

POLMONITI

Coordinatore:

AMCLI: *Claudio Farina*, UOC Microbiologia e Virologia, AO 'Ospedale San Carlo Borromeo', Milano
con la collaborazione di:

AMCLI, Comitato Studio Antimicrobici (**CoSA**): *Giovanni Pietro Gesu*, Laboratorio di Microbiologia, AO 'Ospedale Ca' Granda-Niguarda', Milano; Comitato Studio Batteriologia (**CoSBat**): *Piero Marone*, Laboratori Sperimentali di Ricerca, Area Infettivologica, 'IRCSS - Policlinico San Matteo', Pavia; Comitato Studio Infezioni Ospedaliere (**CoSIO**): *Giancarlo Basaglia*, SC Microbiologia, Immunologia e Virologia, Centro di Riferimento Oncologica, Aviano; *Egidio Franco Viganò*, Laboratorio di Microbiologia, AO 'Ospedale San Gerardo', Monza; Comitato Studio Micologia (**CoSM**): *Stefano Andreoni*, Laboratorio di Microbiologia e Virologia, 'Ospedale Maggiore della Carità', Novara; *Esther Manso*, Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia, AO 'Ospedali Riuniti di Ancona', Ancona; Gruppo Lavoro Fibrosi Cistica (**GLFC**): *Maria Laura Garlaschi*, Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia, Policlinico, Milano; Gruppo Lavoro Medicina dell'Evidenza (**GLMedEv**): *Paola Pauri*, Laboratorio Analisi Chimico-cliniche e Microbiologia, Ospedale Civile, Jesi;

AAROI (Associazione Anestesiisti Rianimatori Ospedalieri Italiani): *Martin Langer*, Istituto di Anestesia e Rianimazione, Istituto dei Tumori, Milano; **AIPO (Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri)**: *Bruno del Prato*, Dipartimento di Pneumologia, Unità Operativa a Struttura Complessa di Endoscopia Bronchiale ed Urgenze Broncopneumologiche, Azienda Ospedaliera di Rilievo Nazionale 'Antonio Cardarelli', Napoli; **APSI (Associazione Prevenzione Studio Infezioni)**: *Edoardo Carretto*, Laboratori Sperimentali di Ricerca, Area Infettivologica, 'IRCSS - Policlinico San Matteo', Pavia; *Vittorio Sambri*, Sezione di Microbiologia, DMCS - Policlinico S.Orsola-Malpighi/Università degli Studi di Bologna, Bologna; **FADOI (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti)**: *Massimo Giusti*, UO Medicina Interna, 'Ospedale San Giovanni Bosco', Torino; **SIMIT (Società Italiana Malattie Infettive Tropicali)**: *Francesco Nicola Lauria*, Divisione di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Istituto Nazionale Malattie Infettive 'Lazzaro Spallanzani'-IRCCS, Roma; *Pierluigi Viale*, Clinica di Malattie Infettive, Policlinico Universitario/Università degli Studi di Udine, Udine; **SIMEUP (Società Italiana Medicina Emergenza Urgenza Pediatrica)**: *Alberto Podestà*, UOC Microbiologia, AO 'Ospedale San Carlo Borromeo', Milano; **SIMPLOS (Società Italiana Multidisciplinare Prevenzione Infezioni Organizzazioni Sanitarie)**: *Martin Langer*, Istituto di Anestesia e Rianimazione, Istituto dei Tumori, Milano; *Gaetano Privitera*, Istituto di Igiene, Università degli Studi di Pisa.

A. Premessa e Obiettivi

Le infezioni delle basse vie respiratorie (*Lower Respiratory Tract Infections*, LTRI) includono tutti i processi infettivi a carico del parenchima polmonare (polmoniti) e dei bronchioli (bronchioliti), oltre all'ascesso polmonare (in cui la costituzione del parenchima è sovvertita per l'esistenza di cavità contenenti materiale purulento) ed all'empiema (in cui il pus occupa lo spazio pleurico).

