

## PNEUMONIA NOSOCOMIALĂ, DE LA TRATAMENTUL EMPIRIC LA SCHEMELE TERAPEUTICE SPECIFICE

### NOSOCOMIAL PNEUMONIA, FROM EMPIRICAL TREATMENT TO SPECIFIC THERAPEUTIC SCHEMES

Colțeanu Georgiana Cătălina, Andreescu Oana  
Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Andreescu Oana, email [andreescu\\_o@yahoo.com](mailto:andreescu_o@yahoo.com)

#### Abstract

*Introduction:* Nosocomial Infections (NI) represent a significant public health issue all across the globe, forming an important cause of morbidity and mortality, with an exceptional economic impact, through the raising of the duration and the cost of the hospitalization.

*Objectives:* The identification of some therapeutic recommendations for the initiation of the antibiotic treatment, which should take into account the pathogen agents met in medical institutions and their resistance to antibiotics, with the purpose of judicious use of antibiotics with a large spectrum.

*Results:* The guilty pathogenic agents are often resistant to the usual antibiotics, which make the decision for the antibiotic treatment difficult, involving the necessity of some criteria which helps the clinician decide on the therapy.

*Conclusion:* Nosocomial pneumonia is one of the most frequent infections acquired in the hospital, especially affecting the immune compromised patients with prolonged hospitalization or the ones who need ventilator support.

#### Rezumat

*Introducere:* Infecțiile Nosocomiale (IN) reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică pe tot globul, constituind o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, cu un impact economic deosebit, prin creșterea duratei și a costurilor spitalizării.

*Obiectiv principal al studiului:* Identificarea unor recomandări terapeutice pentru inițierea tratamentului antibiotic care să țină cont de agenții patogeni întâlniți în instituțiile medicale și de rezistența acestora la antibiotice, în scopul utilizării judicioase a antibioticelor cu spectru larg.

*Rezultate:* Agenții patogeni incriminați sunt frecvent rezistenți la antibioticele uzuale, ceea ce face ca alegerea tratamentului antibiotic să fie dificilă, implicând necesitatea unor criterii care să orienteze clinicianul în alegerea terapiei.

*Concluzii:* Pneumonia nosocomială este una dintre cele mai frecvente infecții dobândite în spital, afectând în special pacienți imunocompromiși, cu spitalizări prelungite, sau care au nevoie de suport ventilator.

**Key-words:** nosocomial infection, nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, empirical antibiotic treatment

**Cuvinte cheie:** infecție nosocomială, pneumonie nosocomială, pneumonie asociată ventilatorului, tratament antibiotic empiric

#### Introducere

Una din cele mai discutate probleme legate de patologia care apare în cadrul activităților derulate în spital este cea legată de infecțiile nosocomiale – IN (Ionescu C et al, 2019, Moleavin I. et al 2009, Drugus D et al, 2017)

Agenții patogeni responsabili de IN variază în funcție de patologia de bază a pacienților, de tipul de servicii medicale, dar și

de la o țară la alta, și pot fi bacterii, virusuri sau fungi (Ungureanu V., 2016).

Infecțiile nosocomiale sunt mai frecvent întâlnite în secțiile de terapie intensivă, unde reprezintă și una dintre principalele cauze ale mortalității, iar cele mai frecvente infecții sunt cele din sfera aparatului respirator inferior, a aparatului urinar și suprainfecția plăgilor chirurgicale (David C., 1998).

Pneumonia nosocomială cuprinde două entități diferite: pneumonia dezvoltată în timpul șederii în spital (HAP) și pneumonia asociată cu ventilația mecanică (pneumonia asociată ventilatorului sau VAP).

Pentru a fi numită nosocomială, pneumonia trebuie să apară neapărat după externarea din spital în perioada compatibilă cu o posibilă incubare a unui microorganism dobândit în spital, sau în mai mult de 48 de ore de la internarea în spital (Rodrigo A., 2017).

VAP este definită ca apărând la mai mult de 48 de ore după inițierea ventilației mecanice. Debutul HAP sau VAP în raport cu internarea în spital discriminează pneumonia precoce (< 5 zile) de pneumonia târzie ( $\geq 5$  zile).

