

ACTUALITĂȚI PRIVIND DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL ETIOTROP AL INFECȚIILOR NOZOCOMIALE PRODUSE DE BACTERIILE GRAM NEGATIVE

New aspects in diagnosis and treatment of hospital-acquired infections due to Gram-negative bacteria

Șef Lucr. Dr. Cristiana Cristea

*Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București*

REZUMAT

Creșterea rezistenței la agenții antimicrobieni a patogenilor responsabili de producerea infecțiilor nozocomiale este în strânsă legătură cu intensificarea morbidității și mortalității acestor infecții. Inițierea precoce a terapiei antiinfecțioase cu antibioticul corect, în doza și durata adecvată, reduce mortalitatea, durata și costul spitalizării. Sunt prezentate date recente din literatură privind epidemiologia, diagnosticul, tratamentul etiotrop și măsurile de prevenire a infecțiilor nozocomiale produse de bacteriile gram negative.

Cuvinte cheie: infecții nozocomiale, bacterii gram negative, rezistență la antibiotice

ABSTRACT

Resistance to antimicrobial agents is emerging in a wide variety of pathogens, particularly those that cause nosocomial infections. As a consequence of this increasing resistance, morbidity and mortality in nosocomial infections is also increasing. It is therefore critical to treat nosocomial infections appropriately by starting antimicrobial treatment early in the course of infection, using the correct agent, at the most appropriate dose, and for an adequate duration. Early appropriate antibiotic prescribing reduce mortality, length of intensive care unit and hospital stay and overall costs. Actual data from literature regarding epidemiology, diagnosis, treatment, preventive measures of nosocomial infections are presented.

Keywords: nosocomial infections, gram-negative bacteria, antibiotic drug resistance

INTRODUCERE

Ca urmare a folosirii extinse a investigațiilor invazive în scop diagnostic și terapeutic, infecțiile nozocomiale (IN) au devenit o reală amenințare pentru pacienții spitalizați. Infecțiile nozocomiale sunt infecții dobândite în cursul spitalizării sau îngrijirilor medicale acordate bolnavului și care la internarea sa în serviciul medical nu se afla în perioada de incubație a bolii sau la debutul acesteia. Datele din literatură semnalează o creștere constantă

a numărului de cazuri de IN atât în SUA, cât și în numeroase țări europene, asiatice. În 2002 în SUA 1,7 milioane de pacienți au fost diagnosticați cu IN (4,5 cazuri/100 internări), din care 99.000 au evoluat spre deces. Tratamentul acestor afecțiuni este foarte costisitor, iar în SUA sunt alocate anual între 5-10 miliarde de dolari pentru tratarea lor. Agenții etiologici cei mai frecvenți ai IN sunt cocci gram pozitivi (ex. *Staphylococcus aureus* meticilinorezistent – MRSA) și bacteriile gram negative (BGN). Infecțiile nozocomiale cauzate de BGN au anumite

Adresa de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Cristiana Cristea, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, B-ul Eroilor Sanitari nr. 8, București

particularități. BGN dispun de posibilități crescute de adaptare la presiunea antibioticelor, achiziționând gene care codifică mecanisme de rezistență la antibiotice.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE REFERITOARE LA INFECȚIILE NOZOCOMIALE PRODUSE DE BGN

Apariția acestor infecții este frecvent legată de procedurile chirurgicale și implantarea invazivă a dispozitivelor medicale. Cele mai frecvente IN sunt cele ale tractului urinar, în timp ce infecțiile căilor respiratorii inferioare și infecțiile cu diseminare hematogenă prezintă un risc letal crescut. În SUA, BGN sunt responsabile de 30% din toate IN, 47% din pneumoniile de ventilație și 45% din infecțiile urinare. În secțiile de terapie intensivă 70% din IN sunt cauzate de BGN. Cele mai frecvente BGN responsabile de producerea IN sunt cele din familia Enterobacteriaceae, dintre care numeroase tulpini sunt producătoare de β -lactamase cu spectru extins (ESBL) și carbapenemase. În ordinea frecvenței, urmează *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, cunoscute ca microorganisme multi-drog rezistente (MDR).

