



literature review

I migliori dieci lavori scientifici sulla polmonite associata a ventilazione meccanica*

Gonzalo Hernández, MD; Jordi Rello, MD, PhD

(*CHEST Edizione Italiana* 2003; 4:82-85)

Parole chiave: diagnosi; epidemiologia; patogenesi; prevenzione; prognosi; polmoniti associate a ventilazione meccanica

Abbreviazioni: PSPA = *Pseudomonas Aeruginosa* sensibile alla piperacillina; VAP = polmonite associata a ventilazione meccanica

CONSENSUS INTERNAZIONALE

1. Hubmayr RD. Risultati della quarta Consensus Conference Internazionale di Cure Intensive sulle polmoniti sviluppate in Terapia Intensiva (TI), Chicago, Illinois, maggio 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-1536

Statement of the Fourth International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia, Chicago, Illinois, May 2002

La suddetta Consensus Conference Internazionale, sponsorizzata dall'American Thoracic Society, dall'European Respiratory Society, dall'European Society of Intensive Care Medicine e dalla Société de Réanimation de Langue Française, ha effettuato un lavoro di revisione delle domande più frequenti relative alle polmoniti associate alla ventilazione meccanica (VAP) mettendo in evidenza le contro-

*Dal Critical Care Department (Dr. Hernández), 12 de Octubre University Hospital, University Complutense, Madrid, Spain; Critical Care Department (Dr. Rello), Joan XXIII University Hospital, University Rovira i Virgili, Tarragona, Spain. Ricerca parzialmente supportata da Comissió Interdepartamental de Recerca i Tecnologia (SGR 2001/414) i Distinció a la Recerca Universitaria (JR).

Manoscritto ricevuto il 30 gennaio 2002; revisione accettata il 4 febbraio 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Jordi Rello, MD, PhD, Critical Care Department, Joan XXIII University Hospital, Carrer Mallafré Guasch 4, 43007 Tarragona, Spain; e-mail: jrc@hjjxxiii.scs.es

(*CHEST* 2003; 124:1580-1583)

versie irrisolte. È interessante notare che la Consensus Conference riporta un ampio range d'incidenza, da 1 a più di 20 episodi per 1.000 giorni di ventilazione con una media di 7 casi di VAP per 1.000 giorni di ventilazione. La Consensus Conference conclude che la scelta del metodo diagnostico dipende dall'esperienza e dalla disponibilità locali, definendo però sempre il broncoaspirato come il fattore realmente importante. L'approccio terapeutico enfatizza l'importanza clinica del trattamento empirico iniziale, iniziando però l'antibioticoterapia solo sulla base di un sospetto clinico. Si raccomanda una terapia personalizzata, finalizzata all'andamento microbiologico dell'ospedale. Si sottolinea la rilevanza dell'esame diretto delle secrezioni bronchiali e delle caratteristiche dei farmaci nella scelta della terapia antibiotica empirica iniziale. Non ci sono sufficienti evidenze per dettare delle linee guida precise sul trattamento empirico, sulla scelta della terapia antibiotica definitiva e sulla durata della terapia stessa.

PATOGENESI

2. Trouillet JL, Vuagnant A, Combes A, et al. Polmoniti da *Pseudomonas Aeruginosa* associate a ventilazione meccanica: confronto tra infezioni attribuibili a batteri resistenti alla piperacillina vs quelle da batteri sensibili alla piperacillina. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1047-1054

Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: comparison of episodes due to piperacillin-resistant vs piperacillin-susceptible organism

Lo *Pseudomonas Aeruginosa* è uno dei principali microrganismi responsabili di VAP isolato nel 15-20% dei casi. Lo *P. Aeruginosa* risulta inoltre tra i batteri associati a mortalità nei pazienti con VAP. Tale articolo è il primo a documentare le differenze epidemiologiche, cliniche e prognostiche tra lo *P. Aeruginosa* resistente alla piperacillina e lo *P. Aeruginosa* sensibile alla piperacillina (PSPA). Gli

Autori hanno riportato un'elevata percentuale di ceppi batterici resistenti (25%) del tutto sovrapponibili alle percentuali ottenute in altri Paesi europei. Nel 50% dei casi, i ceppi resistenti sono risultati resistenti anche ad altri antibiotici anti-pseudomonas, in particolare a: β -lattamici, aminoglicosidi e ciprofloxacina. Sembra inoltre che un precedente utilizzo di fluorochinoloni rappresenti il fattore di rischio più importante nelle infezioni da *P. Aeruginosa* resistenti alla piperacillina. Il 70% delle infezioni ricorrenti era attribuibile allo PSPA con un'elevata percentuale (85%) di variabilità di farmaco-resistenza. Tutti gli episodi infettivi si sono verificati dopo 7 giorni di ventilazione meccanica. Il relativo tasso di mortalità correlata è stato del 59% per i ceppi batterici resistenti. Non ci sono state differenze statisticamente significative in comparazione con il PSPA.