La aceste două forme se adaugă și pneumonia care apare înainte de internarea în spital a pacienților care au avut contact recent cu sistemele de sănătate și care se numește pneumonie asociată asistenței medicale (HCAP).

Pacienții sunt diagnosticați cu HCAP dacă îndeplinesc oricare dintre următoarele trei criterii: reședință într-o unitate de îngrijire de lungă durată; spitalizare mai mult de 2 zile în ultimele 90 de zile; tratament perfuzabil la domiciliu, dializă cronică, îngrijirea leziunilor cutanate la domiciliu sau contact cu un membru al familiei infectat cu un agent patogen rezistent la antibiotice.

Se consideră că acești pacienți prezintă un risc crescut de infecție cu organisme cu rezistență crescută la antibiotice (MDR) (American Thoracic S, 2005, Kollef MH, et al, 2005, Mandell LA, et al., 2007).

Datele epidemiologice referitoare la HAP sunt limitate, și frecvent subapreciate, determinat și de faptul că nu toate HAP sunt declarate ca infecții nosocomiale (K.K. Giuliano, D. Baker, B. Quinn, 2017). Există studii care estimează incidența VAP variind de la 1,9 la 3,8/1.000 de zile de ventilație mecanică în SUA și peste 18/1.000 de zile de ventilație mecanică în Europa (D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello, 2016).

În ceea ce privește incidența HAP, într-un studiu publicat în 2017, în SUA, incidența acesteia a fost estimată la 1,6%, reprezentând o rată de 3,63/1.000 de pacienți-zile (K.K. Giuliano, D. Baker, B. Quinn, 2017), apariția acesteia fiind responsabilă de o creștere a gradului de solicitare a resurselor de asistență

medicală (paturi de spital, ventilație și resurse din terapie intensivă) (W. Branch-Elliman, S.B. Wright, M.D. Howell, 2015).

Riscul de a dezvolta pneumonie nosocomială (PN) este crescut la pacienții ce necesită utilizarea ventilației mecanice, ceea ce determină și prelungirea duratei de spitalizare cu 5 până la 9 zile, în medie, cu impact asupra costurilor de spitalizare (Amaral SM, Cortês Ade Q, Pires FR., 2009). Pneumonia asociată ventilatorului (VAP) afectează o treime din pacienții care necesită ventilație mecanică în timpul internării pentru o afecțiune neinfecțioasă (Van Vught L.A., Klownberg P.M., Spitoni C., 2016).

De asemenea, dacă mortalitatea pacienților cu HAP este între 5 – 13%, la pacienții cu HAP din secțiile de Terapie Intensivă rata mortalității ajunge la 20% (W.G. Melsen et al., 2013). Mortalitatea este mai mare la unele categorii de pacienți, cum ar fi cei cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC), pe când la alte categorii, cum ar fi pacienții cu traumatisme, HAP pare să aibă doar un efect minor asupra mortalității (D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello, 2016).

### **Secțiile de ATI și factorii de risc în apariția IN**

Infecțiile nosocomiale din secția de ATI constituie 40 până la 50% din totalul infecțiilor dobândite în spital (Saint S., Lipsky L.A., 1999; Merle și colab., 2002).

Câțiva factori de risc au fost identificați în apariția infecțiilor nosocomiale dobândite în secția de ATI, cum ar fi:

- spitalizările prelungite;
- ventilația mecanică;
- vârsta înaintată;
- cateterizarea prelungită a vaselor;
- profilaxia ulcerului de stres;
- infecții anterioare;
- consumul anterior de antibiotice (Vincent et al. 1995, Akkoyunlu și colab., 2013).

Antibioticele fiind utilizate frecvent în secția de terapie intensivă, constituie un factor ce contribuie la dezvoltarea rezistenței la antibiotice (Savas și colab., 2006), tratarea pacienților cu medicamente precum imipenem, vancomicina și piperacilina-tazobactam poate fi o cauză a infecțiilor cu P. aeruginosa rezistente la imipenem, conform studiului realizat de

Onguru și colab. (2008).

Cavitatea bucală a pacienților din Terapie Intensivă poate servi ca un rezervor important pentru agenții patogeni respiratori asociați cu pneumonia dobândită în spital. Aceste date sugerează o perspectivă nouă, în care ar trebui luate în considerare proceduri specifice pentru controlul acestor agenți patogeni ai cavității bucale pentru prevenirea HAP (Oliveira L, 2007).

