



DOI: 10.5281/zenodo.4069561

UDC: 616.24-002:615.33.015.8



UNELE ASPECTE ETIOLOGICE ȘI DE ANTIBIOTICOREZISTENȚĂ ALE PNEUMONIILOR ASOCIATE ÎNGRIJIRILOR MEDICALE SPECIALIZATE

ETIOLOGICAL FEATURES AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE IN HEALTHCARE-ASSOCIATED PNEUMONIA

Cristina Toma^{1,2}, asistent universitar, **Doina Rusu**^{1,3}, dr. în șt. med., conf. univ., **Victor Botnaru**¹, dr. hab. șt. med., prof. univ., șef disciplină

¹ *Disciplina de pneumologie și alergologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova;*

² *Competitor Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova;*

³ *Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganiuc", Chișinău, Republica Moldova.*

Rezumat

Obiective. Pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate se dezvoltă la pacienții supuși, regulat, unor proceduri medicale sau care contactează îndelungat cu mediul spitalicesc. Mai multe studii au evidențiat diferențe semnificative ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate față de celelalte forme ale pneumoniilor nosocomiale. Scopul studiului este de a evalua aspectele etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, tratate în instituțiile medicale de nivel terțiar.

Material și metode. Au fost analizați 158 pacienți: 52 cu pneumonii asociate îngrijirilor medicale specializate, 58 cu pneumonii nosocomiale/pneumonii asociate ventilației mecanice, și 48 cu pneumonii comunitare cu evoluție severă. Examenul microbiologic a inclus microscopia și însămânțarea sputei. Analiza statistică a fost efectuată utilizând testul χ^2 (softul Statistica 7.0).

Rezultate. Pondere germeilor „nosocomiali” în pneumoniile asociate îngrijirilor medicale specializate a fost semnificativă 52,4%, însă mai mică în comparație cu pneumoniile nosocomiale/pneumoniile asociate ventilației mecanice – 73,8% ($p < 0,01$), dar mult mai mare comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă – 18% ($p < 0,001$). Profilul „nosocomial” a fost predominat de *Klebsiella pneumoniae* și *Pseudomonas aeruginosa*. Microflora „non-nosocomială” a fost izolată la circa ½ dintre pacienții cu pneumonii nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate (47,6%), spre deosebire de cei cu pneumonii nosocomiale/pneumonii asociate ventilației mecanice (26,1%, $p < 0,05$) și de cei cu pneumonii comunitare cu evoluție severă (82%, $p < 0,001$). Analiza sensibilității germeilor la antibiotice a decelat prevalența rezistenței la penicilinele protejate, cefalosporinele de generația III ($p < 0,01$), meropenem și vancomicină în pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu pneumoniile comunitare cu evoluție severă.

Concluzii. Studiul a evidențiat diferențe semnificative, etiologice și de antibioticorezistență, ale pneumoniilor nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu pneumoniile nosocomiale/pneumoniile asociate ventilației mecanice și pneumoniile comunitare cu evoluție severă. Astfel, riscul sporit de infectare cu germeni antibioticorezistenți, în pneumoniile nosocomiale asociate îngrijirilor medicale specializate, trebuie luat în considerare la inițierea antibioticoterapiei empirice.

Cuvinte cheie: pneumonia asociată îngrijirilor medicale specializate, germeni multidrogrezistenți, antibioticorezistență bacteriană.

Summary

Objectives. Healthcare-associated pneumonia develops in patients undergoing regular medical procedures or has a longterm contact with the hospital environment. Several studies have shown important differences in healthcare-associated pneumonia, comparing to other forms of nosocomial pneumonia. The aim of the study is to evaluate the etiological features and antibiotal resistance in patients with healthcare-associated pneumonia, treated in a tertial hospital.

Material and methods. A total of 158 patients were analyzed: 52 patients with healthcare-associated pneumonia, 58 with hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia, and 48 patients with severe community-acquired pneumonia. Microbiological assessment included microscopic examination and sputum culture. Statistical analysis was performed using the χ^2 test (Statistica software, version 7.0).