Per quanto concerne le forme di *Community-Acquired Pneumonia* (CAP) che per la gravità del quadro clinico di esordio possono richiedere l'ospedalizzazione del paziente, si prendono in considerazione gli aspetti relativi alla polmonite occorsa nelle diverse fasce di età (neonatale e pediatrica; giovane-adulta; geriatrica) e nelle diverse categorie a rischio (i viaggiatori; i soggetti a contatto con animali; i soggetti variamente immunodepressi; i soggetti con preesistenti patologie polmonari). Si segnala che il ricorso alle procedure di diagnosi eziologica sono raccomandate solo per le forme di CAP gravi ospedalizzate, poiché per le altre, valutate dal medico di Medicina Generale o dal medico di Pronto Soccorso, l'approccio terapeutico deriva esclusivamente da un approccio clinico basato sulla presenza di ben selezionati e definiti riscontri clinici (tosse, febbre, presenza di espettorato, dolore toracico) supportati dalla presenza, sulla base di una radiografia del torace, di un addensamento polmonare.

Per quanto concerne, invece, la forma nosocomiale, si definiscono: 1. *Hospital-Acquired Pneumonia* (HAP) le forme cliniche che si realizzano quando il paziente presenta polmonite dopo almeno 48 ore dal ricovero; 2. *Healthcare-Associated Pneumonia* (HCAP) le forme che si verificano in pazienti ospedalizzati per almeno due giorni nei tre mesi precedenti, oppure provenienti da strutture di lungodegenza o sottoposti a procedure mediche (emodialisi, trattamento di ferite, terapie e.v.), ed infine 3. *Ventilator-Associated Pneumonia* (VAP) le forme che si osservano dopo almeno 48 ore dall'intubazione endotracheale.

B. Le polmoniti comunitarie (referenze essenziali: 12, 23, 27, 33-34, 38)

La diagnosi di CAP è basata sulla presenza di ben selezionati e definiti riscontri clinici (tosse, febbre, presenza di espettorato, dolore toracico) supportati dalla presenza, sulla base di una radiografia del torace, di un addensamento polmonare. Dopo la diagnosi, la prima e più importante decisione è stabilire

57 il luogo di cura: a domicilio del paziente o in ospedale (in un reparto di degenza ordinaria o in terapia
58 intensiva- ICU-).

59 La consapevolezza di trovarsi di fronte ad una malattia complessa ed ad alto impatto economico ha
60 spinto gli esperti internazionali ad implementare linee guida e sistemi predittivi di rischio a punteggio
61 (*score* di rischio - SR) per ottimizzare non solo la cura ed il trattamento delle CAP ma anche per
62 indirizzare al meglio il medico curante nella gestione ottimale territorio/ospedale di questi pazienti.

63 Generalmente le forme di CAP sono trattate con beta-lattamici (ad esempio: penicillina, amoxicillina o
64 amoxicillina+clavulanato), fluorochinoloni, macrolidi o con terapie di combinazione con questi antibiotici.

65 In accordo con le indicazioni della letteratura internazionale, il ricorso alla diagnosi eziologica deve
66 essere effettuato solo in caso di ricovero ospedaliero o per finalità epidemiologiche. Per quanto attiene
67 agli accertamenti sieromunologici, l'indicazione è di procedere solo in caso di mancata risposta alla
68 terapia e nelle forme gravi. In tutti i casi è auspicabile congelare il siero di fase acuta che deve essere
69 testato con quello prelevato in fase convalescente.

70
71 **C. Le polmoniti nosocomiali** (referenze essenziali: 1, 3-5, 9, 11, 13, 16, 20, 22, 24, 31, 33, 39-40)

72 Le infezioni respiratorie costituiscono il 15% delle infezioni nosocomiali con un tasso di mortalità del
73 20-50%. L'incidenza aumenta fino a 20 volte nei soggetti sottoposti a ventilazione meccanica, anche se
74 è difficile stabilirne con precisione il tasso. Molti studi hanno definito i principali fattori di rischio,
75 proponendo l'adozione di punteggi, tra i quali il *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) adottato
76 congiuntamente da ATS e ISDA: esso considera uno *score* costruito su dati clinici, radiologici,
77 fisiopatologici (PaO₂/FIO₂) e microbiologici, assegnando un ruolo primario ai risultati dell'esame
78 microscopico diretto (colorazione sec. Gram) e dell'esame colturale quantitativo del lavaggio
79 broncoalveolare. Recentemente alcuni autori hanno proposto il dosaggio nel siero della procalcitonina
80 (pCT) come validissimo *marker* per la diagnosi ed il monitoraggio delle polmoniti nosocomiali
81 (soprattutto VAP). Inoltre combinando questo *marker* con il CPIS SCORE si è raggiunta una specificità
82 del 100% permettendo un reale risparmio di antibiotici non necessari in quei casi etichettati in fase
83 iniziale come falsi positivi.