În esență, există două moduri de îndepărtare a plăcii dentare și a micro-organismelor asociate:

- prin intervenții mecanice și / sau
- farmacologice.

Nevoia de a utiliza una dintre aceste metode a fost evidentă atunci când studiile au demonstrat că la 48 de ore de la internarea în Terapie Intensivă, toți pacienții prezentau colonizare orofaringiană prin bacili Gram-negativi, care sunt agenți etiologici frecvenți ai pneumoniei nosocomiale - prin urmare, biofilmul este considerat un fond important de agenți patogeni respiratorii (Amaral SM, Cortês Ade Q, Pires FR., 2009, Munro CL et al, 2009, Pobo A et al, 2009, Scannapieco FA et al, 2009).

### De la pneumococ la infecțiile pluri-microbiene

Agenții etiologici ai pneumoniei nosocomiale includ un spectru larg și divers de agenți patogeni care nu sunt frecvent întâlniți în infecția dobândită în comunitate.

Infecțiile pulmonare nosocomiale pot fi plurimicrobiene, sau pot fi virale sau fungice în cazul pacienților imunocompromiși (Charste, J.; Fagon, J.Y., 2002, Celis R., 1988, Craven D.E, Steger, K.A., 1995, Dore P, Robert R, Grolilier, 1996).

Cei mai frecvenți germeni sunt bacili gram-negativi: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Serratia marcescens* și cocii gram-pozitivi precum *Staphylococcus aureus* (SA) și în special cel metilino-rezistent (MRSA), cu un trend crescător al incidenței în întreaga lume (Fridkin S.K, 2001, Cunha B.a. 2006).

În pneumonia timpurie, cei mai frecvent identificați agenți patogeni sunt *S. aureus*, sensibil la metilina, precum și pneumonia cu *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* (D. Koulenti, E. Tsigou, J. Rello, 2016).

Incidența infecțiilor polimicrobiene este mai crescută la pacienții cu ARDS (Torres A et al, 1989,

Luna C.M et al, 1997, Markowicz P et al, 2000), iar cea cu germeni multi-rezistenți la pacienții spitalizați, în special în secțiile de ATI sau la pacienții cu transplant (Richards M.J et al, 1999).

### Patofiziologie

Inhalarea, aspirația și răspândirea hematogenă sunt cele 3 mecanisme principale prin care bacteriile ajung în plămâni. Principala cale prin care organismele intră pe căile respiratorii inferioare este aspirarea secrețiilor orofaringiene în trahee.

Pneumonia prin inhalare primară se dezvoltă atunci când aceste organisme ocolesc mecanisme normale de apărare respiratorie sau când pacientul inhalează organisme aerobice gram-negative care colonizează tractul respirator superior sau echipamentul de susținere respiratorie.

Stomacul pare a fi un rezervor important de bacili gram-negativi care pot urca și coloniza tractul respirator. Un studiu observațional prospectiv a descoperit că pacienții care au utilizat medicamente antiacide au mai multe șanse să dezvolte pneumonie dobândită în spital (HAP) decât pacienții care nu au primit acest tratament (5% față de 2%). Riscul de pneumonie a fost semnificativ crescut la cei în tratament cu inhibitori ai pompei de protoni, dar nu și cu agenții de blocare a receptorilor histaminei 2 (Shetty K., 2020; Herzig SJ et al, 2009).

### De la tratamentul empiric la tratamentul specific - strategii

Tratamentul pneumoniei nosocomiale este de obicei ales empiric în momentul diagnosticului clinic și ar trebui să fie influențat de circumstanțe precum: prezența și gradul de imunosupresie, utilizarea anterioară a antibioticelor, procedurile chirurgicale, intubația endotraheală, ventilația mecanică și gravitatea și viteza de progresie a pneumoniei.

Cunoștințe despre popularea instituțiilor cu nosocomie endemică, agenți patogeni și tipare de rezistență la medicamente antimicrobiene sunt extrem de importante, precum și utilizarea judicioasă a gamei largi de antibiotice puternice disponibile în prezent pentru tratamentul pneumoniei (Schleupner CJ, Cobb DK, 1992).

