

## STRATEGIA TERAPIEI ANTIINFECȚIOASE ÎN PNEUMONIILE ADULTULUI

M. Angelescu\*

Pneumoniile și bronhopneumoniile acute infecțioase sunt boli cu **foarte mare morbiditate**, atât pe glob cât și în țara noastră. Ele reprezintă aproximativ 10% - 15% din cazuistica unui spital general de adulți (specialități medicale și chirurgicale) și 25-30% din cea a unui spital de pediatrie.

**Letalitatea** pneumoniilor este în jur de 10% din cazurile spitalizate, cel mai greu "tribut" fiind plătit de vârstele extreme, de bolnavi cu afecțiuni cronice sau de subiecții cu variate stări de imunodeprimare.

Prin **gravitate**, deseori pneumoniile sunt urgențe medicale majore; prin **potențialul transmisibil** reprezintă urgențe epidemiologice.

### CLASIFICARE

Pneumoniile sunt fie de cauză neinfecțioasă, fie, cele mai multe, au etiologie infecțioasă, fiind determinate de microorganisme patogene.

**Pneumoniile neinfecțioase** (chimice, alergice, atelectatice, colagenozice, tromboembolice, neoplazice etc.) trebuie cunoscute pentru diagnosticul diferențial.

**Pneumoniile infecțioase** (de regulă acute) se clasifică în funcție de mai multe criterii.

**1. Etiologie.** Criteriul etiologic este cel mai important din punctul de vedere al terapiei antiinfecțioase, fie "de primă intenție", fie "țintită". Pneumoniile sunt determinate de:

a) **Virusuri** (mixovirusuri, adenovirusuri, rinovirusuri, v. sincițial respirator, enterovirusuri etc.).

b) **Chlamidii** (Chl. psittaci = ornitoza, Chl. pneumoniae), Rickettsii (R. burnetti = febra Q); Mico plasme (Mycoplasma pneumoniae - agentul Eaton = pneumonia atipică primară).

c) **Bacterii**; cel mai frecvent implicate sunt:

- **Coci gram pozitivi aerobi** (pneumococ, stafilococ, streptococ grup A), și anaerobi (peptococcus și peptostreptococcus);

- **Bacili gram negativi (BGN) aerobi** (Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Esch. coli, Pseudomonas) și anaerobi (Bacteroides fragilis);

- **Legionella pneumophila** (boala "veteranilor");

- **Bacili acidoolcolezistenți** (B. Koch, micobacterii atipice).

d) **Protozoare** (Pneumocystis carinii, Toxoplasma gondii etc.);

e) **Fungi** (Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans etc.).

**2. Patogenie.** Pneumoniile pot fi:

- Primare, "extraspitalicești", cu bacterii exogene;

- Secundare, fie "extraspitalicești", fie "intraspitalicești", cu germeni "de spital" ("oportuniști").

### ABSTRACT

#### ANTIINFECTIOUS THERAPY AND STRATEGY OF PNEUMONIA IN ADULTS

Community acquired pneumonia requires initial antibacterial therapy. As it usually needs at least 24 hours for microbiological results to be available, the antibacterial therapy is often given "blind", initially. The clinical outcome of the disease often offers a key for the etiological agent and it also provides a guide for the appropriate antibacterial therapy.

In most cases, the treatment involves a broad-spectrum antibacterial therapy which protects against the most likely etiological agents. Antibacterial drugs are usually given intravenously, until the patient becomes afebrile.

**Key words:** pneumonia; classifying and diagnosis of pneumonia; antibiotic therapy of pneumonia.

Infecția pulmonară se realizează fie bronhogen, fie hematogen (septicemie), fie direct, iatrogen (manopere A.T.I, chirurgie toracică etc.).

### 3. Tablou clinic, radiologic și anatomic.

- **Pneumonii interstițiale:** sindromul de "pneumonie atipică".

- **Pneumonii alveolare:** sindromul de "pneumonie tipică" (fie francă lobară, fie segmentară, fie sindromul de bronhopneumonie lobulară, uni - sau bilaterală).

- **Pneumonii "mixte"**, interstițiale și alveolare (virobacteriene).