Results. Overall „nosocomial” agents were highly detected in the healthcare-associated pneumonia group – 52,4%, however less frequent than in the hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia group – 73,8% ($p < 0,01$), but more frequent comparing to patients with severe community-acquired pneumonia – 18% ($p < 0,001$). *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* were the leaders of the „nosocomial” group bacteria. „Non-nosocomial” germs were isolated in about ½ of patients with healthcare-associated pneumonia (47,6%), in contrast to those with hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia (26,1%, $p < 0,05$) and those with severe community-acquired pneumonia (82%, $p < 0,001$). Opposed to severe community-acquired pneumonia, pathological agents in healthcare-associated pneumonia manifested higher resistance to protected penicillins and III generation cephalosporines ($p < 0,01$), meropenem and vancomycin.

Conclusions. The study showed significant etiological and antibiotic resistance differences of healthcare-associated pneumonia, compared to hospital-acquired pneumonia/ventilator-associated pneumonia and severe community-acquired pneumonia. Thus, the increased risk of infection with antibiotic-resistant germs, in healthcare-associated pneumonia, should be considered before initiating empirical antibiotic therapy.

Keywords: healthcare-associated pneumonia, multidrug-resistant bacteria, antimicrobial resistance.

Introducere

Pneumoniile dezvoltate la pacienții ambulatori, care sunt supuși, regulat, unor proceduri medicale sau contactează îndelungat cu mediul spitalicesc, sunt cauzate de agenții patogeni multidrogrezistenți, care fac parte din grupul celor "intraspitalicești", iar tratamentul antibacterian și evoluția acestora mai mult se aseamănă cu pneumoniile nosocomiale (PN). În anul 2005, ghidurile de specialitate ale *American Thoracic Society* (ATS), în colaborare cu *Infectious Disease Society of America* (IDSA), au definit o formă nouă de PN – pneumonie asociată îngrijirilor medicale specializate (PAÎM), care include pneumoniile la pacienții aflați în centrele de îngrijire sau cei cu spitalizări prelungite; pacienții cu antibioticoterapie intravenoasă recentă, chimioterapie sau îngrijiri ale plăgilor; pacienții hemodializați [1]. Mai multe studii, care au evaluat aspectele etiologice ale infecțiilor nosocomiale, au evidențiat un grup de germeni bacterieni, cauzali ale acestor infecții, cu cea mai mare rată de rezistență antibacteriană [2, 3, 4]. Astfel, la moment, cei mai comuni și reductibili germeni multidrogrezistenți (MDR), implicați în dezvoltarea PN, sunt reuniți sub acronimul "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) [5]. Interacțiunea cu sistemul medical, a pacienților cu PAÎM, este un factor de risc important pentru infectarea cu agenții MDR. Starea preexistentă a pacientului, la rândul său, are și ea un rol determinant pentru contractarea florei nosocomiale MDR. Abordarea terapeutică a PAÎM rămâne foarte controversată, din acest motiv, ghidurile actuale recomandă evidențierea pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate într-un grup separat, iar tratamentul antibacterian empiric al acestora să fie ghidat de peisajul etiologic și datele locale de antibioticorezistență [6, 7]. Scopul studiului a fost de a evalua aspectele etiologice și de antibioticorezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, tratate în instituțiile medicale de nivel terțiar.

Materiale și metode

În studiu au fost incluși 158 pacienți: 52 pacienți cu PAÎM, 58 cu pneumonie nosocomială (PN) și pneumonie asociată ventilației mecanice (PAV) și 48 cu pneumonie comunitară cu evoluție severă (PCS), internați în IMSP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", Chișinău, Republica Moldova și IMSP Institutul de Ftiziopneumologie "Chiril Draganic", Chișinău, Republica Moldova, în perioada 2010-2014. Diagnosticul de PAÎM, PN și PAV a fost stabilit conform criteriilor ATS/IDSA 2005, iar evoluția severă a pneumoniilor comunitare a fost evaluată în conformitate cu Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult, 2014 [1, 8]. Multidrogrezistența a fost definită ca rezistență bacteriană la cel puțin 1 antibiotic, din cel puțin 3 clase diferite de preparate antibacteriene [9]. Pentru analiza bacteriologică au fost colectate secrețiile bronșice (expectorații libere, aspiratul transtraheal, lavajul bronhoalveolar). Cultura a fost validată prin aprecierea cantitativă: pentru sputocultură $\geq 10^6$ UFC/ml, pentru aspiratul transtraheal $\geq 10^5$ UFC/ml, pentru lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/ml. Sensibilitatea la preparate antibacteriene, a tulpinilor izolate, a fost testată prin metoda difuziometrică, pe medii de agar. Statisticile descriptive ale variabilelor analizate au fost prezentate ca valori procentuale. Compararea diferențelor dintre variabilele loturilor analizate, cu diferite valori, a fost efectuată