Datorită creșterii rezistenței antimicrobiene, se recomandă utilizarea prudentă a

antibioticelor (în funcție de rezultatele testelor de sensibilitate și a răspunsului clinic) în ceea ce privește doza și durata optimă a tratamentului cu antibiotice, pentru a reduce apariția cât mai mult posibil a rezistenței antimicrobiene.

Programele de combatere a IN ar trebui să acopere acțiuni de supraveghere și prevenire, precum și instruirea personalului. Supravegherea continuă, împreună cu programele de control al infecțiilor nosocomiale, nu numai că duc la scăderea IN, dar contribuie și la o mai bună organizare a resurselor și a eforturilor de îmbunătățire a asistenței medicale (Ungureanu V., 2016).

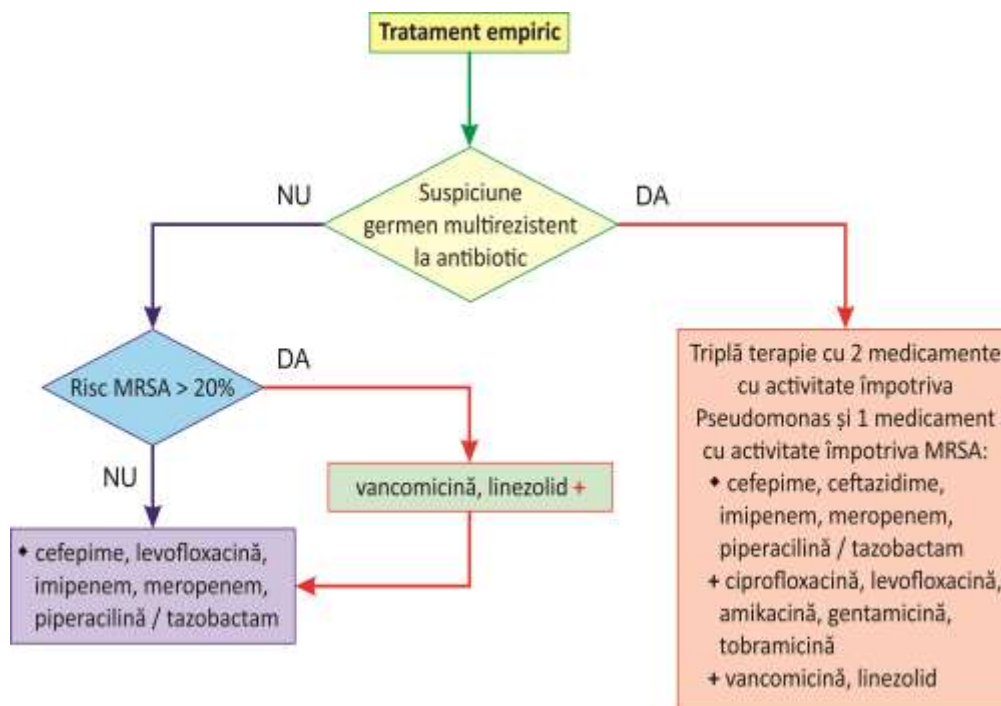
Tratamentul empiric al pneumoniei nosocomiale fără riscuri excepționale de bacterii

rezistente la antibiotice, într-o unitate unde incidența MRSA este < 20 % (S. aureus izolate) și o rezistență a P. aeruginosa < 10 % la antibiotice empirice utilizate frecvent, poate include oricare din următoarele:

- Piperacilină / Tazobactam;
- Cefepime;
- Levofloxacin;
- Imipenem;
- Meropenem

Dozele trebuie adaptate funcției renale.

Când nivelul MRSA este mai mare de 20%, se recomandă adăugarea de vancomicină sau linezolid.



Tratamentul empiric al pneumoniei nosocomiale

La pacienții cu factori de risc pentru microorganisme rezistente la antibiotice sau în absența antibiogramelor locale fiabile, recomandările includ triplă terapie cu 2 medicamente cu activitate împotriva Pseudomonas și 1 medicament cu activitate împotriva MRSA:

- un antipseudomonas cefalosporină (cefepime sau ceftazidime) sau
  - un antipseudomonas carbapenem (imipenem, meropenem) sau
  - un antibiotic beta-lactam / beta-lactamază inhibitor (piperacilină / tazobactam)
- fluorochinolonă antipseudomonală

(ciprofloxacina sau levofloxacina) sau

- o aminoglicozidă (amikacină, gentamicină, tobramicină)

- Linezolid sau vancomicină

În timp ce utilizarea necontrolată a antibioticelor este principala cauză a dezvoltării rezistenței antimicrobiene, alegerea terapiei antibiotice empirice inițiale este un factor determinant major al rezultatelor favorabile. Prin urmare, tratamentul trebuie să înceapă cu utilizarea de antibiotice cu spectru larg, urmând ca acesta să fie apoi înlocuit cu un tratament specific, în funcție de răspunsul clinic și rezultatele culturilor și antibiogramelor.