3. Hauser A, Cobb E, Bodi M, et al. In quei pazienti affetti da polmonite da *P. Aeruginosa* associata a ventilazione meccanica, la secrezione di proteina tipo III si associa ad una cattiva prognosi. *Crit Care Med* 2002; 30:521-528

Type III protein secretion is associated with a poor clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa

Poco si conosce sugli andamenti clinici ed eziologici dello *P. Aeruginosa* nei pazienti in ventilazione meccanica. La variabilità genetica dello *P. Aeruginosa* nelle culture di broncoaspirati è molto alta tra i pazienti, ma non sono state dimostrate differenze statisticamente significative. Questo articolo è stato il primo ad evidenziare un aumento dei ceppi virulenti ed un peggioramento dell'outcome nei pazienti affetti da polmonite da *P. Aeruginosa*. Questi ceppi associati alle recidive o alla morte hanno prodotto *in vitro* una quantità rilevabile di proteine di tipo III. Le Proteine di tipo III sono state rilevate nel 77% dei ceppi isolati e nell'81% dei pazienti con episodi infettivi severi dimostrando così la propria rilevanza clinica. L'esatto meccanismo della virulenza di queste proteine rimane sconosciuto sebbene agiscano sull'internalizzazione dei batteri nella cellula. Questa scoperta inoltre apre nuovi orizzonti sull'individuazione di futuri agenti terapeutici. Gli anticorpi contro le proteine di tipo III hanno dimostrato un effetto protettivo nei modelli animali.

STRATEGIE DI PREVENZIONE

4. Olson M, Harmon B, Kollef MH, et al. I tubi endotracheali impregnati d'argento si associano a un minor impatto batterico sul polmone di cani in ven-

tilazione meccanica. *Chest* 2002; 121: 863-870
Silver-coated endotracheal tubes associated with reduced bacterial burden in the lungs of mechanically ventilated dogs

L'accumulo di secrezioni respiratorie sulla parte interna del tubo orotracheale determina la crescita di una grande quantità di batteri. L'aspirazione di secrezioni colonizzate del tratto aero-digestivo dalla superficie esterna del tubo endotracheale è il più importante meccanismo responsabile di sviluppo di VAP; il secondo più importante meccanismo è l'aspirazione attraverso la parte più interna del tubo stesso. L'argento ha effetti battericidi, non ha effetti tossici e non è stata descritta resistenza batterica. Olson et al. hanno riportato una riduzione della formazione del biofilm con l'utilizzo di tubi impregnati d'argento con una significativa riduzione della differenza del calibro luminale in entrambi i tubi. Si è osservata una diminuzione del diametro endoluminale maggiore del 50% nell'83% dei tubi endotracheali non impregnati mentre non si è dimostrata alcuna riduzione di calibro nei tubi impregnati (0%). I tubi impregnati non hanno solamente ridotto la carica batterica con un rischio di colonizzazione statisticamente significativo inferiore ma anche la durata media della colonizzazione del lato interno del tubo stesso dal $1,8 \pm 0,4$ a $3,2 \pm 0,8$ giorni. Questi effetti benefici si sono correlati con una diminuzione del grado istologico dell'infiammazione parenchimale. L'uso dei cateteri vescicali impregnati d'argento ha dimostrato una riduzione delle infezioni del tratto urinario nell'uomo. Sono ratificati i trial clinici sui tubi endotracheali impregnati d'argento nell'uomo come prevenzione delle VAP.

5. Rello J, Lorente C, Bodi M, et al. Perché i medici non seguono le linee guida dell'evidence-based medicine per la prevenzione delle polmoniti associate a ventilazione meccanica? *Chest* 2002, 122: 656-661
Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?