- **Pneumonii necrozante** (stafilococia pulmonară)

- **Aspecte particulare rare**, în funcție de agentul etiologic.

### 4. Gravitate.

Pneumoniile îmbracă forme clinice ușoare sau medii, dar și forme severe, cu complicații locale (empiem pleural) și generale (septicemie), însoțite de sindroame "amenințătoare de viață" (șoc, edem pneumogen, insuficiență cardiorespiratorie și renală acută) sau evoluție spre abces pulmonar și supurație cronică.

Circumstanțe de mare gravitate sunt: virulența agentului etiologic, vârste extreme, imunodeficiență, fond patologic cronic (ciroză, diabet, BPCO, HIV-SIDA, alcoolism etc.), "hospitalism", intervenții chirurgicale majore, explorări invazive pe căi respiratorii și altele.

### DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL ETIOLOGIC

Suspiciunea de pneumonie (sau de bronhopneumonie) este ridicată de un **sindrom clinic sugestiv** fie pentru o pneumonie "atipică" interstițială, fie pentru o pneumonie "tipică" bacteriană; **examenul radiologic** oferă indicații de mare probabilitate, fiind necesar în toate situațiile.

\*Prof. dr. MIRCEA ANGELESCU, Clinica de Boli Infecțioase "Colentina", U.M.F. "Carol Davila", București.

**Examenle bacteriologice** (frotiu și culturi din spută, exsudat nazofaringian, hemoculturi), efectuate și interpretate corect permit terapia "țintită". **Antibiograma** trebuie luată în considerare numai după ce au fost testați germenii patogeni, sigur implicați etiologic.

Diagnosticul **serologic** și **explorările paraclinice** moderne, când pot fi efectuate, asigură certitudinea etiologiei.

În **tabelul I** este înfățișat diagnosticul diferențial dintre pneumonia atipică infecțioasă (PAI) și pneumonia tipică bacteriană.

TABEL I

**DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL  
DINTRE PNEUMONIA "ATIPICĂ" INTERSTIȚIALĂ  
ȘI PNEUMONIA "TIPICĂ" BACTERIANĂ (LOBARĂ SAU SEGMENTARĂ)**

| <b>Pneumonia interstițială atipică</b>   | <b>Pneumonie bacteriană tipică</b>  |
|--|---|
| <b>Etiologie:</b> virusuri, Chlamydia ornithosis, Chl. pneumoniae, Coxiella (Rickettsia) burneti, Mycoplasma pneumoniae                  | Pneumococ, streptococ, Klebsiella pneumoniae (b. Friedländer), H. influenzae etc.                                     |
| <b>Debut</b> treptat, fără frison, cu febră moderată, dar prelungită   | Debut brutal, cu frison solemn, febră în platou cu ciclu scurt  |
| Stare generală relativ bună  | Stare generală alterată, uneori cu șoc  |
| <b>Tuse, junghi, dispnee:</b> (reduse)   | Tuse, junghi puternic, dispnee accentuată   |
| Semne fizice pulmonare șterse  | Semne fizice de "bloc pneumonic"  |
| <b>Expectorație</b> săracă, cu floră microbiană redusă, necaracteristică   | Expectorație abundentă, ruginie, cu foarte numeroși germeni (pneumococ etc.)  |
| Leucopenie sau normal  | Leucocitoză marcată cu neutrofilie  |
| <b>Examen radiologic</b> pulmonar: opacități neomogene, de intensitate slabă, hilobazale ("în evantai", în "mătură", aspect "pieptănat") | Condensare pulmonară masivă, lobară sau segmentară, cu opacitate intensă, uneori triunghiulară, cu baza spre exterior |
| <b>Anatomopatologic:</b> infiltrație interstițială peribronhovasculară   | Proces de alveolită exsudativă  |
| Cercetări virusologice și serologice pozitive pentru virusuri, Chlamidia, Coxiella (Rickettsia) burneti, Mycoplasma pneumoniae           | Culturi bacteriologice din spută sau hemoculturi (bacteriemii) pozitive   |
| Febra și imaginea radiologică cedează lent la antibiotice (tetraciclină)   | Febra scade brusc la penicilină (în pneumonia pneumococică), variabil în alte etiologii                               |
| Uneori, pleurezie parapneumonică seroasă tranzitorie   | Uneori pleurezie metapneumonică purulentă   |

### TRATAMENT ETIOLOGIC DIFERENȚIAT.

#### **Pneumonia atipică infecțioasă (PAI)**

PAI este determinată fie de **virusuri**, fie de **Chlamidia psittaci** (ornitoza), de **Rickettsia (Coxiella) burneti** (febra Q) sau de **Mycoplasma pneumoniae** ("pneumonia atipică primară").