**Schema terapeutică pentru organismele specifice**

Schema terapeutică pentru pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa* este prezentată în tabelul 1 (adaptare după Kollef M. H., et al, 2019, Titov I et al., 2020, Smith G.A., 2020).

Medicament	Doză / Mod de administrare
Tazobactam/ Piperacilină	4,5 g iv / 6h (perfuzie standard) 4,5 g iv / 8 h (infuzat peste 4 h)
Avibactam/ Ceftazidime	2,5 g iv / 8h perfuzat peste 2 ore
Cilastatină/ Imipenem	1 g / 6-8h
Aztreonam	2 g iv / 8h
Meropenem	2 g iv / 8h (perfuzie standard sau infuzat peste 3 ore)
Tazobactam/ Ceftolozane	3 g. (1 g tazobactam, 2 g ceftolozane) infuzate peste 1 oră - rezervat numai izolatelor rezistente la carbapenem
Vaborbactam/ Meropenem	4 g iv / 8h perfuzat timp de 3 ore - rezervat numai pentru izolate rezistente la carbapenem
Imipenem/ Cilastatin/ Relebactam	1,25 g iv / 6h

Tabelul 1. Schema terapeutică pentru pneumonia cu *Pseudomonas aeruginosa*

Pentru terapia empirică, o aminoglicozidă (Gentamicină 7 mg / kg / zi i.v., Tobramicină 7 mg / kg / zi iv. sau Amikacin 20 mg / kg / zi iv.) sau fluorochinolona (Ciprofloxacină 400 mg iv./ 8h sau Levofloxacină 750 mg iv. /24h) poate fi adăugată dacă rezistența organismului izolat local este mai mare sau egală cu 10%, conform antibiogrammei locale, sau dacă rezistența locală nu este cunoscută.

Schema terapeutică pentru pneumonia *Klebsiella pneumoniae* include următoarele medicamente (Tabelul 2):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Ceftriaxona	2 g iv / 24h
Ceftazidime	2g iv / 8h
Cefepime	2g iv / 8h
Tazobactam/ Piperacilină	4,5g iv / 6h

Tabelul 2. Schema terapeutică pentru pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae*

Schema terapeutică pentru o tulpină de *Klebsiella pneumoniae* producătoare de beta-

lactamază cu spectru extins (ESBL) - include următoarele (Tabelul 3):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Imipenem / cilastatin	500 mg iv / 6h
Ertapenem	1g /24 h (dacă este hemodinamic stabil)
Tazobactam / Ceftolozane	3 g iv / 8h
Relebactam / Cilastatin / Imipenem	41,25 g iv / 6h
Meropenem	1 g iv / 8h

Tabelul 3. Schema terapeutică pentru pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae* producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL)

Schema terapeutică pentru pneumonia de tip *Klebsiella pneumoniae* rezistentă la carbapenem (CRKP) include următoarele (Tabelul 4):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Colistin	5 mg / kg / zi iv împărțit /12h
Polimixină B	15.000-25.000 unități / kg / zi iv împărțit /12h (preferat față de colistin)
Meropenem	2 g iv /8h adăugat la colistin sau polimixină
Relebactam / Cilastatin / Imipenem	1,25 g iv / 6h
Avibactam / Ceftazidime	2,5 g (0,5 g avibactam / 2 g ceftazidime) iv / 8h infuzat peste 2 ore
Meropenem / Vaborbactam	4 g iv (2 g meropenem, 2 g vaborbactam) /8h infuzat peste 3 ore - rezervat organismelor de înaltă rezistență

Tabelul 4. Schema terapeutică pentru pneumonia cu *Klebsiella pneumoniae* rezistentă la carbapenem (CRKP)

