



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



**Program:** Provocări în sănătatea publică la nivel european, finanțat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021  
**Operator de Program:** Ministerul Sănătății din România  
**Proiect:** "Întărirea capacității instituționale pentru controlul infecțiilor spitalicești și gestionarea consumului de antibiotice în România"  
**Cod proiect:** PDP-8  
**Promotor de proiect:** Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” din București

# Ghid pentru prevenirea și limitarea fenomenului de rezistență la antimicrobiene (AMR) și a infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) – Boli Infecțioase

## Livrabil pentru Activitatea 6.1 – Revizuirea NAP și a instrumentelor operaționale

Avizat din partea echipei proiectului,  
Prof. dr. Ștefan Sorin ARAMĂ  
Manager de proiect

Realizat: 31.12.2022  
Actualizat: 28.08.2023

Granturile SEE și Norvegiene  
Working together for a **green**, **competitive** and **inclusive** Europe



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



# Ghid pentru prevenirea și limitarea AMR și IAAM – Boli Infecțioase

## Autori:

**Prof. univ. Dr. Gabriel Adrian Popescu**, Medic primar Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

**Conf. univ. Dr. Anca-Cristina Drăgănescu**, Medic primar Pediatrie, medic specialist Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

**Conf. univ. Dr. Valeriu Gheorghiță**, Medic primar Boli infecțioase, Spitalul Clinic de Urgență ”Prof. Dr. Agrippa Ionescu”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

## Cu contribuția:

**Prof. univ. Dr. Simona Claudia Cambrea**, Medic primar Boli infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, Facultatea de Medicină, Universitatea Ovidius Constanța

**Prof. univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel**, Medic primar Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

**Prof. univ. Dr. Alexandru Rafila**, Medic primar Medicină de laborator, Medic primar Sănătate publică și management sanitar, Medic primar Microbiologie medicală, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București

**Conf. univ. Dr. Edit Székely**, Medic primar Medicină de laborator și microbiologie medicală, Spitalul Clinic Județean de Urgență Târgu-Mureș, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „George Emil Palade” din Târgu Mureș

**S.I. Dr. Nina-Ioana Bodnar**, Medic specialist Boli infecțioase, Spitalul Clinic Județean Mureș, Universitatea de Medicină, Farmacie, Științe și Tehnologie „G. E. Palade” din Târgu Mureș

Granturile SEE și Norvegiene

Working together for a **green**, **competitive** and **inclusive** Europe



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII



- Ș.I. Dr. Dorina Maria Crăciun**, Medic primar Epidemiolog, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
- S.I. Dr. Maria Nica**, Medic primar Medicină de laborator, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” București, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
- Ș.I. Dr. Dragoș Florea**, Medic primar Medicină de laborator, Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila” din București
- Dr. Cleo Nicoleta Roșculeț**, Medic primar Boli infecțioase, Institutul Național de Boli Infecțioase "Prof. Dr. Matei Balș"
- Dr. Roxana-Ioana Șerban**, Medic primar Epidemiolog, Cercetător științific gr. 3, Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
- Dr. Marina Indreaș**, Medic primar Laborator clinic și microbiologie, Spitalul Județean de Urgență Bacău
- Dr. Andreea-Sorina Niculcea**, Medic primar Epidemiolog, Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile
- Dr. Hanne-Merete Eriksen-Valle, Dr. Miriam Sare, Dr. Christine Ardal, Horst Bentele, Dr. Oliver Kacelnik și Dr. Ernst Kristian Rødland**, Norwegian Institute of Public Health

Proiectul „Întărirea capacității instituționale pentru controlul infecțiilor spitalicești și gestionarea consumului de antibiotice în România”, cod proiect PDP-8, este coordonat de Ministerul Sănătății, derulat de Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș” din București, în parteneriat cu Institutul Norvegian de Sănătate Publică, și are sprijinul Organizației Mondiale a Sănătății, de la care s-au achiziționat servicii de expertiză tehnică. Proiectul este finanțat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021 - Provocări în sănătatea publică la nivel european. Bugetul proiectului este de 1,741,154 euro. Date contact proiect: website: <https://mateibals.ro/proiecte/pdp-8-proiect-amr/>; adresa e-mail: [proiect.amr@yahoo.com](mailto:proiect.amr@yahoo.com). Conținutul acestui material nu reprezintă în mod necesar poziția oficială a Granturilor SEE 2014 – 2021. Întreaga răspundere asupra corectitudinii și coerenței informațiilor prezentate revine inițiatorilor. Pentru informații oficiale despre Granturile SEE 2014-2021 accesați [www.eeagrants.org](http://www.eeagrants.org), [www.eeagrants.ro](http://www.eeagrants.ro) și [www.ro-sanatate.ms.ro](http://www.ro-sanatate.ms.ro).