PAI se poate suprainfecta cu bacterii (de obicei sensibile la antibiotice uzuale) realizând **o pneumonie "mixtă"** (de obicei virală și bacteriană). **PAI virală** nu este influențată de antibioticele antibacteriene.

În schimb, PAI determinată de chlamidii, rickettsii, micoplasme, precum și pneumoniile "mixte" beneficiază de medicația antiinfecțioasă.

**Tetraciclină** sau **doxiciclina** (Vibramycin) sunt antibiotice **de elecție** în ornitoză și febra Q. Tetraciclină se administrează timp de 5 zile, în doze de 2 g/zi, la adult și 0,05 g/kilcorp/zi, la copilul mare (la copiii sub 10 ani este contraindicată), iar

doxiciclina se administrează zilnic, la adult, în doză unică de 100 mg (oral sau intravenos), timp de 5-7 zile.

**Eritromocină** propionil (30 mg/kilcorp/zi, la copil și 1,2 g/zi, la adult, divizată în 3 doze la fiecare 8 ore), timp de 5 zile, este antibiotic de elecție la copiii mici și sugari (la care tetracilinele sunt proscrișe), precum și în PAI cu M. pneumoniae și în PAI "mixte". În locul eritromicinei poate fi folosită altă macrolidă "nouă" (claritromicina, azitromicina etc.).

**Cotrimoxazolul** dă rezultate bune în doze de IV comprimate/zi, la adult, regresia opacității pulmonare realizându-se mai lent.

Atragem atenția asupra unei **erori frecvente în practică**, care duce la eșec terapeutic în PAI. Greșeala constă în prescrierea antibioticelor bactericide clasice, ca: penicilina G, oxacilina, ampicilina, gentamicina (sau alte betalactamine și aminoglicozide).

Aceste antibiotice **sunt inactice** pe Chlamydia, pe Coxiella burneti și pe Mycoplasma pneumoniae.

### **Pneumonia lobară sau segmentară pneumococică**

Pneumonia pneumococică răspunde rapid (defervescentă în 2-3 zile) la terapia cu penicilina G, în doze relativ mari (1.000.000 u., i.v., în bolus, la fiecare 8 ore, timp de 5 zile) Dacă după maximum 4 zile nu se observă o ameliorare, diagnosticul trebuie reconsiderat, existând 3 posibilități mai frecvente:

- **pneumonia s-a complicat cu pleurezie meta-pneumonică** de obicei purulentă;

- **pneumonia nu este pneumococică**, ci este determinată de alt germe, rezistent la penicilină;

- **pneumococul este rezistent la penicilina G** (rar în țara noastră, sub 3%).

În aceste situații radioscopia pulmonară și cercetările bacteriologice pot lămurii etiologia, impunând schimbarea conduitei terapeutice.

În cazul în care bolnavul este sensibilizat la penicilină (și la grupul penicilinei), aceasta va fi înlocuită fie cu eritromicină sau cu altă macrolidă nouă, fie cu lincomicină. În cazul pneumococului PG - rezistent, se recurge la Augmentin (amoxicilină + acid clavulanic), la cefazolină sau la altă cefalosporină (Zinacef).

### **Pneumoniile bacteriene primitive cu debut necaracteristic**

Când pneumoniile bacteriene nu îmbracă tabloul tipic de pneumonie francă lobară (atât clinic, cât și radiologic), se efectuează examene bacteriologice din spută (frotiuri și culturi repetate), hemocultură și examinări radiologice la 2-3 zile.

Terapia se începe, inițial, cu **ampicilină** sau **amoxicilină** (3g/zi), asociată în formele severe, cu gentamicină 160mg/zi la adult, sau, mai bine, cu monoterapie cu Augmentin sau cefuroximă. Variantele au în vedere cocci gram pozitivi, Haemophilus și Klebsiella.