Schema terapeutică pentru pneumonia MRSA include următoarele (Tabelul 5):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Linezolid	600 mg iv sau PO / 12h
Vancomicină	15 mg / kg iv / 12h
Telavancin	10 mg / kg iv o dată pe zi - rezervat pentru utilizare atunci când tratamentele alternative nu sunt adecvate

Tabelul 5. Schema terapeutică pentru pneumonia MRSA

Schema terapeutică pentru pneumonia MSSA include următoarele (Tabelul 6):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Oxacilină	2 g iv / 4h
Nafcilină	2 g iv / 6h
Cefazolin	2 g iv / 8h timp de 7 zile

Tabelul 6. Schema terapeutică pentru pneumonia MSSA

Medicamentele enumerate pentru tratamentul MRSA pot fi utilizate ca alternative dacă nu este disponibil medicament beta-lactam.

Schema terapeutică pentru pneumonia Legionella pneumophila include următoarele (Tabelul 7):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Levofloxacin	750 mg iv / 24h, apoi 750 mg / zi per os timp de 7 zile
Moxifloxacin	400 mg iv sau PO / 24h timp de 7 zile
Azitromicină	500 mg iv / 24h timp de 7 zile

Tabelul 7. Schema terapeutică pentru pneumonia cu Legionella pneumophila

Schema terapeutică pentru pneumonia Acinetobacter baumannii include următoarele (Tabelul 8):

Medicament	Doză / Mod de administrare
Meropenem	2 g iv / 8h (perfuzie standard sau prelungit peste 3 ore)
Colistin	5 mg / kg / zi iv împărțit / 12h
Ampicilină / sulbactam	3 g iv / 6h
Tigeciclină	100 mg iv într-o singură doză, apoi 50 mg iv / 12h
Minociclină	100 mg per os / 12h
Imipenem	1 g iv / 6h
Polimixină B	15.000-25.000 unități / kg / zi iv împărțit / 12h

Tabelul 8. Schema terapeutică pentru pneumonia cu Legionella pneumophila

Medicament	Pneumonie cu							
	Pseudomonas aeruginosa	Klebsiella pneumoniae			MSSA	MRSA	Legionella pneumophila	Acinetobacter baumannii
		Clasic	ESBL	CRKP				
1 Ampicilină / Sulbactam								✓
2 Avibactam / Ceftazidime	✓			✓				
3 Azitromicină							✓	
4 Aztreonam	✓							
5 Cefazolin					✓			
6 Cefepime		✓						
7 Ceftazidime		✓						
8 Ceftriaxona		✓						
9 Cilastatin / Imipenem	✓							
10 Colistin				✓*				✓
11 Ertapenem			✓					
12 Imipenem / Cilastatin			✓					
13 Imipenem / Cilastatin / Relebactam	✓		✓	✓				
14 Ipeminem								✓
15 Levofloxacin							✓	
16 Linezolid						✓		
17 Meropenem	✓		✓					✓
18 Minociclină								✓
19 Moxifloxacin							✓	
20 Nafcilină					✓			
21 Oxacilină					✓			
22 Polimixină B				✓*				✓
23 Tazobactam / Ceftolozane	✓		✓					
24 Tazobactam / Piperacilină	✓	✓						
25 Telavancin						✓		
26 Tigeciclină								✓
27 Vaborbactam / Meropenem	✓			✓				
28 Vancomicină						✓		

\* eventual combinat cu 17

Tratamentul specific al pneumoniei nosocomiale  
(Kollef M. H., et al, 2019, Titov I et al., 2020, Smith G.A., 2020)

### Concluzie

Pneumonia nosocomială este una dintre cele mai frecvente infecții dobândite intraspitalicesc, cel mai frecvent cu germeni microbieni multi-rezistenți, la pacienți tratați, având un prognostic rezervat. De aceea sunt importante măsurile de profilaxie, diagnosticul precoce și tratamentul corect al acestei afecțiuni. Datorită mortalității ridicate, administrarea unui tratament antibiotic adecvat este foarte important. Inițierea tratamentului antibiotic se face empiric, în funcție de agentul patogen suspectat și infecțiile nosocomiale prezente în unitate, de starea pacientului, cu antibiotice cu spectru larg, și cu adaptare ulterioară în funcție de rezultatul antibiogramei și a răspunsului clinic.

