

Articolo di revisione / Review article

Polmoniti associate alla ventilazione meccanica: epidemiologia, diagnosi e trattamento

Ventilator-associated pneumonia: epidemiology, diagnosis and treatment

Margherita Cavagnino¹, Francesco Daverio¹, Cinzia Lycia Villa¹, Giada Bettini¹, Alessandro Amatu², Nello De Vita³, Francesco Mojoli^{1,2}, Silvia Mongodi²

¹ Dipartimento di Scienze Clinico-Chirurgiche, Diagnostiche e Pediatriche, Università di Pavia; ² Anestesia e Rianimazione 1, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; ³ Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara

Riassunto

La polmonite associata al ventilatore (VAP) è definita come una polmonite sviluppata in pazienti sottoposti a ventilazione meccanica per almeno 48 ore. Sappiamo che la VAP è un'importante complicanza della ventilazione meccanica associata a esiti avversi e costi di assistenza più elevati. La mortalità attribuibile stimata di VAP è di circa il 10%, con una maggiore incidenza nei pazienti di sesso maschile, con ARDS, BPCO, lesioni cerebrali, supporto ECMO. L'identificazione dei fattori associati allo sviluppo e alla prevenzione della VAP è essenziale per medici e pazienti. Il punteggio clinico di infezione polmonare (CPIS) è uno strumento frequentemente utilizzato nella diagnosi di VAP, ma poco accurato. Il CPIS tiene conto della conta leucocitaria, della temperatura corporea, della quantità di secrezione tracheale, dell'infiltrato polmonare visibile in radiografia, del rapporto PaO₂/FiO₂. Un punteggio di 6 o più suggerisce la presenza di VAP. La conferma microbiologica dell'infezione è data da un esame microbiologico quantitativo distale, fondamentale per isolare l'agente patogeno e conoscerne le caratteristiche. Occorrono tuttavia 24/48 ore per ottenere un risultato preliminare/definitivo. Mentre la radiografia del torace ha una scarsa precisione diagnostica, l'ecografia polmonare è utile per la diagnosi precoce dell'infezione al letto del paziente e per monitorare l'efficacia della terapia antibiotica. Il trattamento deve essere selezionato tenendo conto del livello di rischio di multi-resistenze e del rischio di mortalità. Gli antibiotici devono essere descalati non appena è disponibile l'antibiogramma o sospesi se le colture risultano negative.

Parole chiave: polmoniti associate a ventilazione meccanica; monitoraggio polmonare, ecografia polmonare, ventilazione meccanica, lavaggio broncoalveolare, sovrainfezioni polmonari

Summary

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is defined as a pneumonia developed in patients having been mechanically ventilated for at least 48 hours. We know that VAP is an important complication of mechanical ventilation that is associated with adverse outcomes and higher costs. The estimated attributable mortality of VAP is around 10%, with higher incidence in COPD, ECMO, male gender, ARDS, brain-injured patients. Identification of factors associated with the development and prevention of VAP is essential to clinicians and patients. The Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) is a useful, although poorly accurate, tool used in the diagnosis of VAP. CPIS takes into account WBC count, body temperature, tracheal secretion amount, pulmonary infiltration, PaO₂/FiO₂ ratio. A score of 6 or more suggests VAP. Microbiological confirmation is provided by a quantitative microbiological examination; it is essential for isolating the pathogen and its characteristics. However, it requires 24/48 hours to obtain preliminary/definitive results. While chest X-ray has poor diagnostic accuracy for VAP diagnosis, lung ultrasound is useful for early bedside diagnosis and to monitor the effectiveness

Ricevuto il 1-6-2021
Accettato il 4-6-2021

Corrispondenza

Silvia Mongodi
Anestesia e Rianimazione 1, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo
viale Golgi, 27100 Pavia
E-mail: silvia.mongodi@libero.it

Conflitto di interessi

S.M. ha ricevuto compensi per attività didattica/congressuale da GE Healthcare, al di fuori del presente lavoro. F.M. ha ricevuto compensi per attività didattica/congressuale da GE Healthcare, Hamilton Medical, SEDA SpA, al di fuori del presente lavoro. È attivo un accordo di ricerca tra l'Università di Pavia e Hamilton Medical, al di fuori del presente lavoro. Gli altri autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse.

Come citare questo articolo: Cavagnino M, Daverio F, Villa CL, et al. Polmoniti associate alla ventilazione meccanica: epidemiologia, diagnosi e trattamento. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2021;36:71-79. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-A064>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

of antibiotic therapy. Treatment should be selected considering the risk level of multidrug resistance and mortality risk. Antibiotics should be narrowed as soon as antibiotic susceptibility results are available and clinicians should consider stopping antibiotics if cultures are negative.

Key words: ventilator associated pneumonia, lung monitoring, lung ultrasound, mechanical ventilation, bronchoalveolar lavage, lung over infection

Introduzione

Tra le infezioni nosocomiali rilevate nelle Unità di Terapia Intensiva, le più frequenti e temute sono le polmoniti associate a ventilazione meccanica (VAP, *Ventilator Associated Pneumoniae*), responsabili di elevata mortalità, morbilità, tempi prolungati di svezzamento dalla ventilazione meccanica ed ampio utilizzo di terapia antibiotica.