Ulterior, schema terapeutică este reconsiderată, în funcție de evoluția clinică, radiologică și bacteriologică:

1. **Dacă terapia duce la defervescentă** (regresie radiologică) **se menține schema inițială**, foarte probabil fiind implicați germeni sensibili; durata antibioticoterapiei va fi de 5-7 zile după caz.

2. **Dacă terapia inițială nu a produs ameliorare**, în 3-4 zile **antibioticele trebuie schimbate**, în funcție de următoarele situații:

a) **Imaginile radiologice și examenele bacteriologice efectuate rămân în continuare neconcludente**. Diagnosticul trebuie reconsiderat, efectuându-se examene suplimentare, pentru a elimina în primul rând tuberculoza (examen repetat din spută pentru bacil Koch), boli sistemice pulmonare, neoplasmul bronșic (bronhoscopie), empiemul pleural în curs de constituire.

b) Dacă se presupune că **în etiologie ar putea fi implicați stafilococul penicilinerezistent sau BGN "de spital"** (aerobi sau anaerobi), se instituie terapie de "acoperire bacteriologică", vizând și aceste bacterii.

În acest sens, în cazurile grave, se recurge, la adult,

la asocierea oxacilină (4 g/zi) + gentamicină (160 mg/zi), + metronidazol (1,5 g/zi).

Când este posibil, asocierea de mai sus va fi înlocuită cu o cefalosporină (monoterapie) din generația a II-a sau a III-a de uz intravenos, (ceftriaxonă, ceftazidimă, cefuroximă etc.), sau alte variante, ca antibiotice de excepție (imipenem, ureidopeniciline, vancomicină, fluorochinolone, fie în monoterapie, fie în asociere cu aminoglicozide noi: netilmicină, amikacină).

Durata antibioticoterapiei va fi de minimum 7 zile (10-14 zile).

c) **Legioneloza** (boala "veteranilor") determinată de Legionella pneumophila are un aspect radiologic particular: infiltrat interstițial cu opacități mari, pufoase, în câmpurile pulmonare, asemănătoare cu metastazele. Clinic, evoluția este atipică, uneori severă; diagnosticul bacteriologic este greu de stabilit (medii speciale). Deseori pneumonia este intraspitalicească.

Antibioticul de elecție este eritromicina sau alt macrolid nou. În formele severe, se asociază fie rifampicină, fie cefuroximă. O alternativă recentă este ciprofloxacina sau altă fluorochinolona sistemică.

### **Bronhopneumonia la bătrâni**

La bătrâni, bronhopneumonia, se manifestă clinic "șters", cu debut insidios, cu stare subfebrilă, chiar afebrilitate, dar cu stare generală alterată, limbă uscată, azotemie crescută și tendința marcată la insuficiență miocardică și supurație pulmonară rapid instalată.

În etiologie pot fi implicate bacterii diverse, (stafilococ, pneumococ, Klebsiella pneumoniae). Nu rareori la același bolnav intervin 2 sau chiar 3 agenți patogeni.

Tratamentul se începe, inițial, cu asocierea penicilină G (sau ampicilină) + gentamicină. După 4-5 zile, dacă nu se obține o ameliorare, se recurge la asocierea "de acoperire" oxacilină + gentamicină + metronidazol, sau de preferat, monoterapie cu o cefalosporină II/III, pe cale i.v.

În cazurile cu evoluție ușoară, monoterapia cu eritromicină (1,5 - 3g/zi) sau cu cotrimoxazol (4 cp./zi) este suficientă.

Durata antibioticoterapiei, în toate situațiile, va fi de cel puțin 7 zile.

Clinicianul nu trebuie să uite postulatul clasic: "boala este la plămâni, dar pericolul vine de la inimă". De asemenea, nu trebuie neglijată nefrotoxicitatea aminoglicozidelor la vârstnici cu azotemie: pe cât posibil, la bătrâni se folosesc antibiotice fără prag toxic, din familia betalactaminelor (în special Augmentin sau cefalosporine).