TIPURI DE INFECȚII NOZOCOMIALE

1. Pneumonia nozocomială este cea mai severă dintre IN, apare frecvent la pacienții ventilați mecanic, prezentând potențial letal crescut. Riscul apariției pneumoniei în primele 48 h de ventilație este de 10-20%. La această categorie de pacienți crește durata spitalizării, mortalitatea și costul tratamentului. BGN responsabile sunt *Pseudomonas aeruginosa*, *A. baumannii* și cele din familia Enterobacteriaceae. În ultimii 10 ani rezistența acestor germeni la antibiotice, în special la carbapeneme (imipenem sau meropenem) a crescut, ridicând serioase probleme terapeutice. Studiul din 2009 relevă că 26% din tulpinile de *P. aeruginosa* și 36% din cele de *A. baumannii* izolate de la pacienții cu pneumonie de ventilație au fost rezistente la carbapeneme.

O entitate clinică nouă de care trebuie ținut seama este pneumonia asociată instituțiilor de asistență (PAI). Este o infecție pulmonară ce apare în comunitate, la pacienții care au avut contact direct sau indirect cu o instituție de îngrijiri și sunt apoi spitalizați pentru pneumonie. Aplicarea unei antibioterapii de primă intenție neadecvate la acești pa-

cienti cu morbidități asociate poate duce la existus. La pacienții cu factori de risc trebuie avut în vedere o antibioterapie cu spectru larg, care să fie activă în special pe *P.aeruginosa*, alți BGN-MDR și MRSA. Pentru a evita folosirea excesivă a tratamentului cu spectru larg, trebuie apreciați corect factorii de risc pentru bacteriile rezistente la antibiotice. Spitalizările recente, expunerea la antibiotice, instituționalizarea în cămine de îngrijiri sunt cei mai importanți factori de risc. Pentru optimizarea antibioterapiei, medicul trebuie să țină cont de criteriile de diagnostic și de ghidul terapeutic al pneumoniilor nozocomiale (Tabelul 1). Diagnosticul pneumoniei asociate ventilației se bazează pe criteriile clinicoradiologice și bacteriologice (examenul microscopic și culturi). Prelevatele bacteriologice recoltate din tractul respirator inferior sunt aspiratul endotraheal, lavajul bronhoalveolar, broșajul protejat. Recoltarea probelor se va efectua înainte de începerea tratamentului cu antibiotice. Diferențierea dintre colonizare și infecție se apreciază prin culturi cantitative (numărarea unităților formatoare de colonii-UFC pe mililitru). În lavajul bronhoalveolar valori sub pragul de 10^4 UFC/ml semnifică colonizare. Rezultatul trebuie interpretat în corelare cu statusul clinic al pacientului ventilat și markerii biologici: procalcitonina, proteina C-reativă, receptorul activator solubil de pe celulele mioeloidice (sTREM-1). Cu ajutorul culturilor cantitative se face diferența între colonizare și infecția certă și se evită astfel abuzul terapiei cu antibiotice. După stabilirea diagnosticului de pneumonie, se începe o antibioterapie empirică care va ține cont de ecologia microbiologică din instituția respectivă și de durata spitalizării pacientului înainte de apariția pneumoniei. În cazul unei spitalizări de peste 5 zile, riscul pneumoniei cu germeni rezistenți este mai mare, necesitând un tratament empiric cu spectru larg. Instituirea precoce a antibioterapiei adecvate îmbunătățește prognosticul. În următoarele 48-72 de ore trebuie reevaluat diagnosticul și tratamentul. În majoritatea cazurilor, pe baza rezultatelor culturilor bacteriologice schema terapeutică inițială de largă acoperire va fi redusă la un regim țintit. Durata terapiei anti-infecțioase la pacienții neventilați cu pneumonie este scurtă, de 8 zile. La pacienții infectați cu BGN nefermentativi (ex. *P.aeruginosa*), cura va fi de 15 zile pentru a evita recăderile ce pot apărea după curele scurte. În Tabelul 2 sunt prezentate măsurile ce trebuie respectate pentru prevenirea pneumoniei de ventilație, a infecțiilor de cateter venos central și infecțiilor urinare asociate sondării.