utilizând testul χ^2 sau testul exact al lui Fisher, utilizând softul Statistica 7.0.

Rezultatele obținute

Lotul PAÎM (52 pacienți) a cuprins următoarele categorii de subiecți: pacienți care urmează hemodializă cronică – 6 din 52 (11,5%), pacienți care au fost internați în staționar în ultimele 3 luni, anterior episodului curent de PAÎM – 30 din 52 (57,7%), pacienți care au urmat tratament antibacterian în ultimele 90 de zile, anterior episodului curent de PAÎM – 13 din 52 (25,0%) și pacienți din centrele de îngrijire medicală – 3 din 52 (5,8%). Per total, în cohorta PAÎM+PN+PAV (110 pacienți), specimene de secreții bronșice au fost colectate în 68,2% (75 din 110) cazuri, dintre care, obținute prin expectorații libere au fost 58,7% (44 din 75), aspirat traheal – 24% (18 din 75), iar lavaj bronhoalveolar – 17,3% (13 din 75). În majoritatea covârșitoare a cazurilor, 96% (72 din 75) din sputoculturi au fost pozitive pentru unul sau mai mulți agenți infecțioși. În total, au fost izolate 139 culturi: 127 culturi bacteriene (dintre care 10 culturi cu germeni ne semnificativi la izolarea din tractul respirator și/sau în titre ne semnificative ($<10^6$ UFC/ml) și 22 culturi de *Candida spp.* Pentru analiza tabloului etiologic și de antibioticorezistență, au fost studiate 107 culturi bacteriene: 42 tulpini izolate de la 28 pacienți cu PAÎM și 65 tulpini izolate de la 40 pacienți cu PN+PAV. Pentru evidențierea unor diferențe etiologice și de rezistență bacteriană, suplimentar au fost analizate 38 tulpini bacteriene izolate de la 48 pacienți cu pneumonii comunitare cu evoluție severă. Tabloul etiologic al PAÎM este prezentat în Figura 1. Grupul germenilor ESKAPE a fost format din 22 tulpini de agenți patogeni, dintre care au predominat *Klebsiella pn.* și *Ps. aeruginosa* câte 6 tulpini, urmate de *Enterobacter spp.* – 4 tulpini, și *Staph. aureus* și *Acinetobacter spp.* câte 3 tulpini. Grupul non-ESKAPE a cuprins 20 de tulpini bacteriene, fiind dominat de *Str. viridans* – 14 tulpini, urmat de *Str. β -hemolyticus* – 3 tulpini, *Str. pneumoniae* – 2 tulpini și *Str. pyogenes* – 1 tulpină.

Analiza comparativă a tabloului etiologic al cohortelor PAÎM, PN/PAV și PCS a evidențiat unele diferențe semnificative (Tabelul 1). Astfel, ponderea generală a culturilor din grupul ESKAPE a fost semnificativ mai mare în lotul pacienților cu PN/PAV – 73,8% (48 din 65), comparativ cu grupul de pacienți cu PAÎM – 52,4% (22 din 42), iar în lotul celor cu PAÎM a fost, respectiv, mai mare decât în lotul pacienților cu PCS – 21,1% (8/38) ($p<0,01$ pentru ambele comparații). *Acinetobacter spp.* a fost izolat mai frecvent ($<0,05$) la pacienții cohorței PN/PAV – 20% (13 din 65), față de lotul celor cu PAÎM – 7% (3 din 42), iar *Ps. aeruginosa* a fost cel mai frecvent germene izolat la subiecții cohortelor PAÎM – 14,3% (6 din 42) și PN/PAV – 2,2% (1 din 45), ($p<0,05$). Totodată, microflora „non-nosocomială” a fost izolată la circa $\frac{1}{2}$ dintre pacienții cu PAÎM (47,6%), spre deosebire de pacienții cu PN/PAV (26,1%, $p<0,05$) și cei cu PCS (97,4%, $p<0,001$). Lotul pacienților cu pneumonii comunitare severe a fost marcat de ponderea semnificativă a *Str. pneumoniae*, care a fost mai des identificat la pacienții cu PCS – 28,9% (11 din 38), comparativ cu pacienții cu PAÎM 4,7% (2 din 43) ($p<0,01$).