Si definisce VAP l'infezione del parenchima polmonare in pazienti ventilati meccanicamente per un tempo non inferiore a 48 ore; la conferma diagnostica nella comune pratica clinica si ottiene con l'isolamento del patogeno in un campione raccolto nelle vie aeree distali tramite lavaggio broncoalveolare^{1,2}.

Tuttavia, il risultato colturale non è noto prima di 24-28 ore per cui è necessario fare affidamento su parametri clinici, biochimici e di *imaging* per poter iniziare una terapia antibiotica precoce o, al contrario, evitarne una somministrazione impropria, fenomeni entrambi associati ad un incremento del rischio di mortalità³.

Epidemiologia

Le polmoniti associate a ventilazione meccanica sono un'entità nosologica appartenente alla categoria delle polmoniti nosocomiali (HCAP, *Healthcare Associated Pneumoniae*) la cui incidenza è pari a circa il 25% delle infezioni nosocomiali nei reparti di terapia intensiva. Secondo le linee guida della American Thoracic Society le VAP si verificano nel 9-27% dei pazienti intubati, incidenza che aumenta con il prolungarsi del tempo di ventilazione meccanica; tuttavia, circa la metà delle VAP si manifesta nei primi 4 giorni di ventilazione (*early-onset VAP*).

In letteratura si osserva che l'incidenza di VAP nei pazienti critici è molto variabile (5-40%), così come gli episodi registrati (da 1 a 18 per 1.000 giorni di ventilazione meccanica)⁴⁻⁷. Uno studio randomizzato multicentrico condotto negli Stati Uniti dal 2005 al 2013, ha preso in esame circa 1.800 pazienti ricoverati in rianimazione con diagnosi principale di infarto del miocardio, shock cardiogeno, polmonite e pazienti sottoposti a procedure di chirurgia maggiore: l'incidenza di VAP si attestava intorno al 10% annuo per tutto il periodo considerato. Queste ampie differenze possono essere spiegate dai diversi metodi di definizione e diagnosi delle VAP ma anche dal tipo di pazienti presi in esame⁸.

Come principali fattori di rischio di VAP sono stati individuati: il trauma, a causa di una maggiore frequenza

di aspirazione di contenuto gastrico associato al danno cerebrale e di contusioni del parenchima polmonare, la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) a causa dei periodi di ventilazione meccanica più prolungati rispetto ad altri pazienti, le sindromi da distress respiratorio acuto (ARDS)^{7,9,10}; il rischio di sviluppare una VAP è anche strettamente connesso alle comorbidità del paziente ed alle condizioni cliniche su cui si instaura la sovrainfezione¹¹.

La mortalità nei pazienti con VAP è variabile tra il 30% ed il 70%, variabilità determinata da numerosi fattori quali le sottostanti condizioni cliniche, il tipo di microrganismo responsabile dell'infezione e le tempistiche dell'inizio del trattamento con antibiotici⁴. Il calcolo del tasso di mortalità attribuibile alla VAP è spesso inficiato da bias di selezione, poiché la popolazione presa in oggetto è molto eterogenea¹². Sono state condotte diverse analisi multivariate e metanalisi che evidenziavano un tasso di mortalità attribuibile variabile dall'1% al 13%¹³⁻¹⁵; come già illustrato in precedenza, il rischio di sviluppare una VAP non è costante nei pazienti ventilati meccanicamente, quindi il rischio di bias nel calcolo del tasso di mortalità attribuibile è alto perché in terapia intensiva la mortalità assoluta è strettamente collegata alle condizioni sottostanti dei pazienti ricoverati e alla loro severità.

Microbiologia

Esiste un'ampia varietà di microrganismi responsabili di VAP e diverse sono le condizioni che predispongono l'infezione di una determinata specie: la durata della degenza ospedaliera, della degenza in Terapia Intensiva, la durata di ventilazione meccanica, un precedente trattamento con antibiotici e la presenza locale di focolai epidemici di determinati patogeni multiresistenti (MDR, *Multi Drug Resistant* o XDR, *Extensively Drug Resistant*).

I principali agenti eziologici di VAP sono i batteri Gram negativi. Uno studio multicentrico retrospettivo condotto in Cina ha analizzato gli agenti eziologici di 194 VAP dal 2013 al 2017 individuando come principali Gram negativi *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* e tra i Gram positivi *Staphylococcus aureus*¹⁶.

Lo spettro di sensibilità agli antibiotici dipende generalmente dalla durata di ospedalizzazione: nelle *early-onset VAP*, i microrganismi responsabili sono parte della normale flora batterica dell'orofaringe; se invece la VAP

si verifica successivamente (*late-onset VAP*) è più probabile che sia provocata da batteri che presentano un certo grado di antibiotico-resistenza, a maggior ragione se sono stati somministrati antibiotici nei 90 giorni precedenti^{17,18}. Le resistenze agli antibiotici più osservate nel campo delle polmoniti associate a ventilazione meccanica si realizzano nei confronti dei farmaci beta-lattamici e carbapenemi, osservate in microrganismi che esprimono la beta-lattamasi ad ampio spettro (ESBL, *extended-spectrum beta-lactamase* – nello specifico *Enterobacteriaceae*) oppure che sono produttori di carbapenemasi (*Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*)¹⁹⁻²¹.