### Bibliografie

- [1] Akkoyunlu Y, Öztoprak N, Aydemir H, Pişkin N, Çelebi G, Ankaralı H, Akduman D (2013). Risk factors for nosocomial pneumonia in intensive care units of a University Hospital. *J. Microbiol. Infect. Dis.* 3(1):3-7
- [2] Amaral SM, Cortês Ade Q, Pires FR. Nosocomial pneumonia: importance of the oral environment. *J Bras Pneumol.* 2009; 35(11): 1116–1124. Review.
- [3] American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(4):388–416. doi: 10.1164/rccm.200405-644ST PMID: 15699079.
- [4] Branch-Elliman W., Wright S.B., Howell M.D., Determining the ideal strategy for ventilator-associated pneumonia prevention. Cost-benefit analysis, *Am J Respir Crit Care Med*, 192 (1) (2015), pp. 57-63
- [5] Celis, R.; Torres, A; Gatell, J.M.; et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318-24.
- [6] Craven, D.E.; Steger, K.A.: Epidemiology of nosocomial pneumonia: new perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108:1S-16S.
- [7] Cunha B. A., Ventilator-associated pneumonia: monotherapy is optimal if chosen wisely, *Critical Care*, 2006, 10(2): 141,
- [8] David C. Infecção em UTI. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1998; 31:337–348.
- [9] Dore, P.; Robert, R.; Grolilier, G.; et al. Incidence of anaerobes in ventilator associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1292-8.
- [10] Drugus D. et al. 2017. Social impact of public health care in risk management implementation. *Revista de Cercetare si Interventie Sociala*, 56, 79.
- [11] Fridkin, S.K.: Increasing prevalence of antimicrobial resistance in intensive care units. *Crit Care Med* 2001;29:N64-N68
- [12] Giuliano K.K., Baker D., Quinn B., The epidemiology of non-ventilator hospital-acquired pneumonia in the United States, *Am J Infect Control* (2017), [pii: S0196-6553(17)31056-8]
- [13] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, Marcantonio ER. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. *JAMA.* 2009 May 27. 301(20):2120-8.
- [14] Ionescu C. et al. 2019. From nosocomial infections to infections associated with the medical act from a historical perspective. *Jurnal Medical Brasovean*, (1), 4-8.
- [15] Kollef M. H., et al. ASPECT-NP: a randomized, double-blind, phase III trial comparing efficacy and safety of ceftolozane/tazobactam versus meropenem in patients with ventilated nosocomial pneumonia (VNP). Presented at the 2019 European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) (P1917). Amsterdam, Netherlands. 13-16 April 2019.
- [16] Kollef M.H., Shorr A, Tabak YP, Gupta V, Liu LZ, Johannes RS. Epidemiology and outcomes of health-care-associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. *Chest.* 2005;128(6):3854–62. doi: 10.1378/chest.128.6.3854 .
- [17] Koulenti D., Tsigou E., Rello J., Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* , 2016.
- [18] Luna C.M.; Vujacich P.; Niederman M.S. et al: Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-85.
- [19] Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(S2):S27–S72.
- [20] Mandell L.A., Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-