Din 72 de pacienți din cohorta PAÎM+PN+PAV cu culturi pozitive, agenții patogeni, izolați de la 94,4% (68 din 72) dintre subiecți, au manifestat antibioticorezistență. Din 107 de tulpini bacteriene izolate – 93,5% (100 din 107), agenți cu rezistență la preparate antibacteriene au reprezentat: 40 tulpini din lotul PAÎM și 60 tulpini din lotul PN+PAV. În grupul agenților

ESKAPE, din grupul subiecților cu PAÎM, cea mai mare rată de antibioticorezistență au manifestat-o tulpinile *Ps. aeruginosa* și *Klebsiella pn.*, câte 27,3% (6 din 22) fiecare, urmate de *Enterobacter spp.* – 18,2% (4 din 22), *Acinetobacter spp.* și *Staph. aureus* câte 1,4% (3 din 22) (Tabelul 2). În grupul nonESKAPE,

cea mai impresionantă rată de antibioticorezistență a fost înregistrată printre tulpinile de *Str. viridans* – 66,7% (12 din 18). Mult mai mică a fost rezistența la preparate antibacteriene în cazul tulpinilor de *Str. β-hemolyticus*, *Str. pneumoniae* și *Str. pyogenes*.

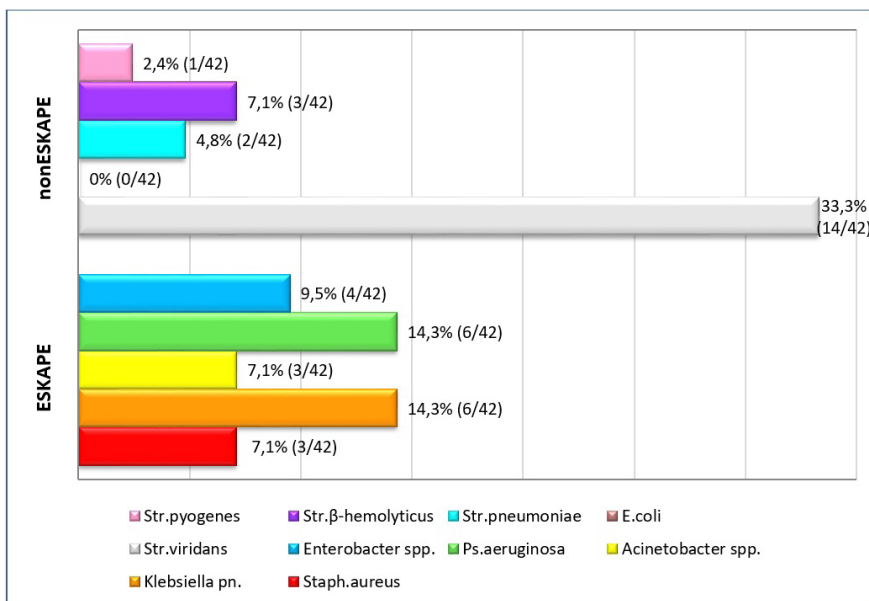


Figura 1. Tabloul etiologic al pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate (rezultatele analizei a 28 pacienți, 42 tulpini bacteriene).

Tabelul 1

Agenții patogeni izolați de la pacienții cohortelor PAÎM, PN/PAV și PCS.