Anche i miceti possono essere rilevati in campioni prelevati nelle vie respiratorie, ma raramente sono causa diretta di VAP²². La colonizzazione da parte di *Candida spp.* potrebbe essere un fattore predisponente una VAP batterica, in particolare se il microrganismo è *Pseudomonas aeruginosa*; tuttavia, uno studio prospettico su più di 200 pazienti non ha evidenziato una vera e propria associazione tra colonizzazione da parte di miceti e VAP batterica²³⁻²⁵.

Agenti eziologici virali inoltre possono essere annoverati tra i responsabili di VAP, in particolare il virus influenzale, il virus respiratorio sinciziale e la famiglia degli *Herpesviridae* – e.g. *Cytomegalovirus*; questi ultimi possono riattivarsi in pazienti immunocompromessi ventilati meccanicamente.

Diagnosi

La diagnosi di VAP è ancora un argomento controverso; non esiste infatti un *gold standard* diagnostico, in particolare per quanto riguarda il ruolo che giocano le colture quantitative e i campioni broncoscopici. Tradizionalmente la diagnosi di VAP si basa sulla presenza in contemporanea di sospetto clinico, presenza alla radiografia del torace di un infiltrato polmonare nuovo o in progressione e colture microbiologiche positive di campioni prelevati al livello delle basse vie aeree²⁶.

Diagnosi clinica

Esistono molti criteri clinici per sospettare una VAP, per cui sono stati proposti diversi *score* per sistematizzarli. Il più conosciuto è il CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*) sviluppato da Pugin et al.² in cui viene valutata la temperatura corporea, il numero di leucociti nel sangue, l'aspetto delle secrezioni tracheali, l'ossigenazione tramite il rapporto tra pressione parziale arteriosa di ossigeno e la frazione inspirata di ossigeno ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), la presenza di infiltrati radiografici nuovi o modificati, eventualmente associato alla presenza di patogeni alla colorazione Gram dell'aspirato tracheale (Tab. I). I pa-

zienti che raggiungono uno *score* > 6 sono quelli che hanno più probabilità di avere una VAP. Tuttavia le linee guida più recenti non raccomandano l'utilizzo di questo *score*²⁶, poiché caratterizzato da bassa specificità e sensibilità, anche quando potenziato dall'esame diretto con colorazione Gram dell'aspirato tracheale^{27,28}. Le linee guida suggeriscono di sospettare una VAP nei pazienti con almeno due dei seguenti criteri clinici di infezione: febbre di nuova insorgenza, secrezioni endotracheali purulente, leucocitosi o leucopenia, aumento della ventilazione/minuto, riduzione dell'ossigenazione e/o aumentata necessità di vasopressori per mantenere una pressione arteriosa media adeguata. Questi segni non sono in ogni caso specifici solo di VAP e spesso sono osservati in molte condizioni che possono inizialmente mimarla (edema polmonare, malattia tromboembolica, contusione polmonare, altra causa di infezione, etc.)²⁶. Per la diagnosi di VAP sono stati proposti anche biomarcatori quali la proteina C reattiva, la procalcitonina o recettori solubili espressi sulle cellule mieloidi, ma il loro utilizzo diagnostico ad oggi non è raccomandato a causa della loro bassa accuratezza. Vista quindi la poca chiarezza diagnostica dei dati prettamente clinici, la VAP dovrebbe essere presa in considerazione ogni volta che vi siano nuovi segni di deterioramento respiratorio potenzialmente attribuibili ad un'infezione, con o senza la presenza di infiltrati polmonari nuovi o progressivi²⁶.

Diagnosi microbiologica

Una volta posto il sospetto clinico di VAP, la diagnosi si avvale della ricerca di campioni microbiologici, come anche indicato nell'algoritmo del *National Healthcare Safety Network* sulla sorveglianza dei VAE (*Ventilator Associated Events*)²⁹. Come indicato dalle linee guida europee, è importante ottenere campioni microbiologici quantitativi distali prima dell'inizio della terapia antibiotica, dato che l'esecuzione dell'esame a terapia antibiotica già iniziata potrebbe alterarne il risultato³⁰. Le linee guida americane suggeriscono di utilizzare colture semi-quantitative da campioni ottenuti con metodiche non invasive – e.g. tracheoaspirazione – piuttosto che colture quantitative di campioni microbiologici ottenuti con tecniche invasive o non invasive – e.g. broncolavaggio alveolare³¹. Alcuni studi suggeriscono infatti una non superiorità del prelievo distale. La colorazione di Gram sul campione respiratorio ottenuto può dare informazioni riguardo agli aspetti morfologici del batterio patogeno e se si tratta di un Gram positivo o negativo. Tuttavia, l'utilizzo del tracheoaspirato è controverso in quanto le linee guida americane suggeriscono che una colorazione di Gram di alta qualità su un campione respiratorio con microrganismi numerosi e predominanti