- acquired pneumonia in adults. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;44 Suppl 2:S27–72. doi: 10.1086/511159 .
- [21] Markowicz, P.; Wolff, M.; Djedaini, K.; et al. Ards Study Group. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome: incidence, prognosis and risk factors. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1942-48.
- [22] Melsen W.G, M.M. Rovers, R.H. Groenwold, D.C. Bergmans, C. Camus, T.T. Bauer, et al., Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies, *Lancet Infect Dis*, 13 (8) (2013), pp. 665-671
- [23] Merle V, Germain JM, Bugel H, Nouvellon M, Lemeland JF, Czernichow P, Grise P (2002). Nosocomial urinary tract infections in urologic patients: assessment of a prospective surveillance program including 10,000 patients. *Eur. Urol.* 41:483-489.
- [24] Moleavin I. et al. 2009. Nosocomial Infections-Ethical Opinions. *Mathematics and Computers in Science and Engineering*, Vouliagmeni, Athens, Greece, 483-488.
- [25] Munro C.L., Grap MJ, Jones DJ, McClish DK, Sessler CN. Chlorhexidine, toothbrushing, and preventing ventilator-associated pneumonia in critically ill adults. *Am J Crit Care*. 2009; 18(5):428–437.
- [26] Oliveira L, Carneiro P, Fischer RG, Tinoco E. A presença de patógenos respiratórios no biofilme bucal de pacientes com pneumonia nosocomial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007; 19(4):428–433.
- [27] Onguru P, Erbay A, Bodur H, Baran G, Akinci E, Balaban N, Cevik MA(2008). Imipenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors for Nosocomial Infections. *J. Korean Med. Sci.* 23:982-987.
- [28] Pobo A, Lisboa T, Rodriguez A, Sole R, Magret M, Treffer S, Gómez F, Rello J, RASPALL Study Investigators A randomized trial of dental brushing for preventing ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2009;136(2):433–439.
- [29] Rodrigo A., Nosocomial pneumonia, 28.07.2017, Medicinanet ,Available at: [http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7150/pneumonia\\_nosocomial.htm](http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7150/pneumonia_nosocomial.htm) , Accesed: 30.07.2020
- [30] Saint S, Lipsky BA (1999). Preventing catheter-related bacteriuria: should we? Can we? How? *Arch. Intern. Med.* 159:800-808.
- [31] Savas L, Guvel S, Onlen Y, Savas N, Duran N (2006). Nosocomial Urinary Tract Infections: Micro-organisms, Antibiotic Sensitivities and Risk Factors. *West Indian. Med. J.* 55(3):188-193.
- [32] Scannapieco F.A., Yu J, Raghavendran K, Vacanti A, Owens SI, Wood K, et al. A randomized trial of chlorhexidine gluconate on oral bacterial pathogens in mechanically ventilated patients. *R117Crit Care*. 2009;13(4)
- [33] Schleupner CJ, Cobb DK. A study of the etiologies and treatment of nosocomial pneumonia in a community-based teaching hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*.
- [34] Shetty Kartika, Hospital-Acquired Pneumonia (Nosocomial Pneumonia) and Ventilator-Associated Pneumonia, Jun 10, 2020, Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/234753-overview#a2> , Accessed: 30.07.2020
- [35] Smith G Alfred, Hospital-Acquired, Health Care-Associated, and Ventilator-Associated Pneumonia Organism-SpecificTherapy, 10 Jun 2020, at: <https://emedicine.medscape.com/article/2012038-overview>
- [36] Titov I, Wunderink R, Roquilly A, Rodriguez Gonzalez D, David-Wang A, Boucher H, et al. RESTORE-IMI 2: randomised, double-blind, phase III trial comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin (IMI)/relebactam (REL) versus piperacillin/tazobactam (PIP/TAZ) in adult patients with hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia (HABP/VABP) (abstract 771). Presented at the 30th European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID 2020). Paris, France
- [37] Torres A., Zhong N., Pacht J. et al. (8 more authors) (2018) Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*, 18 (3). pp. 285-295. ISSN 1473-3099, Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29254862/> , Accesed 20.08.2020
- [38] Torres A., Puig De La Bellacasa J., Xaubet A. et al: Diagnostic value of quantitative cultures of bronchoalveolar lavage and telescoping plugged catheters in Mechanically ventilated patients with bacterial pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:306-10.
- [39] Ungureanu V., Infecțiile nosocomiale, *Medichub Media*, Aprilie 2016, Available at <https://www.medichub.ro/reviste/infectio->



ro/infectiile-nosocomiale-id-87-cmsid-67.

[Accessed 16 iulie 2020]

- [40] Van Vught L.A., Klownberg P.M., Spitoni C., for the MARS Consortium Incidence, risk factors, and attributable mortality of secondary infections in the intensive care unit after admission for sepsis. JAMA. 2016; 315(14): 1469–1479
- [41] Vincent J.L., Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC

International Advisory Committee. JAMA 274(8):639-644.

**Contribuția autorilor:** Conceptualizare: CGC, AO; validarea metodologiei AO; colectarea datelor: CGC; analiza și interpretarea datelor: CGC, AO; scrierea și pregătirea textului original: CGC; revizuire și editare: AO

**Surse de finanțare:** niciuna

**Conflicte de interese:** autorii nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.