Agenții patogeni	PAÎM N=42 tulpini		PN/PAV N=65 tulpini		PCS N=38 tulpini		p
	N	%	N	%	N	%	
ESKAPE	22	52,4	48	73,8	8	21,1	< 0,01*/**
<i>Staph. aureus</i>	3	7,3	3	4,6	2	5,3	NS
<i>Klebsiella pn.</i>	6	14,3	8	12,3	2	5,3	NS
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	7,3	13	20,0	0	0	< 0,05*
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	14,3	17	26,2	1	2,6	< 0,05**
<i>Enterobacter spp.</i>	4	9,5	7	10,8	3	7,9	NS
Non-ESKAPE	20	47,6	17	26,2	37	97,4	< 0,01*/**
<i>Str. viridans</i>	14	33,3	11	16,9	12	31,6	NS
<i>E. coli</i>	0	0	5	7,7	4	10,5	NS
<i>Str. pneumoniae</i>	2	4,8	1	1,5	11	28,9	< 0,01**
<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	7,1	0	0	7	18,4	NS
<i>Str. pyogenes</i>	1	2,4	0	0	0	0	-

p*- grupul PAÎM versus PN/PAV, p** - grupul PAÎM versus PCS, NS - nesemnificativ

Tabelul 2

Spectrul agenților patogeni, cu antibioticorezistență, din grupele ESKAPE și non-ESKAPE, ai lotului subiecților cu PAÎM (40 tulpini).

Grupul ESKAPE	n	%	Grupul non-ESKAPE	n	%
<i>Staph. aureus</i>	3	1,4	<i>Str. viridans</i>	12	66,7
<i>K. pneumoniae</i>	6	27,3	<i>E. coli</i>	0	0
<i>Acinetobacter spp.</i>	3	1,4	<i>Str. pneumoniae</i>	2	11,1
<i>Ps. aeruginosa</i>	6	27,3	<i>Str. β-hemolyticus</i>	3	16,7
<i>Enterobacter spp.</i>	4	18,2	<i>Str. pyogenes</i>	1	5,6
Total	22	100	Total	18	100

Sensibilitatea la antibacteriene, a germenilor patogeni izolați de la pacienții cu PAÎM, a fost comparată cu sensibilitatea patogenilor obținuți de la subiecții lotului PCS (la aceștia, 60,5% (23 din 38) din culturile bacteriene au fost cu rezistență la antibiotice). Agenții bacterieni identificați la pacienții cu PAÎM au manifestat rezistență pentru penicilinele protejate, cefalosporine de generația III, meropenem și vancomicină, pe când germenii obținuți de la subiecții cu PCS au avut o sensibilitate redusă la cefalosporine de generația II, macrolide și gentamicină (Figura 2).

Discuții

Contactul îndelungat cu sistemul medical, al pacienților cu PAÎM, constituie un factor de risc important pentru contractarea germenilor MDR, care ar putea explica rata înaltă a mortalității la acești pacienți [1]. Totodată, conform rezultatelor mai multor studii [10-14], tratamentul empiric al PAÎM, deseori, este asociat cu prescripția excesivă a preparatelor antibacteriene de spectru larg. Acest fapt, la rândul său, favorizează creșterea ratei de rezistență bacteriană. Din acest motiv, ghidurile internaționale în vigoare recomandă concordarea tratamentului empiric al acestui grup de pneumonii cu tabloul etiologic al instituțiilor medicale și cu datele antibioticorezistenței locale [6, 7]. Apartenența pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate către grupul pneumoniilor nosocomiale este, în continuare, un subiect de discuții printre specialiștii din domeniu, iar datele studiilor, din diferite clinici, au furnizat rezultate controversate despre tabloul etiologic și antibioticorezistență în PAÎM [15, 16]. Spre exemplu, în unul din studiile din Spania, în care lotul de 238 de subiecți cu PAÎM a fost contrapus lotului de 238 de subiecți cu pneumonii comunitare (PC), a fost demonstrat că paleta etiologică a PAÎM nu diferă de PC, iar severitatea pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate este explicată prin patologii preexistente ale pacienților [16]. Cu