è da considerarsi a supporto della diagnosi di VAP, ma l'assenza di microrganismi alla colorazione Gram non la esclude del tutto³¹. Un esame microscopico del campione respiratorio di solito è suggestivo di infezione quando sono presenti più di 25 neutrofilici e meno di 10 cellule epiteliali per campo a basso ingrandimento (X100)^{29,32}. Le tecniche di raccolta dei campioni diagnostici, come indicato precedentemente, sono da dividersi in non invasive e invasive. Le prime sono l'aspirato tracheale e il mini-BAL. Questi sono più veloci e più semplici da eseguire ma possono sovrastimare la presenza di batteri a causa della colonizzazione delle alte vie respiratorie portando ad un utilizzo di antibiotici non necessario con il rischio di sviluppare antibioticoresistenze. Le tecniche invasive sono invece il BAL (*bronchoalveolar lavage*), il PSB (*protected specimen brush*) e la biopsia polmonare. Questi, associati a colture quantitative, sono più specifici, con un'identificazione più realistica dell'agente patogeno infettivo. Gli svantaggi di queste tecniche consistono nella necessità di avere personale qualificato in grado di eseguire queste procedure, nell'aumentato rischio di complicanze per il paziente (ipossiemia, barotrauma ed emorragia) e nel costo più elevato²⁶. Le soglie diagnostiche dei vari campioni sono rispettivamente 10⁵ Unità formanti colonie (CFU, *colony forming units*)/ml per l'aspirato tracheale, 10⁴ CFU/ml per il BAL e il mini-BAL, 10³ CFU/ml per il PSB^{29,32}. I metodi classici di identificazione del patogeno richiedono almeno 24 ore per i risultati preliminari e 48 ore per l'identificazione completa del patogeno e dello spettro di resistenza, tempo durante il quale vengono prescritti antibiotici ad ampio spettro se la condizione clinica del paziente lo richiede. Per poterne diminuire il consumo sia in termini di prescrizione che di durata di terapia, recentemente sono state sviluppate nuove metodiche microbiologiche per accelerare i tempi di identificazione del patogeno, indipendentemente dalla tecnica utilizzata per l'ottenimento del campione microbiologico. Fra queste vi sono ad esempio le tecniche di biologia molecolare che utilizzano la multiplex-PCR direttamente sui campioni respiratori^{33,34}. Con il loro utilizzo nel giro di qualche ora si può ottenere l'identificazione dell'eventuale patogeno presente nel campione e la presenza di alcuni specifici geni di resistenza. Queste nuove metodiche estremamente sensibili sono in grado di rilevare alcuni comuni agenti eziologici di VAP: batteri Gram positivi, batteri Gram negativi, patogeni atipici, virus oltre a particolari geni di resistenza. Si tratta però di pannelli che comprendono un numero limitato di patogeni e di meccanismi di resistenza; inoltre, i risultati possono talvolta essere ambigui e vi può essere il rischio di una sovra-identificazione del DNA di agenti non patogeni. Prima che diventino quindi metodiche raccomandate di *routine* sono necessari ulteriori studi e sviluppi²⁶.

Imaging

Sebbene i criteri clinici tradizionali per la diagnosi di VAP sottolineino il ruolo centrale della radiografia del torace nel porre diagnosi di VAP, l'accuratezza diagnostica di tale metodica è limitata, principalmente a causa della natura aspecifica degli infiltrati polmonari^{35,36}. L'evidenza di infiltrati polmonari in pazienti ventilati meccanicamente è infatti frequente e potenzialmente associata a numerose eziologie anche non infettive, come il de-reclutamento alveolare e le atelettasie. Altra limitazione di questa metodica è determinata dal fatto che nessun reperto radiografico goda di sensibilità e/o specificità elevata nella diagnosi di VAP, poiché le alterazioni radiologiche evidenziabili risultano, altresì, presenti in altri quadri patologici altrettanto frequenti, si pensi soprattutto alla sindrome da *distress* respiratorio acuto. Da ultimo, la radiografia del torace, quale strumento diagnostico di VAP nel malato critico, risulta essere una metodica inficiata dal fatto che circa il 38% dei pazienti ventilati meccanicamente e ricoverati in rianimazione presenti alterazioni polmonari evidenti radiologicamente già al ricovero³⁶.

Stante queste evidenze, la tomografia assiale computerizzata del torace si è qualificata come il *gold standard* diagnostico nei confronti della VAP³⁷. Nonostante questo, al di là dell'esposizione a radiazioni, il sottoporre il paziente a TC richiede stabilità clinica dello stesso e la necessità di trasportare il malato presso il reparto di radiodiagnostica della struttura ospedaliera. Per questi motivi, non può essere considerato uno strumento di monitoraggio delle sovrainfezioni polmonari nel malato critico.

In quest'ottica, il LUS – *Lung ultrasound* – si configura come uno strumento diagnostico utile, fattibile al letto del malato, rapidamente disponibile e ripetibile, in grado di aiutare nella diagnosi di insufficienza respiratoria acuta, qualora integrata nei protocolli diagnostici in uso². Come è noto, tale metodica si compone di uno studio accurato di sei regioni per ogni emitorace: si identificano tre aree delimitate anteriormente dallo sterno, lateralmente dalla linea ascellare media e posteriormente dalla linea ascellare posteriore, ogni area viene, dunque, divisa in regione superiore e inferiore^{38,39}. Se la struttura normale del parenchima polmonare è caratterizzata da linee A (nel parenchima polmonare, l'aria impedisce la penetrazione del fascio di ultrasuoni, rendendo visualizzabile la sola linea pleurica e lo scorrimento della pleura viscerale lungo la pleura parietale – *lung sliding* – Figura 1A), quello che si andrà ricercando nel polmone affetto da VAP sono linee B (artefatto ecografico derivante da incremento della densità polmonare e caratterizzato dalla presenza di artefatti verticali, iperecogeni, che obliterano la linea