84
85 Generalmente le colture di materiali respiratori e la colorazione di Gram possono essere utili quando il
86 paziente richiede l'ospedalizzazione oppure nei casi in cui si sospetti un'infezione da microrganismi
87 resistenti o da patogeni poco comuni.

88
89
90 **D. La diagnosi microbiologica di infezione delle basse vie respiratorie** (referenze essenziali: 1, 6-
91 8, 10, 14, 17-21, 24-25, 27, 29, 31, 33-34, 36-37)

92 La diagnosi di polmonite è procedura complessa, e può essere posta quando il paziente presenti un
93 infiltrato polmonare di recente comparsa o progressivamente evoluto in aggiunta ad almeno due dei tre
94 criteri seguenti: 1. comparsa di ipertermia, 2. presenza di secrezioni respiratorie purulente e 3.
95 leucocitosi neutrofila. Tale approccio è sensibile ma poco specifico, tanto che solo nel 30% dei casi in
96 cui è posta diagnosi di polmonite è possibile pervenire ad una conferma eziologica con un approccio
97 colturale quantitativo. D'altra parte, le tecniche diagnostiche stesse sono gravate da diversa sensibilità
98 in ragione delle possibilità diagnostiche locali.

99 Al proposito, si ricorda che l'approccio eziologico deve prevedere quanto indicato in tabella:

100	101	102	102
	Quadro clinico	Ricerche 'microbiologiche'	Test sierologici
103	Polmonite domiciliare:		
104	- nel bambino	protocollo minimo	<i>C. trachomatis</i> , <i>M. pneumoniae</i> ,
105		<i>S. agalactiae</i> (< 30 giorni)	<i>C. pneumoniae</i> , hRSV,
106		<i>B. pertussis</i>	Adenovirus
107	- nell'adulto:		
108	*in immunodepresso	protocollo minimo	<i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i>
109	(preferenza a: BAL)	<i>Nocardia</i> spp.	<i>L. pneumophila</i> , CMV

110		<i>P. jirovecii</i>	
111		miceti filamentosi	
112	* in viaggiatore internazionale	protocollo minimo	
113		batteri a seconda della epidemiologia locale	
114		miceti dimorfi	<i>H. capsulatum, C. immitis</i>
115			<i>Influenzavirus</i>
116			SARS-CoV (se provenienza da
117			zone con documentata
118			trasmissione locale sec. WHO)
119	* in fibrosi cistica	protocollo minimo	<i>M. pneumoniae, C. pneumoniae,</i>
120		<i>B. cepacia complex</i>	hRSV
121		miceti filamentosi	
122	* a contatto con animali:	protocollo minimo	<i>C. psittaci, Leptospira spp.,</i>
123			<i>C. burnetii,</i>
124		<i>P. multocida, R. equi</i>	
125	* BPCO	protocollo minimo	<i>M. pneumoniae, C. pneumoniae</i>
126			
127	Polmonite nosocomiale:		
128	* in paziente ventilato	protocollo minimo	<i>M. pneumoniae, C. pneumoniae,</i>
129		miceti filamentosi	<i>L. pneumophila, hRSV</i>
130	* in paziente in <i>Stroke Unit</i>	protocollo minimo	
131	ed in caso di <i>ab ingestis</i>	anaerobi	

132
 133 In sintesi è possibile individuare nei punti seguenti le caratteristiche fondamentali dell'approccio
 134 microbiologico alla diagnosi di polmonite:

- 135 1. nelle forme di CAP non complicate non vi è in genere indicazione a praticare indagini
 136 microbiologiche, fatta eccezione che per le emocolture - da effettuare preferibilmente prima
 137 dell'inizio della terapia - che risultano positive in circa l'11 - 25% dei casi e, per i casi che
 138 pervengono all'osservazione in ospedale per la ricerca degli antigeni urinari di *L. pneumophila* e di
 139 *S. pneumoniae*. Il riscontro di particolari fattori di rischio (viaggi, contatti con animali, condizioni
 140 patologiche individuali) induce all'ampliamento delle indagini;
- 141 2. nelle forme di HAP vi è indicazione a praticare indagini microbiologiche (emocolture, esame
 142 colturale di materiali respiratori; ricerca degli antigeni urinari di *L. pneumophila* e di *S.*
 143 *pneumoniae*; eventuale ricerche anticorpali) oltre ad esami culturali quantitativi di secrezioni
 144 respiratorie;
- 145 3. la diagnosi di polmonite (e di polmonite microbiologicamente documentata) si basa sui risultati
 146 quantitativi delle colture di materiali respiratori prelevati da sedi distali con/senza broncoscopio:
 147 in particolare, aspirato endotracheale, lavaggio broncoalveolare, spazzolato bronchiale, associate
 148 alle emocolture ed eventualmente alla coltura del liquido pleurico. Nel paziente sottoposto a
 149 ventilazione meccanica e con ARDS il BAL, rispetto al PSB, permette non solo di definire
 150 l'eziologia ma anche di valutare l'entità del danno alveolare diffuso;
- 151 4. in caso di soggetti affetti da fibrosi cistica, non sempre è agevole effettuare prelievi con
 152 tecniche protette, praticate nei Centri di Riferimento clinici. E' opportuno considerare materiali
 153 respiratori idonei per la processazione analitica anche l'espettorato nel paziente adulto e nel
 154 bambino grande, l'aspirato rino-faringeo profondo nel bambino piccolo che non espettora;
- 155 5. i materiali respiratori finalizzati all'accertamento virologico devono essere prelevati tramite
 156 tampone (preferibilmente floccato) nasale o faringeo entro 3 giorni dall'esordio sintomatologico e
 157 comunque non oltre la quinta giornata di malattia. Il prelievo con la modalità dell'aspirato rino-
 158 faringeo deve essere riservato ai casi di massima gravità. I campioni devono essere inoltrati al
 159 laboratorio in terreno di trasporto e devono essere processati al massimo dopo 24 ore di
 160 conservazione a 4°C;

161 le indagini micologiche devono limitarsi alla ricerca di miceti filamentosi (*Aspergillus* spp., altri
162 jalini e dematiacei). Non è necessario processare i materiali biologici per il riscontro di lieviti;
163 6. è opportuno provvedere alla costituzione, in sede locale, di una ceppoteca e di una sieroteca.
164

165 In sintesi è possibile individuare nei punti seguenti le caratteristiche fondamentali dell'approccio di
166 tecnica microbiologica alla diagnosi di polmonite:

- 167 1. l'osservazione microscopica diretta del materiale respiratorio riveste un duplice ruolo: 1. verifica
168 dell'idoneità del campione (*Q score*), e 2. dimostrazione dei morfotipi microbici presenti
169 (indicativa, in via presuntiva, di una possibile eziologia). Il riscontro microscopico diretta (previa
170 citocentrifugazione) in un campione di BAL di: 1. >1% di cellule squamose depone per un prelievo non
171 correttamente eseguito, 2. di cellule cigliate è indicativo del fatto che il materiale proviene dalle
172 basse vie respiratorie; 3. di batteri intracellulari o adesi alle pareti delle cellule in percentuale >5%
173 è indicativa di polmonite sostenuta dal morfotipo microbico osservato, e l'attendibilità di tale
174 riscontro equivale a quello di una coltura quantitativa. D'altra parte, la negatività dell'esame
175 microscopico non esclude *tout court* la polmonite, per la scarsa sensibilità dell'esame microscopico
176 dopo colorazione di Gram;
- 177 2. l'esame colturale deve essere effettuato sulla base di un protocollo di indagine 'minimo' cui
178 aggiungere - in caso di particolari condizioni predisponenti - ricerche mirate;
- 179 3. l'esecuzione di *test* per la valutazione della chemioantibioticosensibilità (MIC con metodo di agar
180 diffusione - *Epsilon* *test*) a partire direttamente dal campione biologico, utilizzata in due
181 condizioni cliniche: la polmonite in soggetti affetti da fibrosi cistica ed in caso di polmonite
182 nosocomiale, non è standardizzata;
- 183 4. oltre al dosaggio della concentrazione sierica di glicopeptidi e di aminoglicosidi è necessario
184 valutare 1. il rapporto 'picco'/MIC (per gli aminoglicosidi); 2. il tempo superiore alla MIC nel tempo
185 di somministrazione (per le molecole betalattamiche, linezolid e clindamicina); 3. AUC (area sotto
186 la curva) delle 24 ore/MIC (per macrolidi, chinoloni, glicopeptidi);
- 187 5. in caso di bronchiolite, sporadica od epidemica, comunitaria o nosocomiale è opportuno effettuare
188 la ricerca dell'antigene di hRSV e di adenovirus. In caso di negatività dei *test* sopra descritti,
189 potrà essere indagata - in laboratori di livello superiore - la presenza antigenica di *Influenzavirus*
190 A e B. La stessa metodologia si applica alla diagnosi di infezione da *Human Metapneumovirus*
191 (hMPV), di *Human parainfluenza virus* di tipo 2, 4 e 4°, di *Coxsackievirus* A e B, *Echovirus*,
192 *Enterovirus 68-71*; di *Human Parechovirus*, di *Human Rhinovirus* A e B. Come alternative sono in
193 valutazione alcune tecniche di biologia molecolare.
194