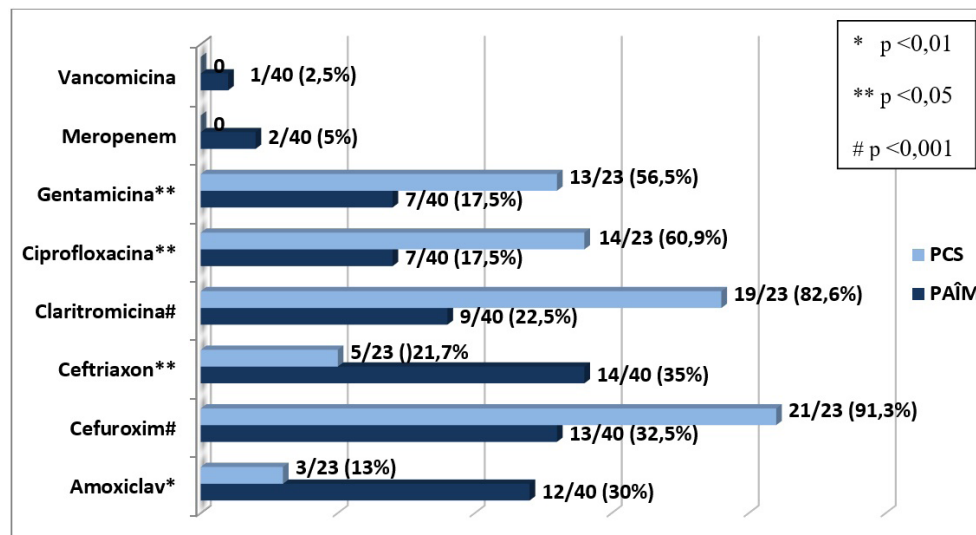


Figura 2. Antibioticorezistența tulpinilor izolate în PAİM comparativ cu PCS.

rezultate total diferite vine meta-analiza a 7 studii, efectuată de cercetători din SUA [15]. În concluzii se conturează că tabloul etiologic al PAİM este diferit față de PC, prin prezența largă a germenilor cauzali MDR, atât Gram pozitivi, cât și Gram negativi. În studiul nostru, germenii din grupul ESKAPE au fost mai frecvent izolați la pacienții cu PN/PAV, comparativ cu PAİM – 73,8% și 52,4%, respectiv, iar germenii din grupul non-ESKAPE au fost depistați, mai frecvent, la pacienții cu PAİM, comparativ cu PN/PAV – 47,6% și 26,2%, respectiv. Rezultate similare au fost raportate și de un grup de autori din Japonia, care a demonstrat că pacienții cu PAİM sunt, mai rar, infectați cu *Staph. aureus* sau *Enterobacteriaceae* și, mai frecvent, cu *Str. pneumoniae*, comparativ cu PN [17]. Totodată, tabloul etiologic al pacienților studiați, cu PAİM, diferă de cel al pacienților cu PCS. Germenii ESKAPE au fost mai des izolați la pacienții cu PAİM – 52,4% versus 21,1% la pacienții cu PCS ($p < 0,01$). Din grupul MDR, *Ps. aeruginosa* a fost cel mai frecvent germen izolat la pacienții cu pneumoniile asociate îngrijirilor medicale, în comparație cu pacienții cu pneumonii comunitare severe, 6 din 42 versus 1 din 38 respectiv. Rezultate similare au fost obținute în mai multe studii, care au comparat patogenii izolați de la pacienții cu PAİM versus pacienții cu PCS [18-20]. Spre exemplu, în studiul lui Kollef et al. [18], *Ps. aeruginosa* a fost identificată la 25,5% din pacienții cu PAİM, comparativ cu 4,8% – la cei cu PCS ($p < 0,001$). Totodată, aceleași studii au demonstrat că *Str. pneumoniae* a cauzat, mai des, PCS, comparativ cu PAİM.

De asemenea, și în studiul nostru, ponderea germenilor non-ESKAPE a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PCS, iar cel mai des izolat agent patogen, la acești pacienți, a fost *Str. pneumoniae*. Tabloul deosebit al PAİM, cu predominarea MDR, a cauzat și diferențele în antibioticorezistență în loturile comparate. Astfel, germenii identificați în grupul PAİM au o rată mai mare de rezistență la preparatele antibacteriene utilizate în tratamentul empiric a acestora. Analiza sensibilității germenilor la preparate antibacteriene a decelat prevalența rezistenței la penicilinele protejate și cefalosporinele de generația III, meropenem și vancomicină în PAİM, comparativ cu PCS ($p < 0,01$).