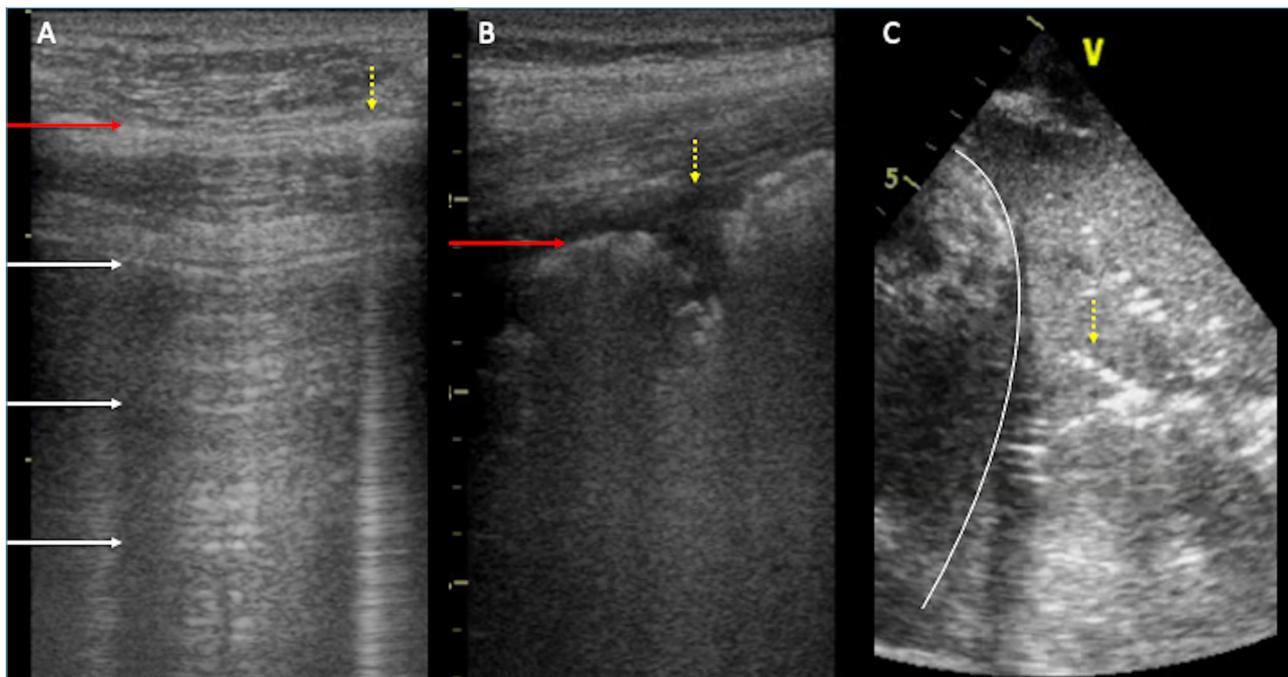


Figura 1. A) Scansione trasversale di uno spazio intercostale con sonda lineare. La linea pleura (freccia rossa) è visualizzata come una linea iperecogena orizzontale, sottile e regolare. Al di sotto, si visualizzano le linee A (freccie bianche), artefatti da riverbero che si ripetono a distanza costante e pari a quella che separa la linea pleura dalla sonda. Le linee A, se associate a un movimento di scivolamento della linea pleurica, indicano una normale aerazione polmonare. È anche visibile una linea B (freccia gialla), artefatto iperecogeno verticale, che deriva dalla linea pleurica e si muove con essa, raggiunge il fondo dello schermo cancellando le linee A. Le linee B compaiono quando aumenta la densità del polmone nella zona esaminata, sono significative quando sono almeno 3 in un singolo spazio intercostale. B) Scansione trasversale di uno spazio intercostale con sonda lineare. La linea pleura (freccia rossa) è visualizzata come una linea iperecogena orizzontale; in questo caso la linea pleurica è più ispessita e irregolare, interrotta da un addensamento subpleurico (freccia gialla), piccola immagine ipoecogena apposta alla pleura e definita in profondità da margini irregolari (*shred sign* – segno dello strappo). La presenza di almeno due aree toraciche con addensamenti subpleurici è un segno sensibile per la diagnosi di VAP. C) Scansione longitudinale di uno spazio intercostale. Al di sopra del diaframma (linea continua bianca) si visualizza una struttura parenchimatosa, con aspetto ecografico simile al parenchima addominale sottodiaframmatico. L'aspetto del polmone viene qui definito *tissue-like*; possiamo vedere la struttura parenchimatosa del polmone perché la perdita di aerazione è totale. Questa immagine corrisponde infatti all'epatizzazione del lobo polmonare. All'interno dell'addensamento sono visibili immagini iperecogene generate dalla presenza di aria nei bronchi (broncogrammi – linea gialla). Il broncogramma dinamico, quindi che si muove in modo sincrono con gli atti respiratori, di forma lineare o arborescente come in questa immagine è un segno ecografico fortemente specifico per VAP.

A – Figura 1A), addensamenti subpleurici (piccole immagini ipoecogene giustapposte alla pleura – Figura 1B) o veri e propri consolidamenti polmonari (tali aree deaerate vengono visualizzate come strutture a *pattern* tissutale – Figura 1C).