195 In sintesi è possibile individuare nei punti seguenti le caratteristiche fondamentali per
196 l'interpretazione delle indagini microbiologiche per la diagnosi di polmonite:

- 197 1. le tecniche che identificano i patogeni su base qualitativa determinano un maggior numero di
198 trattamenti (clinicamente inutili) e quelle su base semiquantitativa sono meno affidabili. Esse
199 devono essere fortemente scoraggiate;
- 200 2. le colture quantitative possono essere effettuate, con diversi gradi di sensibilità e specificità, su
201 aspirato tracheale o su campioni "distali" ottenuti sotto guida broncoscopica o meno;
- 202 3. il ricorso a colture quantitative di materiali respiratori distali raccolti con metodi protetti
203 consente di estrapolare, da eventuali popolazioni polimicrobiche, i microrganismi responsabili del
204 quadro clinico. Tuttavia comporta tempi di risposta non immediati e, pertanto, implica la
205 necessità di eseguire *test* ancillari (*Giemsa*, *Gram*). Questi devono essere refertati con risposte
206 preliminari, parziali;
- 207 4. ogni materiale respiratorio si caratterizza per suoi valori-soglia (UFC/ml) e limiti metodologici.
208 La coltura dei materiali respiratori distali prelevati con metodica invasiva comporta
209 un'interpretazione 'prudente' e cumulativa con le circostanze cliniche per valori quantitativi
210 *borderline* (± 1 Log dal *cut off*);
- 211 5. la valutazione quantitativa è obbligatoria, e l'interpretazione dei risultati della coltura dei
212 materiali raccolti con metodiche protette deve tenere conto che per la spazzola endobronchiale

- 213 (PSB, *Protected Specimen Brush*) o per i prelievi effettuati con la metodica PTC, in assenza di
214 terapia antibiotica o con terapia antibiotica invariata da >3gg la carica critica è indicata in >10³
215 CFU/ml; per il lavaggio broncoalveolare la carica critica è indicata in >10⁴ UFC/ml e per il lavaggio
216 broncoalveolare mirato con cateterino essa è indicata in >10³ UFC/ml (tale valore è stato desunto
217 dalla comparazione con la coltura di frustoli biotici di tessuto polmonare di 1 mm³). Ciò si correla
218 con i valori di sensibilità e di specificità di seguito indicati, e con una concordanza autoptica
219 >70%. In caso di raccolta del materiale da lavaggio bronco-alveolare mirato con cateterino e
220 palloncino (Pro-BAL): in tal caso è necessario interpretare i risultati scalando di un logaritmo. La
221 carica critica è indicata in >10⁵ CFU/ml;
- 222 6. in caso di soggetti affetti da fibrosi cistica il riscontro di *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *B. cepacia* è
223 clinicamente significativo qualunque sia la carica microbica.