L'articolo riflette la necessità di migliorare l'osservanza stretta delle linee guida da parte dello staff medico ed infermieristico. Alcuni esperti internazionali (110) sulla VAP, provenienti da 22 Paesi, sono stati interpellati sulle diverse misure preventive per la VAP. La sola evidenza scientifica pubblicata è risultata inefficace nel migliorare l'implementazione delle linee guida a causa del grado di disaccordo degli esperti sull'interpretazione dei trials clinici riportati. Comunque la causa più importante della ridotta osservanza delle linee guida è la mancanza della disponibilità tecnologica, riportata dal 78% degli esperti stessi. Le strategie farmacologiche,

condizionate maggiormente da un eccessivo impiego di antibiotici, hanno influito più negativamente sull'adesione alle linee guida rispetto alle strategie non farmacologiche. Questo articolo sottolinea la grande importanza degli strumenti educazionali nel miglioramento delle VAP, evidenziando la necessità di un approccio multidisciplinare.

6. Zack JE, Garrison T, Trovillion E, et al. Effetto di un programma educativo diretto alla riduzione dell'occorrenza delle polmoniti associate a ventilazione meccanica. *Crit Care Med* 2002; 30:2407-2412

Effect of an education program aimed at reducing the occurrence of ventilator-associated pneumonia

Questo interessante articolo, rivolto a medici e ad infermieri, conferma la grande importanza dell'implementazione dei dati scientifici con i programmi educazionali per migliorare la prevenzione delle VAP. La riduzione del tasso di VAP riportato è del 57,6% (range, 12,6-5,7 episodi per 1.000 giorni di ventilazione meccanica). Il programma ha previsto un modulo teorico con autoapprendimento e modificazioni pratiche mediante incontri con lo staff e lezioni didattiche. Gli autori hanno perfezionato i programmi mediante supporto visivo continuo in Terapia Intensiva (TI) contribuendo alla stretta osservanza delle linee guida. Tali strategie richiedono un costante perfezionamento tramite reiterati aggiornamenti e rivalutazioni dei risultati. È importante sottolineare che la combinazione dei vari modi di misurazione è uno strumento importante atto a ridurre l'incidenza della VAP. Come si può evincere dallo studio, con programmi educativi si possono ridurre non solo l'incidenza della VAP ma anche i costi e la morbilità da infezioni nosocomiali.

MANAGEMENT

7. Lambotte O, Timsit JF, Garrouste-Orgeas M, et al. Significato della presenza di germi commensali nei campioni di broncoaspirato distale in caso di polmoniti associate a ventilazione meccanica: germi patogeni o colonizzatori? *Chest* 2002; 122:1389-1399

The significance of distal bronchial samples with commensals in ventilator-associated pneumonia: colonizer or pathogen?

Questo gruppo di esperti ha investigato sul ruolo potenziale dei microorganismi non patogeni delle VAP. Durante il periodo di studio si sono identificati 369 pazienti affetti da VAP. I patogeni commensali sono stati considerati la causa di soli 29 casi di episodi infettivi. Non è stata riportata la percentuale dei patogeni ad eziologia sconosciuta. La VAP ad

eziologia multimicrobica è stata osservata in 77 pazienti che sono stati esclusi dallo studio. La maggior parte dei pazienti affetti da BPCO, quelli in trattamento con steroidi o immunosoppressori, presentavano fattori di rischio per lo sviluppo di patogeni virulenti e resistenti. Sebbene ci sia stato uno sviluppo di 10 casi nei primi 6 giorni di TI, tutti i patogeni Gram-negativi commensali isolati risultavano sensibili alla terapia con una cefalosporina di terza generazione o con amoxicillina/acido clavulanico. Dei 29 pazienti, sette non sono stati trattati adeguatamente senza però un aumento significativo della mortalità. Gli Autori, nonostante attribuiscono un ruolo patogenetico ai batteri commensali, non hanno evidenziato differenze di mortalità tra i pazienti con o senza VAP. Inoltre, oltre alla limitata rilevanza della mortalità, solo il 20% dei pazienti deceduti hanno avuto una conferma istologica della diagnosi di polmonite. I patogeni commensali possono determinare infezioni fulminanti nei pazienti immunocompromessi, ma questo è il primo studio ad avere evidenziato la necessità di trattare i patogeni commensali isolati in pazienti affetti da VAP. Sono necessarie ulteriori ricerche per definire il vero ruolo patogenetico degli agenti commensali in questo tipo di pazienti.