Come già sottolineato per la radiografia del torace, anche la visualizzazione ecografica di consolidamenti polmonari risulta essere scarsamente sensibile per la diagnosi di VAP^{40,41}. La sensibilità di tale metodica può, però, essere implementata mediante la ricerca degli addensamenti subpleurici e l'analisi del broncogramma all'interno del consolidamento; in particolare, la presenza di un broncogramma dinamico con forma lineare-arborescente è risultato altamente specifico di VAP^{39,42,43}.

I segni ecografici possono essere combinati in uno *score* clinico-ecografico chiamato VPLUS – *Ventilator associated Pneumonia Lung Ultrasound Score* – che integra

dati clinici, quali la presenza di secrezioni tracheali purulente, dati ecografici (aree con consolidamenti subpleurici o con broncogramma aereo lineare o arborescente) ed eventualmente dati microbiologici (aspirato endotracheale positivo) (Tab. I).

Depone, invece, sicuramente a favore della metodica ecografica la facile riproducibilità che rende possibile il monitoraggio quotidiano dell'evoluzione del quadro patologico polmonare. Come è noto, patologicamente, il danno indotto da polmonite associata a ventilazione meccanica interessa dapprima le regioni centrali del polmone per poi diffondersi alla periferia; tale alterazione patologica diventerà quindi ecograficamente evidente nel momento in cui venga coinvolta la pleura: al progredire della malattia, il *pattern* polmonare normale sarà sostituito da aree patologiche caratterizzate da linee B, che diverranno, con l'aggravarsi della patologia, via

Tabella I. Score disponibili per identificare i pazienti con polmonite associata a ventilazione meccanica.

Score	Punti
VPLUS - Ventilator associated Pneumonia Lung Ultrasound Score	
> 2 aree con consolidamenti subpleurici	1
> 1 area con broncografia lineare dinamico	2
Secrezioni purulente	1
EAGram/EAquant positivo*	2
CPIS - Clinical Pulmonary Infection Score	
Temperatura (°C)	
> 36,5 e < 38,4	0
> 38,5 e < 38,9	1
> 39 o < 36	2
Leucociti/ml	
> 4.000 e < 11.000	0
< 4.000 e > 11.000	1
Secrezioni	
Scarse	0
Moderate	1
Abbondanti	2
Purulente	+1
Ossigenazione	
PaO ₂ /FiO ₂ > 240 o presenza di ARDS	0
PaO ₂ /FiO ₂ < 240 o assenza di ARDS	1
Radiografia del torace	
Non infiltrati	0
Infiltrati diffusi o irregolari	1
Infiltrati localizzati	2
EAGram/EAquant positivo*	2

VPLUS: Ventilator associated Pneumonia Lung Ultrasound Score; CPIS: Clinical Pulmonary Infection Score; EA: aspirato endotracheale; EAGram positivo: colorazione Gram dell'aspirato tracheale positivo; EAquant positivo: colturale dell'aspirato tracheale positivo. * Da aggiungersi solo nelle versioni VPLUS-Ea Gram, VPLUS-Ea quant, CPIS-Ea gram, CPIS-Ea quant. ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome.

via più confluenti, fino a dar luogo, dapprima, a piccoli addensamenti subpleurici e, quindi, a consolidamenti polmonari veri e propri, talvolta lobari. L'osservazione quotidiana di tali modifiche ecografiche consente non solo il monitoraggio del peggioramento della polmonite ma anche la valutazione di una sua progressiva risoluzione (in relazione alla progressiva re-areazione delle aree polmonari) in risposta alle strategie terapeutiche attuate⁴⁴.

VAP in pazienti COVID

L'insufficienza respiratoria da COVID-19 è associata a un aumentato rischio di sviluppare VAP, in particolare *late-onset* VAP. Questo fenomeno è determinato dai tempi di prolungata ventilazione meccanica, dalla sedazione, dalla minore capacità tussigena e di *clearance* mucociliare, dall'aumentato rischio di microaspirazioni

durante i cicli di pronazione. Secondo alcuni studi sarebbe determinante anche la disbiosi polmonare causata dal COVID-19⁴⁵. Inoltre il danno della membrana alveolare può facilitare la sovrainfezione batterica⁴⁶. Gli organismi che causano la VAP sono gli stessi dei pazienti non COVID, così come la suscettibilità agli antibiotici, per cui i regimi terapeutici non sono diversi rispetto ai pazienti non COVID.

Terapia

La terapia antibiotica delle VAP deve essere congrua, tempestiva, avere il minimo impatto possibile sulle resistenze ed essere rivalutata appena disponibili risultati colturali. La terapia empirica iniziale deve tenere conto dei seguenti parametri: il quadro clinico del paziente, eventuali comorbilità, tempi di insorgenza (*early-* o *late-onset* VAP) e l'epidemiologia del reparto.

In pazienti non immunocompromessi con VAP a esordio precoce e nessun fattore di rischio per patogeni MDR, può essere utilizzata una monoterapia con antibiotico a spettro ristretto (cefalosporina di terza generazione)²⁶. In altre situazioni, il trattamento empirico iniziale dovrebbe includere un β -lattamico ad ampio spettro mirato a *Pseudomonas aeruginosa* e/o *Enterobacteriaceae* produttori di ESBL (ceftazidima, cefepime, piperacillina-tazobactam o un carbapenemico) associato ad un agente anti-*Pseudomonas* non β -lattamico, come gli aminoglicosidi (amikacina o tobramicina) o i fluoroquinoloni (ciprofloxacina o levofloxacina). In pazienti a elevato rischio è inoltre opportuna una copertura per *Staphylococcus aureus* meticillinoresistente³⁰.