224
225 **E. L'iter diagnostico**(referenze essenziali: 29, 42)

226 L'iter della diagnosi eziologica delle polmoniti tiene conto dell'esecuzione sistematica di:

- 227 • emocolture (2 set almeno);
- 228 • antigene (da campione urinario) di *Legionella pneumophila* (obbligatoriamente di tipo 1,
229 possibilmente anche di tipo 2-14) e di *Streptococcus pneumoniae*, con tecnica
230 immunocromatografica o con tecnica EIA. Si segnala tuttavia che in età pediatrica la
231 ricerca dell'antigene urinario di pneumococco ha significato solo modesto. Si segnala inoltre
232 la ricerca dell'antigene di *L. pneumoniae* deve essere riservata ai casi di CAP severa o
233 enigmatica, in caso di fallimento di terapie con beta lattamici, in pazienti in ICU, per quelli
234 che presentano specifici fattori di rischio e durante le epidemie;
- 235 • in caso di positività dell'Ag urinario per *Legionella* e/o pneumococco: semina di un'aliquota
236 del campione di materiale respiratorio rispettivamente su Agar Sangue (incubato in
237 microaerofilia) e su terreni selettivi per *Legionella*;
- 238 • in caso di richiesta di anticorpi circolanti di *L. pneumophila* con tecnica EIA o IFA: il siero
239 prelevato all'ingresso non deve essere processato, ma conservato in sieroteca per essere
240 esaminato contestualmente a quello prelevato dopo 21 giorni per accertare un'eventuale
241 legionellosi.

242
243
244 **F. Bibliografia essenziale**

- 245 1. Adair CG, Gorman SP, Feron BM et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated
246 pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1072-1076.
- 247 2. Azoulay E, Timsit JL, Tafflet M et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent
248 *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006; 129: 110-117.
- 249 3. Beardsley JR, Williamson JC, Johnson JW et al. Using local microbiologic data to develop institution-specific
250 guidelines of hospital-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 130: 787-793.
- 251 4. Bonten MJ, Bergmans DC, Stobberingh EE et al. Implementation of bronchoscopic techniques in the diagnosis
252 of ventilator-associated pneumonia to reduce antibiotic use. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1820-1824.
- 253 5. Bouchillon SK, Johnson BM, Hoban DJ et al. Determining incidence of extended spectrum β -lactamase
254 producing *Enterobacteriaceae*, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and methicillin-resistant
255 *Staphylococcus aureus* in 38 centres from 17 countries: the PEARLS Study 2001-2002. *Int J Antimicrob
256 Agents* 2004; 24: 119-124.
- 257 6. Bouza E., Guinea J, Peláez T et al. Workload due to *Aspergillus fumigatus* and significance of the organism in
258 the microbiology laboratory of a general hospital. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2075-2079.
- 259 7. Bouza E, Torres MV, Radice C et al. Direct E-test (AB Biodisk) of respiratory samples improves antimicrobial
260 use in ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 382-387.
- 261 8. Casetta A, Doyon F, Antoun S et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in cancer patients undergoing
262 mechanical ventilation: a prospective comparison of the plugged telescoping catheter with the protected
263 specimen brush. *Chest* 1999;115:1641-1645.
- 264 9. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 65: 867-903.