TABELUL 1. Criteriile de diagnostic și tratament în pneumoniile de ventilație

Criterii de diagnostic	
1. Radiografia pulmonară:	<ul style="list-style-type: none"> • infiltrat pulmonar nou sau în evoluție plus; • două din următoarele trei semne: febră > 38°C, leucocitoză, secreții respiratorii pulmonare
2. Cultură pozitivă din secrețiile respiratorii	<ul style="list-style-type: none"> • Culturile cantitative să arate o densitate de cel puțin: <ul style="list-style-type: none"> – 10⁶ CFU/ml din aspiratul endotraheal – 10⁴ CFU/ml din lavajul bronhoalveolar – 10³ CFU/ml din broșajul protejat bronhoalveolar
3. Pentru culturile semicantitative:	trebuie să fie cel puțin o creștere bacteriană moderată
Etapele esențiale în conduita tratamentului	
1. Corectitudinea diagnosticului	
2. Tratamentul empiric cu acoperire corectă se bazează pe:	datele de sensibilitate antimicrobiană locală, durata spitalizării înainte de apariția pneumoniei.
3. Reevaluarea pacientului și a rezultatelor culturilor la 2 și 3 zile,	modificarea antibioterapiei conform antibiogramii bacteriei izolate.
4. Inițierea unei cure scurte (8 zile) pentru bacteriile obișnuite;	pentru bacteriile gram-negative nefermentative (ex. <i>P.aeruginosa</i>) cura va fi de 15 zile.
5. Se va elabora un regulament de prevenire a pneumoniei de ventilație.	

INFECȚIILE FLUXULUI SANGUIN (IFS)

Apariția infecțiilor fluxului sanguin (sepsis, bacteriemii) sunt în legătură cu infecția unui cateter venos central sau însoțesc o infecție cu BGN cu localizare în plămân, tractul genitourinar sau abdomen. 30% din IFS nozocomiale din secțiile de terapie intensivă din SUA sunt cauzate de BGN. Cele

mai frecvente BGN responsabile de IFS sunt speciile de klebsiella, *Escherichia coli*, speciile de enterobacter și *Paeruginosa*. Problema terapiei unor asemenea infecții o reprezintă rezistența acestor germeni la cefalosporinele cu spectru extins și carbapeneme. În SUA, 27% din tulpinile de *Klebsiella pneumoniae* izolate din hemoculturi sunt rezistente la cefalosporinele de generația a III-a și 10,8% sunt rezistente la carbapeneme. Aceleași rate înalte au fost semnalate și în unele țări europene. Cea mai serioasă decizie terapeutică este legată de răspândirea Enterobacteriaceaelor producătoare de carbapenem-ase. β -lactamasa responsabilă de acest fenotip, cunoscută sub numele *K.pneumoniae* carbapenemasa, sau KPC, conferă reducerea sensibilității la toate cefalosporinele (inclusiv cefepime), monobactami (aztreonam) și carbapeneme. În SUA, America de Sud, Israel, China au fost identificate Enterobacteriaceae – producătoare de carbapenemase. Relația genetică dintre tulpinile responsabile de focarele epidemice izbucnite într-o anumită țară sau în mai multe atrage atenția asupra importanței controlului strict al infecțiilor, pentru prevenirea declanșării diseminării acestor tulpini. Aceste β -lactamase sunt codificate pe elemente genetice mobile, plasmide și transposomi, ceea ce explică răspândirea lor printre genurile gram-negative. În plus, acestea pot coexista cu alte gene ale rezistenței cum ar fi cea mai răspândită dintre ESBL (gena *bla*_{CTX-M-15}), cu determinanții rezistenței la aminoglicozide și cu genele rezistenței (mediate plasmidic) la quinolone (*qnrA* și *qnrB*). Asemenea bacteriilor gram-negative nefermentative, au fost raportate și tulpini de