È necessario passare il prima possibile a una terapia mirata basandosi sull'esito degli esami microbiologici. In primo luogo, la terapia antibiotica deve essere sospesa se non viene isolato alcun agente patogeno. La *de-escalation* terapeutica va perseguita tutte le volte che i risultati colturali e le condizioni cliniche del paziente lo permettano. Le nuove metodiche di diagnostica molecolare possono consentire una più precoce terapia mirata in contesti epidemiologici di multiresistenza.

Le più recenti linee guida sono concordi nel raccomandare che la durata della terapia antibiotica non superi i 7 giorni⁴⁶. Cicli di terapia più lunghi sono appropriati in pazienti immunocompromessi, in presenza di empiema, ascesso o polmonite necrotizzante. Alcuni autori hanno dimostrato che la durata del trattamento può essere modulata in base all'andamento della procalcitonina⁴⁷.

Prevenzione

Gli interventi per la prevenzione delle VAP devono iniziare appena prima dell'intubazione e continuare durante tutta la fase di gestione del paziente. Le strategie di prevenzione più efficaci consistono nell'applicazione di *bundles* che prevedano: valutazione quotidiana della possibilità di sospendere la sedazione, mobilitazione precoce, mantenimento della testata del letto almeno a 30 gradi, impiego di clorexidina 2% per l'igiene orale, uso dell'aspirazione sovraglottica e di circuiti chiusi di aspirazione⁴⁸.

Conclusioni

Nonostante i progressi nella terapia antibiotica, nell'*i-maging* e la diffusione di strategie di prevenzione, la VAP resta ad oggi un'importante causa di mortalità, prolungamento della degenza in ospedale e significativo incremento dei costi dell'assistenza. Sebbene alcuni aspetti siano ancora controversi, altri punti hanno un'importanza consolidata: sospetto clinico precoce, diagnosi microbiologica, terapia mirata e prevenzione.

Bibliografia

- Tejerina E, Esteban A, Fernandez-Segoviano P, et al. Accuracy of clinical definitions of ventilator-associated pneumonia: comparison with autopsy findings. *J Crit Care* 2010;25:62-68. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2009.05.008>
- Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1121-1129. https://doi.org/10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121
- Luna CM, Aruj P, Niederman MS, et al.; Grupo Argentino de Estudio de la Neumonía Asociada al Respirador group. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2006;27:158-164. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00049105>
- American Thoracic Society, 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;171:388-416. <https://doi.org/10.1164/rccm.200405-6445T>
- Seguin P, Laviolle B, Dahyot-Fizelier C, et al.; Study of Povidone Iodine to Reduce Pulmonary Infection in Head T, Cerebral Hemorrhage Patients ICUSG, AtlanRea G. Effect of oropharyngeal povidone-iodine preventive oral care on ventilator-associated pneumonia in severely brain-injured or cerebral hemorrhage patients: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2014;42:1-8. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a2770f>
- Dudeck MA, Horan TC, Peterson KD, et al. National healthcare safety network report, data summary for 2011, device-associated module. *Am J Infect Control* 2013;41:286-300. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2013.01.002>
- Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017;36:1999-2006. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z>
- Metersky ML, Wang Y, Klompas M, et al. Trend in ventilator-associated pneumonia rates between 2005 and 2013. *JAMA* 2016;316:2427-2429. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.16226>
- Rouzé A, Cottreau A, Nseir S. Chronic obstructive pulmonary disease and the risk for ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2014;20:525-531. <https://doi.org/10.1097/MCC.000000000000123>
- Forel JM, Voillet F, Pulina D, et al. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 2012;16:R65. <https://doi.org/10.1186/cc11312>
- Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al.; VAP Outcomes Scientific Advisory Group. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002;122:2115-2121. <https://doi.org/10.1378/chest.122.6.2115>
- Melsen WG, Rovers MM, Bonten MJ. Ventilator-associated pneumonia and mortality: a systematic review of observational studies. *Crit Care Med* 2009;37:2709-2718. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181ab8655>