- 265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
10. Chastre J, Luyt CE, Combes A et al. Use of quantitative cultures and reduced duration of antibiotic regimen for ventilator-associated pneumonia to decrease resistance in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (S2): S75-S81.
 11. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med* 1998; 129: 440.
 12. Cottin V, Capron F, Grenier P et al. Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques. *Rev Mal Respir* 2004 ; 21 : 299-318.
 13. El Solh AA, Akinnusi ME, Wiener-Kronish JP et al. Persistent Infection with *Pseudomonas aeruginosa* in Ventilator Associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 May 8.
 14. Fagon JY, Chastre J, Wolff M et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 621-630.
 15. File TM. Community-acquired pneumonia. *Lancet* 2003; 362:1991-2001
 16. Gales AC, Jones RN, Forward KR et al. Emerging importance of multidrug-resistant *Acinetobacter* species and *Stenotrophomonas maltophilia* as pathogens in seriously ill patients: geographic patterns, epidemiological features, and trends in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-1999). *Clin Infect Dis* 2001; 32: S104-S113.
 17. Gibot S, Cravoisy A, Levy B et al. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells and the diagnosis of pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350: 451-458.
 18. Goglio A., Amer M., Callegaro A. et al. Infezioni della basse vie respiratorie da batteri e miceti: *consensus* sull' iter diagnostico microbiologico. *Giorn It Infez Osp* 1998; 5: 91-109.
 19. Hayon J, Figliolini C, Combes A, et al. Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 41-46.
 20. Heyland DK, Cook DJ, Dodek PM. Prevention of ventilator-associated pneumonia: current practice in Canadian intensive care units. *J Crit Care* 2002; 17: 161-167.
 21. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999, 115: 1076-1084.
 22. Hilker R, Poetter C, Findeisen N et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke. Implication for neurological intensive care medicine. *Stroke* 2003; 34:975-981.
 23. Huvent-Grelle D, Puisieux F, Tettart-Hevin K et al. Pneumopathies du sujet âgé. *Presse Méd* 2004; 33 : 522-529.
 24. Klompas M, Kleinman K, Platt R. Development of an Algorithm for Surveillance of Ventilator-Associated Pneumonia With Electronic Data and Comparison of Algorithm Results With Clinician Diagnoses. *Infect Control Hosp Epidem* 2008; 29
 25. Koenig SM, Truwit JD. Ventilator-associated pneumonia: diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19: 637-657.
 26. Kollef MH. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2691-2693.
 27. Janssens JP, Krause KH. Pneumonia in the very old. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 112-124.
 28. Isenberg H.D. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. American Society for Microbiology, Washington DC, 2004.
 29. Mehta RM, Niederman MS. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: controversies and dilemmas. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 175-188.
 30. Muller B, Harbarth S, Stolz D et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases* 2007, 7: 10 doi:10.1186/1471-2334-7-10.
 31. Reimer LG. Community-Acquired bacterial pneumonias. *Sem Resp Infect* 2000; 15: 95-100.
 32. Rello J, Esandi M-E, Diaz E et al. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-169.
 33. Rello J, Ollendorf DA, Oster G et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122: 2121.
 34. Schurink CA, Van Nieuwenhofen CA, Jacobs JA et al. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: accuracy and inter-observer variability. *Intens Care Med* 2004; 30: 217-224.
 35. Shah P, Giudice J, Griesback R Jr et al. The newer guidelines for the management of Community-Acquired Pneumonia. *JAOA* 2004; 104:
 36. Smith PR. What diagnostic tests are needed for community-acquired pneumonia? *Med Clinics North Am* 2001; 85: 1381-1396.
 37. Société de Réanimation de langue française. *Actualités en Réanimation et Urgences*. Arnette ed., 1995.
 38. Soto GJ. Diagnostic strategies for nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13: 186-191.
 39. Trouillet JL, Chastre J, Vagnat A et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 531-539.
 40. Vincent JL. Ventilator-associated pneumonia. *J Hosp Infect* 2004; 57: 272-280.

324 41. Waterer GW, Wunderink RG. Controversies in the diagnosis of ventilator-acquired pneumonia. *Med Clin North*
325 *Am* 2001; 85: 1565-1581.

326 **Linee guida**

- 327 a. Alberta CGP Working Group. Guideline for the diagnosis and management of Nursing Home Acquired Pneumonia
328 (NHAP). www.topalbertadoctors.org
- 329 b. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the
330 management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J*
331 *Respir Crit Care Med* 2005; 171: 388-416.
- 332 c. British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults. *Thorax*
333 2001, 56 (Suppl IV): iv1-iv65.
- 334 d. Hedlund J, Strålin K, Örtqvist Å, Holmberg H, the Community-Acquired Pneumonia Working Group of the
335 Swedish Society of Infectious Diseases. Swedish guidelines for the management of community-acquired
336 pneumonia in immunocompetent adults. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 791-805.
- 337 e. Honkanen PO, Rautakorpi U-M, Huovinen P. et al. Diagnostic tools in respiratory tract infections: use and
338 comparison with Finnish guidelines. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 827-830
- 339 f. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Disease Society of America / American Thoracic
340 Society on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (S2): S27-
341 S72.
- 342 g. Miyasita N, Natsushima T, Oka M et al. The JRS guidelines for the management of community-acquired
343 pneumonia: update and new recommendations. *Intern Med* 2006; 45: 419-428.
- 344 h. Niederman MS. Guidelines for the management of community-acquired pneumonia. *Med Clinics North Am* 2001;
345 85: 1493-1509.
- 346 i. Sociedade Portuguesa de Pneumologia; Comissão de Infecçiology. Portuguese Respiratory Society guidelines for
347 the management of community pneumonia in immunocompetent adults. *Rev Port Pneumol* 2003; 9: 435-461.
- 348 j. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections.
349 *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-1180.
- 350 k. Zar HJ, Jeena P, Argent A et al. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in children.
351 African Thoracic Society Guidelines. *S Afr Med J* 2005; 95: 977,981, 984-990.