### **Bronhopneumonii de suprainfecție "intraspitalicești"**

Suprainfecția bacteriană survine pe un fond patologic general și pulmonar încărcat; ea este favorizată atât de prăbușirea apărării organismului (leucemii, ciroze, diabet, intervenții chirurgicale șocante, tratamente cu imunosupresive și citostatice), cât și de condiții locale (obstrucție de căi respiratorii, atelectazie, infarctizări, stază, bronhoplegie, bronhoaspirație, suferință bronșică cronică).

Rezultă, de obicei, o bronhopneumonie severă, cu floră bacteriană variată, reprezentată atât de germeni endogeni, sensibili la antibioticele uzuale, cât și de germeni "de spital". De obicei, la bolnavii spitalizați pentru afecțiunile favorizante citate anterior, suprainfecția se instalează sub tratament cu antibiotice uzuale, prescrise în scop "profilactic"; odată cu distrugerea florei sensibile, apar în prim plan, prin selectare, mutante rezistente de stafilococ și de BGN aerobi și anaerobi, precum și infecții fungice.

Suprainfecțiile bacteriene pulmonare se tratează, la început, cu antibiotice din grupul de rezervă, făcându-se între timp toate eforturile pentru izolarea germeului patogen. Practic se recomandă următoarele:

- Pentru a preîntâmpina o suprainfecție bacteriană la un bolnav grav, din categoriile enunțate anterior, se folosește un singur antibiotic (nu asocieri!); ampicilină, sau cel mai bine, Augmentin sau o cefalosporină II/III (cefuroximă, cefoperazonă sau ceftazidimă etc.

- Când suprainfecția a apărut, cea mai avantajoasă asociere "de primă intenție" este oxacilină + gentamicină + metronidazol, sau cefalosporină II/III + aminoglicozid (gentamicină sau amikicină).

Traheostomizații fac, de obicei, infecții bronhopulmonare grave, iatrogene, mai ales cu stafilococ sau cu piocianic; pentru instituirea terapiei, izolarea germeului și antibiograma sunt obligatorii, recoltarea sputei făcându-se cu ușurință prin canula traheală.

În cazul stafilococului, se va opta pentru asocierea oxacilină (vancomicină) + gentamicină (amikacină) în doze mari, pe cale parenterală.

Bronhopneumoniile iatrogene cu piocianic și enterobacter se tratează cu: antibiotic din grupul ureidopenicilinelor (azlocilina, mezlocilina sau piperacilina) + cefalosporină de generația a III-a (ceftazidimă) + aminoglicozid semisintetic (amikacina sau netilmicina), administrate în doze mari, i.m și i.v.

#### **Bronhopneumonia din cursul BPCO**

Suprainfecțiile bacteriene survenite la scleroemfizematoși cu bronșită și cord pulmonar cronic (B.P.C.O.) sunt favorizate de o viroză respiratorie banală intercurrentă. Germenii implicați sunt de proveniență endogenă, făcând parte din flora oportunistă habituală, condiționat patogenă, a tractului respirator, fiind în general sensibili la antibioticele uzuale. Suprainfecția bacteriană antrenează decompensarea insuficienței respiratorii cronice și a insuficienței de cord drept.

Medicația antimicrobiană reprezintă măsura terapeutică majoră de aplicat cât mai precoce (chiar profilactic, în faza de viroză respiratorie premergătoare), în felul următor:

- În puseurile acute bronșitice, se începe un tratament "de atac": fie cotrimoxazol (4 comprimate/zi), fie ampicilină (1-2g/zi), fie tetraciclină (2g/zi), timp de 7 zile, după care urmează cura de "întreținere", continuată cu cotrimoxazol (2 compr./zi) sau, cel mai

bine, cu doxiciclină (Vibramicin) (0,1g/zi), pe o durată de 2-3-4 săptămâni.

- **Bronhopneumonia de suprainfecție**, survenită în bronhopneumopatia cronică obstructivă se tratează energic cu ampicilină + gentamicină sau cu Augmentin sau cu cefuroximă, timp de 7 zile, după care se continuă cura de întreținere indicată mai sus. Oxigenoterapia, bronhoaspirația, fluidificantele bronșice, diureticele și tonicardicele completează terapia.