Granturile SEE și Norvegiene

Working together for a **green**, **competitive** and **inclusive** Europe

# Cuprins

<b>A. Principii generale ale utilizării judicioase a antibioticelor .....</b>	<b>5</b>
<b>B. Profilaxia antibiotică perioperatorie.....</b>	<b>8</b>
1. Principii generale.....	8
2. Profilaxia antibiotică perioperatorie în intervențiile chirurgicale din sfera ORL .....	12
3. Profilaxia antibiotică perioperatorie în ortopedie, neurochirurgie, oftalmologie, chirurgie cardiovasculară și chirurgie toracica .....	14
4. Profilaxie antibiotică perioperatorie în chirurgia abdominală .....	19
5. Profilaxia antibiotică perioperatorie în obstetrică-ginecologie.....	22
6. Profilaxia antibiotică perioperatorie în urologie .....	26
<b>C. Ghid de tratament ambulatoriu cu antibiotice administrate parenteral .....</b>	<b>30</b>
<b>D. Ghid de tratament antibiotic .....</b>	<b>34</b>
1. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor din sfera ORL .....	34
2. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor perioculare .....	43
3. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor sistemului nervos central .....	47
4. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor osteoarticulare .....	56
5. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor cutanate și de părți moi .....	69
6. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor de cateter vascular .....	75
7. Ghid de tratament antibiotic al endocarditelor infecțioase.....	79
8. Ghid de tratament antibiotic al pneumoniei comunitare .....	84
9. Ghid de tratament antibiotic al pneumoniei asociate asistentei medicale.....	90
10. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor intraabdominale .....	98
11. Ghid de tratament antibiotic în boala diareică acută .....	104
12. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor ginecologice.....	112
13. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor cu <i>Clostridoides difficile</i> .....	116
14. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor urinare .....	120
15. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor severe în UPU - șoc septic, sepsis .....	123
16. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor neonatale .....	127

## **A.PRINCIPII GENERALE ALE UTILIZĂRII JUDICIOASE A ANTIBIOTICELOR**

### **(Gabriel Adrian Popescu)**

#### **Importanța problemei**

Utilizarea protocoalelor terapeutice adaptate situației actuale a rezistenței bacteriene reprezintă un suport important al îmbunătățirii prescrierii de antibiotice dacă sunt aplicate; în plus, cu ajutorul consulturilor infecționiștilor se pot rezolva situații punctuale în care protocoalele nu sunt aplicabile. Un pas important în creșterea calității prescrierilor de antibiotice este reprezentat de implementarea unui program de utilizare judicioasă a antibioticelor (UJA) în spitale, întrucât acesta poate avea un impact mult mai mare asupra prescrierilor de antibiotice față de consulturile individuale oferite de infecționiști.

UJA poate fi definită drept o abordare sistematică care are drept scop îmbunătățirea utilizării lor, urmărind simultan prescrierea eficientă de antibiotice și reducerea impactului efectelor nedorite: emergența rezistenței microbiene, toxicitatea medicamentoasă și costurile crescute (1); într-o formulă concisă, Dyar și col consideră că "UJA reprezintă un set unitar de acțiuni ce promovează responsabilitatea în utilizarea antibioticelor" (2).

#### **Obiective**

Prin aplicarea unui program destinat UJA se urmărește îngrijirea mai bună a pacienților cu infecții internați în diverse secții ale spitalelor, limitarea urgenței rezistenței bacteriene și a IAAM prin diminuarea abuzului și erorilor de utilizare a antibioticelor și, în subsidiar, reducerea costurilor legate de îngrijirea pacienților.

#### **Premizele unui program eficient**

Pentru a avea un program eficient de utilizare judicioasă a antibioticelor sunt necesare:

- Identificarea cât mai corectă a problemelor existente în spital, în privința diagnosticării infecțiilor, prescrierii de antibiotice și a rezistenței bacteriene la antibiotice;
- Suportul conducerii spitalului pentru a implementa un astfel de program, asigurând încadrare cu personal, finanțare, servicii de laborator de microbiologie, inclusiv metode de diagnostic rapid și acces la resursele de tehnică de calcul adecvate (3);
- Constituirea unei echipe de implementare a programului dedicată acestui scop, instruită și motivată, alcătuită în jurul medicilor infecționiști și a farmacologului (acolo unde există) și care ar trebui să mai includă microbiologi, personal implicat în prevenirea infecțiilor, clinicieni (medicii interesați de prescrierea de antibiotice din mai multe secții), personal IT;
- Acceptarea activităților programului de către medicii prescriptori din spital; aceasta poate fi facilitată de sprijinul conducerii pentru implementarea programului și implicarea medicilor prescriptori în elaborarea protocoalelor utilizate.