- 13 Bekaert M, Timsit JF, Vansteelandt S, et al.; Outcomerea Study Group. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1133-1139. <https://doi.org/10.1164/rccm.201105-0867OC>
- 14 Melsen WG, Rovers MM, Koeman M, Bonten MJ. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies. *Crit Care Med* 2011;39:2736-2742. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182281f33>
- 15 Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomized prevention studies. *Lancet Infect Dis* 2013;13:665-671. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70081-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70081-1)
- 16 Huang Y, Jiao Y, Zhang J, et al.; Infection Assembly of Shanghai Respiratory Society. Microbial etiology and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia: a multicenter retrospective study in Shanghai. *Clin Infect Dis* 2018;67:S146-S152. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy686>
- 17 Khan R, Al-Dorzi HM, Tamim HM, et al. The impact of onset time on the isolated pathogens and outcomes in ventilator associated pneumonia. *J Infect Public Health* 2016;9:161-171. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2015.09.002>
- 18 Martin-Loeches I, Deja M, Koulenti D, et al.; EU-VAP Study Investigators. Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med* 2013;39:672-681. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2808-5>
- 19 Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, et al. Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase producing *K. pneumoniae* in Intensive Care Unit Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2018;62:e02562-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.02562-17>
- 20 Denis JB, Lehingue S, Pauly V, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and mortality in mechanically ventilated ICU patients. *Am J Infect Control* 2019;47:1059-1064. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.02.030>
- 21 Chung DR, Song JH, Kim SH, et al.; Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1409-1417. <https://doi.org/10.1164/rccm.201102-0349OC>
- 22 Delisle MS, Williamson DR, Albert M, et al. Impact of *Candida* species on clinical outcomes in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Can Respir J* 2011;18:131-136. <https://doi.org/10.1155/2011/827692>
- 23 Fabregas N, Torres A, El-Ebiary M, et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996;84:760-771. <https://doi.org/10.1097/00000542-199604000-00002>
- 24 Azoulay E, Timsit JF, Tafflet M, et al.; Outcomerea Study Group. *Candida* colonization of the respiratory tract and subsequent *Pseudomonas* ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2006;129:110-117. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.110>
- 25 Timsit JF, Schwebel C, Styfalova L, et al. Impact of bronchial colonization with *Candida* spp. on the risk of bacterial ventilator-associated pneumonia in the ICU: the FUNGIBACT prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2019;45:834-843. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05622-0>
- 26 Papazian L, Klompas M, Luyt CE. Ventilator-associated pneumonia in adults: a narrative review. *Intensive Care Med* 2020;46:888-906. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05980-0>
- 27 Fartoukh M, Maitre B, Honoré S, et al. Diagnosing pneumonia during mechanical ventilation: the clinical pulmonary infection score revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:173-179. <https://doi.org/10.1164/rccm.200212-1449OC>
- 28 Jung B, Embriaco N, Roux F, et al. Microbiological data, but not procalcitonin improve the accuracy of the clinical pulmonary infection score. *Intensive Care Med* 2010;36:790-798. <https://doi.org/10.1007/s00134-010-1833-5>
- 29 Spalding MC, Cripps MW, Minshall CT. Ventilator-associated pneumonia: new definitions. *Crit Care Clin* 2017;33:277-292. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.12.009>
- 30 Torres A, Niederman, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). *Eur Respir J* 2017;50:1700582. <https://doi.org/10.1183/13993003.00582-2017>
- 31 Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, 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. *Clin Infect Dis* 2016;63:e61-e111. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw353>
- 32 Marino PL. *The ICU Book, Terapia intensiva. Principi fondamentali*. Quarta edizione. Milano: Edra S.p.A. 2017.
- 33 Edin A, Eilers H, Allard A. Evaluation of the biofire filmarray pneumonia panel plus for lower respiratory tract infections. *Infect Dis* 2020;52:479-488. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1755053>
- 34 Jamal W, Al Roomi E, AbdulAziz LR, Rotimi VO. Evaluation of Curetis Unyvero, a multiplex PCR-based testing system, for rapid detection of bacteria and antibiotic resistance and impact of the assay on management of severe nosocomial pneumonia. *J Clin Microbiol* 2014;52:2487-2492. <https://doi.org/10.1128/JCM.00325-14>
- 35 Louthan FB, Meduri GU. Differential diagnosis of fever and pulmonary densities in mechanically ventilated patients. *Semin Resp Infect* 1996;11:77-95.
- 36 Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU. *Chest* 1998;114:1129-1136. <https://doi.org/10.1378/chest.114.4.1129>
- 37 Nseir S, Favory R, Jozefowicz E, et al. VAT Study Group. Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Crit Care* 2008;12:R62. <https://doi.org/10.1186/cc6890>

- ³⁸ Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D. Lung ultrasound for critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:701-714. <https://doi.org/10.1164/rccm.201802-0236CI>
- ³⁹ Mongodi S, Via G, Girard M, et al. Lung ultrasound for early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2016;149:969-980. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2015.12.012>
- ⁴⁰ Zagli G, Cozzolino M, Terreni A, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a pilot, exploratory analysis of a new score based on procalcitonin and chest echography. *Chest* 2014;146:1578-1585. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2922>
- ⁴¹ Zhou J, Song J, Gong S, et al. Lung ultrasound combined with procalcitonin for a diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2019;64:519-527. <https://doi.org/10.4187/respcare.06377>
- ⁴² Mongodi S, Bouhemad B, Mojoli F. Specific ultrasound signs may improve bedside early diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2019;64:1175-1176. <https://doi.org/10.4187/respcare.07137>
- ⁴³ Mojoli F, Bouhemad B, Volpicelli G, Mongodi S. Lung ultrasound modifications induced by fibreoptic bronchoscopy may improve early bedside ventilator-associated pneumonia diagnosis: a case series. *Eur J Anaesthesiol* 2020;37:946-949. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001254>
- ⁴⁴ Bouhemad B, Liu Z-H, Arbelot C, et al. Ultrasound assessment of antibiotic-induced pulmonary reaeration in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2010;38:84-92. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b08cdb>
- ⁴⁵ Maes M, Higginson E, Pereira-Dias J, et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care* 2021;25:25. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
- ⁴⁶ Mason RJ. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *Eur Respir J* 2020;55:2000607. <https://doi.org/10.1183/13993003.00607-2020>
- ⁴⁷ Schuetz P, Beishuizen A, Broyles M, et al. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
- ⁴⁸ Klompas M, Kalil AC. Rethinking ventilator bundles. *Crit Care Med* 2018;46:1201-1203. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003173>