#### **Pneumonia la "imunodeprimați"**

Deficitele imunitare pot fi congenitale sau dobândite (secundare). Circumstanțele deficitului imun dobândit sunt foarte variate: tratamente cu citostatice sau corticoterapie prelungită, iradiere, neutropenie medicamentoasă, splenectomie, neoplasme, hemopatii maligne, infecții cronice, boli cronice (diabet, ciroză hepatică, insuficiență renală.), etilism cronic, denutriție, sarcină, vârste extreme. Se adaugă infecția cu HIV și boala SIDA, în diferite stadii.

**1. Caracterele pneumoniilor la "imunodeprimați"** ("gaze compromise") sunt următoarele:

- Incidență crescută și gravitate mare;
- Evoluție "mascată" cu simptomatologie clinică frustră sau atipică, deseori cu absența febrei;
- Spectru etiologic particular: bacterii "de spital" (stafilococi penicilino G- și meticilino-rezistenți; BGN aerobi și anaerobi); infecții "oportuniste" în SIDA (cu Pneumocystis carinii, Candida albicans, Aspergillus, micobacterii tipice și atipice); virusuri herpetice, varicela, zona-zoster, citomegalie, adenovirusuri;

- Evoluție prelungită cu recăderi multiple;
- Rezistență la antibiotice și chimioterapice uzuale.

**2. Terapie antiinfecțioasă etiologică**, pe lângă caracteristicile enumerate mai sus, trebuie să țină seama de nefrotoxicitatea antibioticelor, în prezența insuficienței renale.

- Pneumonia stafilococică va fi tratată cu asocierea: oxacilină (sau cefazolină, sau rifampicină, sau eritromicină) + gentamicină (sau amikacină, sau netilmicină).

Dacă stafilococul este meticilinorezistent, asocierea de elecție va fi vancomicină (sau teicoplanină) +/- ciprofloxacina.

- Pneumonia cu BGN aerobi beneficiază de asocierea: cefalosporină III (ceftazidimă, cefsulodină, cefoperazonă) + aztreonam (sau Timentin) + gentamicină (sau amikacină/netilmicină).

În caz de Bacteroides fragilis: cefuroximă + metronidazol.

- Pneumonia cu P. carini, frecventă în SIDA (pneumocistoza) se tratează cu cotrimoxazol, oral sau parenteral.

- Pneumonia cu Candida albicans, beneficiază de fluconazol (Diflucan), oral sau intravenos, cu cure prelungite (netoxic).

- Pneumoniile cu herpes-virusuri se tratează cu Acyclovir (oral sau i.v), iar cele cu virus citomegalic cu Gancyclovir.

La imunodeprimați, dozele vor fi mari, calea de administrare va fi parenterală, iar durata terapiei de cel puțin 10 zile (2-3 săptămâni).

**BIBLIOGRAFIE**

1. ANGHESCU M. - *Ghid practic de antibioticoterapie*. Ed. Medicală, București, 1988.
2. CIARI, F. - *Chimiothérapie anti-infectieuse*. Med. Hyg. (Genève) 1993, 52, 81.
3. FINCH, R.G. și COLAB. - *Pneumonia. Diagnosis and Treatment in Hospital*. Ed. Synergy Medical Education, London, 1994.  
\*\*\* - 18<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy - June, July, 1993, Stockholm, Sweden.
4. SANFORD, P.J. - *Guid to Antimicrobial Therapy*. North Central Expressway, Dallas, USA, 1993.
5. SIMON, C., STILLE, W., WILKINSON, P.J. - *Antibiotic Therapy* (ed.II), Stuttgart - New York, 1993.

**REZUMAT**

După prezentarea clasificării etiologice a pneumoniilor, este indicată terapia cu antibiotice, inițial cea "de primă intenție", ulterior cea "țintită". Rând pe rând sunt înfățișate schemele de tratament la adult, în pneumonia atipică interstițială, în pneumonia tipică bacteriană, în stafilococia pleuro-pulmonară, în brohnopneumoniile din situații speciale, la bătrâni și la imunodeprimați.

**Cuvinte cheie:** pneumonii, clasificare și diagnostic, terapie cu antibiotice.