TABELUL 2. Măsurile de prevenire ale infecțiilor intraspitalicești

Pneumonia de ventilație (PV)	Infecția fluxului sanguin după infecția cateterului venos central	Infecțiile urinare asociate cateterului vezicourinar
<ol style="list-style-type: none"> 1. Respectarea igienei mâinilor 2. Educarea personalului care îngrijește pacienții ventilați privind epidemiologia PV, factorii de risc, evoluția acesteia 3. Dezinfecția, sterilizarea, păstrarea echipamentului respirator conform standardelor 4. Folosirea antisepticelor orale 5. Poziția semiculcat a pacientului 6. Ventilație non-invazivă la pacienții selectați 7. Supravegherea activă a PV 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Instruirea personalului asupra prevenirii infecției înainte de implantarea cateterului 2. Spălarea mâinilor înainte de inserție sau în timpul manipulării 3. Evitarea venei femurale la adulți 4. Folosirea echipamentului de montare a cateterului și precauții maxime de aseptie în timpul inserției cateterului 5. Folosirea unui antiseptic pe bază de clorhexidine pentru piele 6. După inserție, dezinfecția butucului, legăturilor fără ace 7. Pentru cateterele netunelizate la adulți, se schimbă pansamentul transparent și se face toaleta cu antiseptic cu clorhexidină la fiecare 5-7 zile, zilnic dacă este umed și la 2 zile pentru tifon 8. Folosirea de unguente cu antibiotic la locul de inserție al cateterului de hemodializă 9. Supravegherea infecțiilor sanguine 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inserția cateterului doar când este necesară și rămâne doar cât este nevoie 2. De luat în considerare cateterele tip condom 3. Păstrarea unui sistem de drenare închis, steril 4. Păstrarea fluxului urinar neobstruat 5. Golirea regulată a pungii, folosirea unui colector separat pentru fiecare pacient, cepul pungii să nu atingă containerul colector 6. Nu se cercetează bacteriuria asimptomatică la pacienții cateterizați 7. Nu se folosesc antibiotice sistemice în scop profilactic

TABELUL 3. Terapia empirică pentru infecțiile nozocomiale produse de BGN

Infecția nozocomială	Terapia recomandată, doze
Pneumonia nozocomială (PV, PAI) 1. Spitalizare < 5 zile înainte de apariția pneumoniei	UNUL din următoarele regimuri: - ceftriaxonă 1 g i.v./24 h - ampicilină-sulbactam 3 g i.v. la 6 h - levofloxacin 750 mg p.o. sau i.v./24h - moxifloxacin 400 mg p.o. sau i.v./24h - ertapenem 1 g i.v./24h
2. Spitalizare ≥ 5 zile înainte de apariția pneumoniei sau diagnosticul de PAI	UNUL din următoarele β-lactamine antipseudomonas: - cefepime 2 g i.v. la 12h - ceftazidim 2 g i.v. la 8 h - piperacilin-tazobactam 4,5 g i.v. la 6-8 h - ticarcilin-clavulanat 3,1 g i.v. la 6 h - meropenem 1-2 g la 8 h - imipenem 500 mg i.v. la 6 h - aztreonam (în caz de alergie la β-lactamine) 1 g i.v. la 8 h PLUS unul din: - ciprofloxacin 400 mg p.e.v. la 12 h - levofloxacin 750 mg i.v./24 h - gentamicin/tobramicin 5-7 mg/kg i.v./24 h - amikacin 15-20 mg/kg iv/24h
Infecțiile fluxului sanguin/bacteriemiile	Similar cu regimul pentru pneumonia nozocomială
Infecțiile urinare de cateter	UNUL din următoarele regimuri: - cefepime 1 g i.v. la 12 h - ceftazidim 1 g i.v. la 8 h - piperacilin-tazobactam 3,75 g i.v. la 8 h - meropenem 500 mg i.v. la 8 h - imipenem 500 mg i.v. la 8 h - aztreonam 500 mg i.v. la 8 h (inalergie la β-lactamine) - ciprofloxacin 400 mg p.e.v. la 12 h - gentamicin 5-7 mg/kg i.v./24 h

K. pneumoniae rezistente la toate antibioticele uzuale, inclusiv polimixine. Deoarece în etiologia infecțiilor fluxului sanguin asociate cateterelor venoase central, BGN ocupă locul 2 după bacteriile gram pozitive, antibioterapia empirică de acoperire trebuie să țină cont de BGN la pacienții imunosupresați, la cei din serviciile ATI, la cei cu cateter la v. femurală, la pacienții cu diferite focare infecțioase (plămân, tractul urogenital, abdomen) produse de BGN și la pacienții cu alți factori de risc pentru infecții cu germeni rezistenți. Pacienții internați cu suspiciunea IFS care au factori de risc asociați îngrijirii instituționalizate vor fi tratați inițial cu antibiotice empirice cu spectru larg, până la obținerea hemoculturilor. Respectarea măsurilor de îngrijire a cateterului vascular central este esențială pentru prevenirea infecțiilor fluxului sanguin. Alte măsuri profilactice sunt folosirea de catetere impregnate cu antiseptic, antibiotic sau ambele, sau folosirea pansamentelor impregnate cu chlorhexidină.

INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

BGN sunt pe primul loc în etiologia infecțiilor urinare nozocomiale, fiind asociate aproape în

totalitate cateterizării uretrale. Riscul bacteriuriei crește din a doua zi de cateterizare cu 5-10% pe zi. Majoritatea cazurilor de bacteriurie sunt asimptomatice, iar scoaterea cateterului este un remediu mai bun decât antibioterapia. Bacteriuriile asimptomatice trebuie tratate la pacienții ce vor fi supuși unei intervenții în sfera urologică, în cazul implantului de proteză și la gazdele imunodeprimate. Infecțiile urinare asociate cateterului urinar se pot complica cu bacteriemii, dar acestea sunt rare. Bacteriile responsabile de infecțiile urinare sunt *E. coli*, *P.aeruginosa*, specii de klebsiella, specii de enterobacter și *A.baumannii*. Tulpinile uropatogene de *E.coli* infectează tractul urinar cu ajutorul mai multor mecanisme: adesine, fimbrii, biofilm. Apariția rezistenței la quinolone și cefalosporinele cu spectru extins constituie o problemă, deoarece acești agenți antimicrobieni constituie terapia de primă linie. Dintre β-lactamasele cu spectru larg, tipul-SHV și tipul-TEM circulă frecvent printre bacteriile dobândite în mediul intraspitalicesc. Tipul CTX-M-15 este cea mai răspândită dintre β-lactamse și este frecvent asociată cu clona uropatogenă de *E. coli*, cunoscută drept secvența tipului 131. Deseori plasmidele purtătoare ale genelor ESBL pot transmite și determinanții rezistenței

pentru fluoroquinolone. Pentru reducerea morbidității prin infecțiile urinare intraspitalicești și prevenirea diseminării BGN rezistente la antibiotice, trebuie respectate și aplicate măsurile ghidului de profilaxie a infecțiilor intraspitalicești (Tabelul 2).

POSSIBILITĂȚI TERAPEUTICE

Pentru inițierea tratamentului empiric antiinfecțios este importantă cunoașterea susceptibilității locale, dar nu trebuie supraestimată. În Tabelele 3 și 4 sunt prezentate recomandările terapiei empirice a infecțiilor intraspitalicești și cele ale terapiei definitive pentru infecțiile produse de BGN rezistente la antibiotice. Pentru germeii rezistenți la carbapeneme (*P.aeruginosa*, *A.baumannii* și Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemase) o alternativă terapeutică este Colistinul. Agenții noi activi pe bacteriile negative sunt tigecyclina (din familia glycylcycline) de uz parenteral și doripenem, o carbapenemă cu acțiune asemănătoare meropenemului. Tigecyclina are spectru larg de activitate, fiind indicată în tratamentul infecțiilor complicate ale pielii, țesuturilor moi și infecțiilor intraabdominale. In vitro tigecyclina este activă pe Enterobacteriaceae producătoare de ESBL și carbapenemase, pe specii de acinetobacter și *Stenotrophomonas maltophilia*. (*P.aeruginosa* și specii de proteus sunt intrinsec rezistente la acest agent antimicrobian). Actualmente, experiența clinică în tratarea acestor bacterii MDR este încă limitată. Întrucât concentrațiile urinare de tigecyclină sunt mici, nu este indicată în tratarea infecțiilor urinare, iar în pneumoniile de ventilație beneficiile sunt inferioare celor obținute cu imipenem-cilastatin. Deoarece la dozele standard (100 mg doza de încărcare, apoi 50 mg la 12 h) vârfurile serice ating niveluri joase (0,63 μg/ml), indicațiile tigecyclinei în tratamentul infecțiilor fluxului sanguin cu bacterii al căror CMI este ≥1 μg/ml sunt limitate.