Concluzii

Studiul a evidențiat diferențe semnificative, etiologice și de antibioticorezistență, ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate, comparativ cu PN/PAV și pneumoniile comunitare severe. În grupul pacienților cu PAİM, ponderea agenților patogeni MDR este mai mare, comparativ cu cei cu PCS, constituind 52,4%. Astfel, riscul sporit de infectare cu germeni antibioticorezistenți, în PAİM, trebuie luat în considerare la inițierea antibioticoterapiei empirice. Totodată, tratamentul antibacterian al pneumoniilor nosocomiale necesită ajustare la datele pașaportului de antibioticorezistență a instituției medicale și/sau a secției medicale.

Bibliografie

1. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. 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.
2. Ma YX, Wang CY, Li YY, Li J, Wan QQ, Chen JH, et al. Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. *Adv. Sci.* 2019;7(1):1-43.
3. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of Infection Due to Antibiotic-Resistant Bacteria by Select Risk Factors for Health Care-Associated Pneumonia. *Arch Intern Med.* 2008;168(20):2205-10.
4. Park SC, Kang YA, Park BH, Kim EY, Park MS, Kim YS, et al. Poor prediction of potentially drug-resistant pathogens using current criteria of health care-associated pneumonia. *Resp Medicine.* 2012;106(9):1311-1319.
5. Rice LB. Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE. *The Journal of Infectious Diseases.* 2008;197(8):1079-1081.
6. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney D, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *CID.* 2016 Sept;63(1):e61-e111.
7. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2017;50(1):1-26.

8. Botnaru V, Rusu D. Protocolul clinic național Pneumonia comunitară la adult. Chișinău. PCN-3. 2014.
9. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical Microbiology and Infection*. 2012;18(3):268–281.
10. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):330–339.
11. Gross AE, Van Schooneveld TC, Olsen KM, Rupp ME, Bui TH, Forsung E, et al. Epidemiology and predictors of multidrug-resistant community-acquired and health care-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(9):5262–5268.
12. Yap V, Datta D, Metersky ML. Is the present definition of health care-associated pneumonia the best way to define risk of infection with antibiotic-resistant pathogens? *Infect Dis Clin North Am*. 2013;27(1):1–18.
13. Jones BE, Jones MM, Huttner B, Stoddard G, Brown KA, Stevens VW, et al. Trends in antibiotic use and nosocomial pathogens in hospitalized veterans with pneumonia at 128 medical centers, 2006–2010. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1403–1410.
14. Valles J, Martin-Loeches I, Torres A, Diaz E, Seijas I, Lopez MJ, et al. Epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes of healthcare-associated pneumonia in critically ill patients: a Spanish cohort study. *Intensive Care Med*. 2014;40(4):572–581.
15. Falcone M, Venditti M, Shindo Y, Koleff M. Healthcare-associated pneumonia: diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia. *Int J Infect Dis*. 2011;15(8):e545–550.
16. Polverino E, Torres A, Menendez R, Cilloniz C, Valles JM, Capelastegui A, et al. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study. *Thorax*. 2013;68(11):1007–1014.
17. Maruyama T, Niederman MS, Kobayashi T, Kobayashi H, Takagi T, D'Alessandro-Gabazza CN, et al. A prospective comparison of nursing home-acquired pneumonia with hospital-acquired pneumonia in non-intubated elderly. *Respir Med*. 2008;102(9):1287-1295.
18. Kollef MH, 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):3854-3862.
19. Attridge RT, Frei CR. Health care-associated pneumonia: an evidence-based review. *Am J Med*. 2011;124(8):689-97.
20. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2009;48(1):1-12.

Recepționat – 09.08.2020, acceptat pentru publicare – 03.10.2020

Autor corespondent: Cristina Toma, e-mail: cristina.toma@usmf.md

Declarația de conflict de interese: Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorii declară lipsa de finanțare.

Citare: Toma C., Rusu D., Botnaru V. Unele aspecte etiologice și de antibiotezistență ale pneumoniilor asociate îngrijirilor medicale specializate [Etiological features and antimicrobial resistance in healthcare-associated pneumonia]. *Arta Medica*. 2020;76(3);23-27.