8. Iregui M, Ward S, Sherman G, et al. Rilevanza clinica del ritardo d'inizio della terapia antibiotica appropriata nelle polmoniti associate a ventilazione meccanica. *Chest* 2002; 122:262-268

Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia

Per quanto sappiamo, non sono stati riportati prima d'ora occorrenza e l'effetto del ritardo sulla prognosi all'inizio del trattamento della VAP. È stata riportata una riduzione della mortalità ospedaliera dopo un adeguato trattamento antibiotico iniziale. Iregui et al hanno riscontrato un aumento della frequenza della mortalità ospedaliera con un trattamento antibiotico iniziato in ritardo. Una terapia si definisce "precoce ed adeguata terapia", se condotta con antibiotico che si dimostra efficace *in vitro* verso i patogeni isolati dal broncoaspirato. Tale definizione necessita di una precocità del timing nella somministrazione dell'antibiotico. La causa più comune di inadeguatezza nel trattamento antibiotico iniziale è dovuta ad un ritardo nella prescrizione medica. La presenza di batterio-resistenza compare in un numero inferiore al 20% dei casi. È importante sottolineare che il ritardo diagnostico non è stato calcolato sebbene i criteri radiologici abbiano incluso un persistente infiltrato per più di 72 ore. Una valutazione clinica inadeguata e una lunga

attesa dei referti microbiologici sono la causa di un trattamento empirico ritardato.

9. Hayon mJ, Figliolini C, Combers A, et al. Ruolo degli esami microbiologici seriali di routine nel management iniziale delle polmoniti associate a ventilazione meccanica. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:41-46

Role of serial routine microbiologic culture results in the initial management of ventilator-associated pneumonia

Questo studio ha testato il valore potenziale degli esami microbiologici di routine, prima dell'insorgenza della VAP, predicendone l'agente patogeno e anticipandone la corretta strategia antibiotica. Sono state eseguite emocolture ed esami culturali delle secrezioni respiratorie, delle punte dei cateteri, delle urine e di altre sostanze ma non si è evidenziata nessuna correlazione tra le colonizzazioni dei tessuti e l'eziologia delle VAP, ad eccezione della colonizzazione polmonare. I campioni culturali distali di ottima qualità ottenuti mediante BAL e mediante spazzolamento protetto, hanno avuto, se colturali nelle prime 72 ore, valore predittivo positivo del 25 e del 28% rispettivamente. Solo i broncoaspirati distali, ripetuti ad intervalli tra le 48 e le 72 ore, hanno avuto un ruolo fondamentale nell'evidenziare l'agente patogeno responsabile di VAP. Si richiede particolare attenzione per i batteri potenzialmente resistenti agli antibiotici come lo *Staphylococcus aureus*, lo *P. Aeruginosa* e per l'*Acinetobacter Baumannii*, che hanno un valore di predittività del 62, 52 e 24% rispettivamente. Una precedente colonizzazione con uno di questi patogeni implica un alto rischio per lo sviluppo di polmoniti ricorrenti permettendo la selezione di un'adeguata terapia antibiotica empirica.

EPIDEMIOLOGIA

10. Riello J, Ollendorf D, Oster G, et al. Epidemiologia ed outcomes della polmonite associata a ventilazione meccanica in un grande database statunitense. *Chest* 2002; 122:2115-2121
Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database

Gli Autori hanno presentato il più grande studio statunitense con 842 pazienti affetti da VAP e 2.243 pazienti controllo. L'intervallo medio tra intubazione e diagnosi di VAP era di $3,3 \pm 6,6$ giorni. Nei pazienti ventilati meccanicamente è stata riscontrata un'incidenza a crudo del 9,3%. Gli Autori hanno riportato inoltre una morbilità e delle variabili economiche che hanno determinato un aumento della media di permanenza in TI (6,1 giorni), del periodo medio di ventilazione meccanica (9,6 giorni) e un aumento medio del doppio dei costi ospedalieri (\$ 41.294). Lo *P. Aeruginosa* è stato isolato con maggiore frequenza in pazienti con VAP, manifestandosi dopo più di 4 giorni dall'inizio della ventilazione meccanica (19,7%); lo *S Aureus* è stato invece isolato più frequentemente nei pazienti in cui la VAP è stata diagnosticata prima del quarto giorno dall'inizio della ventilazione meccanica (23,7%). Gli Autori non hanno trovato inoltre nessuna mortalità associata a 30 giorni. Da ciò si evince, quale interessante conclusione, che la severità delle patologie intermedie è uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di VAP, come riportato precedentemente per gli episodi di VAP ad insorgenza tardiva causati da *P. Aeruginosa*. L'impatto sul disegno di studio dei futuri trials mirati alla prevenzione delle VAP è l'obiettivo principale di questo studio.

RICONOSCIMENTI: Ringraziamo Jordi Vallés per la revisione critica di questa review.