Tratamentul infecțiilor cu BGN ridică în continuare controverse între monoterapie sau terapie combinată. Pentru tratamentul empiric, terapia combinată este preferată monoterapiei (cu un agent activ in vitro asupra bacteriei suspectate). Antibioticele selectate pentru combinație trebuie alese conform datelor locale privind sensibilitatea germeilor, deoarece beneficiile pot fi scăzute în prezența unei rezistențe înalte încrucișate (ex. fluoroquinolone și cefalosporine generația III). Când sensibilitatea agentului infecțios izolat este cunos-

cută, se alege monoterapia. Excepții sunt monoterapia cu aminoglicozide în infecțiile cu *P.aeruginosa* și pacienții cu fibroză chistică. În concluzie, pentru infecțiile nozocomiale severe cu BGN, tratamentul empiric de inițiere va fi o terapie combinată, urmată de deescaladare cu monoterapie, odată ce se cunoaște sensibilitatea agentului microbial. Infecțiile severe cu pseudomonas sensibil la β-lactamine vor fi tratate în monoterapie cu β-lactamul activ. Unele strategii actuale privind tratamentul infecțiilor cu germeni MDR recomandă perfuzii prelungite (3-4 ore) sau continue de β-lactamine (cefepime, piperacilin-tazobactam, carbapeneme), pentru a crește efectul bactericid. Aceste perfuzii prelungite sunt recomandate cu precădere bacteriilor cu concentrații minime inhibitorii crescute (8-16 μg/ml). În plus, pentru pneumoniile de ventilație se recomandă antibiotice sub formă de aerosoli. Antibiotice precum tobramicina, amikacina și colistimethate de sodiu, administrate sub formă nebulizată, vor avea efecte toxice sistemice mai reduse, și pătrund mai bine la locul infecției. În pneumoniile refractare severe sau produse de bacterii MDR, antibioticele administrate sub formă de aerosoli reprezintă o medicație adjuvantă la terapia sistemică.

TABELUL 4. Terapia infecțiilor nozocomiale severe produse de BGN rezistenți la antibiotice

Patogenul rezistent	Terapia recomandată
Entereobacteriaceae producătoare de ESBL	Meropenem 1-2 i.v. la 8h, sau Imipenem 500 mg i.v. la 6h
Entereobacteriaceae producătoare de carbapenemase	Colistin 2,5-5 mg de colistinbază/kg/zi în 2-4 doze, sau Tigecycline 100 mg i.v. doza de încărcare apoi 50 mg i.v. la 12h
<i>P.aeruginosa</i> și <i>A.baumannii</i> rezistente la carbapenemase	Pentru <i>P.aeruginosa</i> : colistin ca pentru Entereobacteriaceae producătoare de carbapenemase Pentru <i>A.baumannii</i> : colistin ca pentru Entereobacteriaceae producătoare de carbapenemase, sau - ampicilin-sulbactam, până la 6 g sulbactam i.v./zi, sau - tigecycline 100 mg i.v. doză de încărcare, apoi 50 mg i.v. la 12h (nu în infecțiile sanguine) Combinații terapeutice: rifampin, minocycline sau doxycycline sau azithromycin Pentru pneumonii: colistimethate sodium nebulizat, 1-3 milioane UI/zi în doze divizate, sau aminoglicozide nebulizate

BIBLIOGRAFIE

1. **Klevens R.M., Edwards J.R., Richards C.L. Jr, et al.** Estimating health care-associated infections and deaths in U.S. hospitals, 2002. *Public Health Rep.* 2007; 122:160–166. [PubMed: 17357358]
2. **Chopra I., Schofield C., Everett M., et al.** Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8:133-139.
3. **Yokoe D.S., Mermel L.A., Anderson D.J., et al.** A compendium of strategies to prevent healthcare associated infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29 Suppl 1:S12–S21. [PubMed: 18840084]
4. **Carratalà J., Mykietiuk A., Fernández-Sabé N., et al.** Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy, and clinical outcomes. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1393–1399. [PubMed: 17620533]
5. **Anton Y., Peleg, M.B., B.S., M.P.H., Hooper D.C.** Hospital-Acquired Infections Due to Gram-Negative Bacteria *N Engl J Med.* 2010 May 13; 362(19): 1804-1813. doi:10.1056/NEJMra0904124.