 1991; 91: 44S.
3. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP. Changing pharyngeal bacterial flora of hospitalized patients: emergence of gram-negative bacilli. *N Engl J Med.* 1969; 281: 1137.
4. Fuxench-Lopez Z, Ramirez-Ronda CH. Pharyngeal flora in ambulatory alcoholic patients. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 1815.
5. Johanson WG Jr, Pierce AK, Sanford JP, et al. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli. The significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med.* 1972; 77: 701.
6. Mackowiak PA, Martin RM, Jones SR, et al. Pharyngeal colonization by gram-negative bacilli in aspiration-prone persons. *Arch Intern Med.* 1978; 138: 1224.
7. Ramirez-Ronda CH, Fuxench-Lopez Z, Nevarez M. Increased pharyngeal bacterial colonization during viral illness. *Arch Intern Med.* 1981; 141: 1599.
8. LeFrock JL, Ellis CA, Weinstein L. The relation between aerobic fecal and oropharyngeal microflora in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 1979; 227: 275.
9. Johanson WG Jr, Woods DE, Chaudhuri T. Association of respiratory tract colonization with adherence of gram-negative bacilli to epithelial cells. *J Infect Dis.* 1979; 139: 667.
10. Woods DE, Straus DC, Johanson WG Jr, et al. Role of salivary protease activity in adherence of gram-negative bacilli to mammalian buccal epithelial cells in vivo. *J Clin Invest.* 1981; 68: 1435.
11. Rouby JJ, Martin de Lassale E, Poete P, et al. Nosocomial bronchopneumonia in the critically ill. Histologic and bacteriologic aspects. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146: 1059.
12. Horan TC, White JW, Jarvis WR, et al. Nosocomial infection surveillance. *MMWR.* 1986; 35: 17SS.
13. Schleupner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992; 13: 515.
14. Bartlett JG, O'Keefe P, Tally FP, et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 868.
15. Torres A, Puig Bellacasa JP, Xaubert A, et al. Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Resp Dis.* 1989; 140: 306.
16. Prod'hom G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1994; 120: 653.
17. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104: 1230.
18. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 91.
19. Timsit J-F, Chevret S, Valcke J, et al. Mortality of nosocomial pneumonia in ventilated patients: influence of diagnostic tools. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 116.
20. American Thoracic Society. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventative strategies. A consensus statements. *Am Rev Resp Crit Care Med.* 1995; 153: 1711.
21. Goetz A, Yu VL. Screening for nosocomial legionellosis by culture of the water supply and targeting of high-risk patients for specialized laboratory testing. *Am J Infect Control.* 1991; 63.

22. Stout JE, Yu VL, Vickers RM, et al. Ubiquitousness of *Legionella pneumophila* in the water supply of a hospital with endemic Legionnaires' disease. *N Engl J Med.* 1982; 306: 466.
23. Vickers RM, Yu VL, Hanna S, Muraca P, et al. Determinants of *Legionella pneumophila* contamination of water distribution systems: 15-hospital prospective study. *Infect Control.* 1987; 8: 357.
24. Kantor HS, Poblete R, Pusateri SL. Nosocomial transmission of tuberculosis from unsuspected diseases. *Am J Med.* 1988; 84: 833.
25. Cantazaro A. Nosocomial tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1982; 125: 559.
26. Wenger PN, Otten J, Breeden A, et al. Control of nosocomial transmission of multidrug resistant *Mycobacterium tuberculosis* among healthcare workers and HIV-infected patients. *Lancet.* 1995; 345: 235.
27. Rhame FS. Prevention of nosocomial aspergillosis. *J Hosp Infect.* 1991; 18: 466.
28. Pannuti C, Gingrich R, Pfaller MA, et al. Nosocomial pneumonia in patients having bone marrow transplant: attribute morality and risk factors. *Cancer* 1992; 69: 2653.
29. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 138: 110.
30. Niederman MS, Torres A, Summer W. Invasive diagnostic testing is not needed routinely to manage suspected ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 565.
31. Chastre J, Fagon JY. Invasive diagnostic testing should be routinely used to manage ventilated patients with suspected pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 570.
32. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med.* 1993; 94: 281.
33. Silver DR, Cohen IL, Weinberg PF. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest* 1992; 101: 194.
34. Edelstein PH. Legionnaires' diseases. *Clin Infect Dis.* 1993; 16: 741.
35. Moore RD, Smith CR, Lietman PS. Association of aminoglycoside plasma levels with therapeutic outcome in gram-negative pneumonia. *Am J Med.* 1984; 77: 657.
36. Torres A, Serra-Batlles J, Ros E, et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation effect of body position. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 540.
37. Driks MR, Craven DE, Celli BR et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers: the role of gastric colonization. *N Engl J Med.* 1987; 317: 1376.
38. Valles J, Artigas A, Rello J et al. Continuous aspiration of subglottic secretions in preventing ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 179.
39. Gastinne H, Wolff M, Delatour F et al. A controlled trial in intensive care units of selective decontamination of digestive tract with nonabsorbably antibiotics. *N Engl J Med.* 1992; 326: 594.
40. Selective Decontamination of the Digestive Tract Trialists' Collaborative Group. Meta-analysis of randomised controlled trials of selective decontamination of the digestive tract. *Br Med J.* 1993; 307: 525.
41. Mundy LM, Auwaerter PG, Oldach D, et al. Community-acquired pneumonia: impact of immune status. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 1309.
42. Selik RM, Chu SY, Ward JW. Trends in infectious diseases and cancers among persons dying of HIV infection in the United States from 1987 to 1992. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 933.
43. Hirschtick RE, Glassroth J, Jordan MC, et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med.* 1995; 333: 845.
44. Murray JF, Felton CP, Garay SM, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1682.
45. Murray JF, Garay SM, Hopewell PC, et al. Pulmonary complications of the acquired immunodeficiency syndrome: an update. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 135: 504.

46. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' diseases: risk factors for mortality and morbidity. *Arch Intern Med.* 1994; 154: 2417.
47. Malin AS, Gwanzura LKZ, Klein S, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia in Zimbabwe.* *Lancet.* 1995; 346: 1258.
48. Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1992; 327: 1842.
49. Gallant JE, McAvinue SM, Stanton DL, et al. The impact of prophylaxis on outcome and resource utilization in *Pneumocystis carinii pneumonia.* *Chest* 1995; 107: 1018.
50. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1989; 320: 545.
51. Opravil M, Marincek B, Fuchs WA, et al. Shortcomings of chest radiography in detecting *Pneumocystis carinii pneumonia.* *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1994; 7: 39.
52. Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, et al. The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1986; 133: 515.
53. Furman AC, Jacobs J, Sepkowitz KA. Lung abscess in patients with AIDS. *Clin Infect Dis.* 1996; 22: 81.
54. Rieš K, Levison ME, Daye D. Transtracheal aspiration in pulmonary infection. *Arch Intern Med.* 1974; 133: 453.
55. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, et al. Diagnosis of bacterial pulmonary infections during quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol.* 1983; 17: 255.
56. Bartlett JG, Gorbach SL. The triple threat of aspiration pneumonia. *Chest* 1975; 68: 560.
57. Matthay MA, Rosen GD. Acid aspiration induced lung injury. *Am J Resp Crit Care Med.* 1996; 154: 277.
58. Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol.* 1946; 52: 191.
59. Bynum LJ, Pierce AK. Pulmonary aspiration of gastric contents. *Am Rev Respir Dis.* 1976; 114: 1129.
60. Cameron JL, Mitchell WH, Zuidema GD. Aspiration pneumonia. *Arch Surg.* 1973; 106: 49.
61. Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Effects of corticosteroids in the treatment of patients with gastric aspiration. *Am J Med.* 1977; 63: 719.
62. Hamelburg WV, Bosomworth PP. *Aspiration pneumonitis.* Springfield, IL: Charles C Thomas, 1968.
63. Bartlett JG. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Clin Infect Dis.* 1993; 16 (Suppl 4): S248.
64. Bartlett JG. Anaerobic bacterial pneumonitis. *Am Rev Respir Dis.* 1979; 119: 19.
65. Fein A, Grossman R, Ost D, Farber B, Cassiere H. *Diagnosis and Management of Pneumonia and Other Respiratory Infections.* 1999; 119-129.
66. Levison ME, Mangura CT, Lorber B, et al. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 466.
67. Gudiol F, Manresa F, Pallares R, et al. Clindamycin vs. penicillin for anaerobic lung infections: high rate of penicillin failures associated with penicilline resistant *Bacteroides melaninogenicus.* *Arch Intern Med.* 1990; 150: 2525.
68. Germaud P, Poirier J, Jacqueme P, et al. Monotherapy using amoxicillin-clavulanic acid as treatment of first choice in community-acquired lung abscess. Apropos of 57 cases. *Rev Pneumol Clin.* 1993; 49: 137.



69. Martin C. *Antibiotherapie probabiliste des pneumopathies nosocomiales. Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1994; 38: 547-557.
70. Le Popi. *Maladies infectieuses – guide de traitement. Par l'Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale.* 6-eme edition, 2003; p. 159-165.
71. 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.*
72. Aramă V. *Pneumonii acute infecțioase. În: Boli Infecțioase – curs universitar. Vol. 2. Sub redacția Prof. Dr. M. Chiotan. Ed. Shik 1998; 158-193.*
73. Rubinstein E. *Linezolid versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia. Clinical Infectious diseases 2001; 32: 402-412.*
74. Clement D. *Linezolid. Drugs 2000; 59: 815-827.*
75. *Zyvoxid (linezolid): Resume des caracteristiques produit (RCP)*
76. Le Popi. *Maladies infectieuses – guide de traitement. Par l'Association des professeurs de pathologie infectieuses et tropicale.* 7-eme edition, 2001, 176-180.
77. *The Sanford guide to antimicrobial therapy. Thirthy edition, 2004, 26-27.*