#### **Modalități de lucru**

Strategiile posibile pentru realizarea unui program UJA sunt:

- Restrictive: utilizarea unor antibiotice doar cu avizarea membrilor echipei programului; stabilirea anuală a listei de antibiotice care există permanent în spital.
- Formative: analizarea cazurilor pentru care medicul curant solicită antibiotice de salvare sau de rezervă și stabilirea de alternative terapeutice care sunt discutate cu acesta (audit

prospectiv); acțiuni de educare privind prescrierea de antibiotice, abordând prioritar problemele de prescriere întâlnite în activitatea secției respective.

Se consideră că rezultatele favorabile se obțin doar prin aplicarea simultană și consecventă a strategiilor restrictive și formative (4).

Modalitățile de lucru luate în calcul ar trebui să contribuie la (4):

- a) Stabilirea și aplicarea unor reguli ce pot facilita prescrierea judicioasă a antibioticelor
  - Recoltarea de probe microbiologice anterior administrării primei doze de antibiotic
  - Transportul rapid al probelor la laboratorul de microbiologie și prelucrarea lor imediată; utilizarea de tehnici de diagnostic rapid alături de metodele clasice de microbiologie
  - Accesul la consulturi interdisciplinare de boli infecțioase sau microbiologie
  - Stabilirea listei de antibiotice a căror utilizare trebuie avizată de echipa programului
- b) Instituirea unor reguli privind prescrierea de antibiotice
  - Aplicarea protocoalelor locale de profilaxie și tratament antibiotic
  - Documentarea indicației de a utiliza antibioticul, a dozelor și ritmului de administrare, în fiecare foaie de observație clinică (pentru fiecare nouă prescriere de antibiotic)
  - Stabilirea unui protocol de evaluare a alergiilor la antibiotice
  - Instituirea de alerte pentru prescrierea de antibiotice redundante (cu spectru identic)
  - Obligativitatea reevaluării tratamentului antibiotic după 72 de ore
  - Elaborarea unor recomandări de ajustare a dozelor la pacienți cu insuficiență renală sau hepatică
  - Elaborarea de recomandări privind ritmul de determinare și semnificația nivelurilor serice de glicopeptide și aminoglicozide
  - Utilizarea raportării selective (și "în trepte") a sensibilității la antibiotice
  - Optimizarea dozei în raport cu CMI-ul izolatului bacterian, când este justificată
  - Stabilirea unor criterii de conversie a tratamentului antibiotic de la formă injectabilă la administrare orală
  - Utilizarea biomarkerilor și a testelor etiologice rapide ca suport pentru inițierea, ajustarea sau întreruperea administrării de antibiotice.

#### **Eficiența programelor de utilizare judicioasă a antibioticelor**

Eficiența acestor programe în cadrul spitalelor a fost studiată în cadrul unei analize sistematice extinse pentru perioada 1960-2016 și a arătat că, acolo unde au funcționat, aceste programe au reușit să reducă semnificativ numărul infecțiilor cu bacterii multirezistente la antibiotice: cu 51% pentru infecțiile cu bacili Gram-negativi MDR, cu 37% a celor cu MRSA și cu 32% al infecțiilor cu *C. difficile*; reducerea riscului infecțios a fost mai mare acolo unde au funcționat simultan și programe de prevenire a infecțiilor (5). O metaanaliză Cochrane publicată în anul 2017 arăta că măsurile de utilizare judicioasă a antibioticelor în mediu spitalicesc permit reducerea consumului de antibiotice și a duratei medii de spitalizare, fără a compromite prognosticul pacienților (6).

## **Bibliografie**

1. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial stewardship and the role of pharmacokinetics-pharmacodynamics in the modern antibiotic era. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 57(3 Suppl):77S- 83S. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2006.12.012.
2. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J et al. What is antimicrobial stewardship? *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 793-8. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.026.
3. Orientările Comisiei Europene privind utilizarea prudentă a antibioticelor în medicina umană (2017/C 212/01). *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene, C 212, 1 iulie 2017, p. 1–12*
4. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 62: e51-77. doi: 10.1093/cid/ciw118
5. Baur D, Gladstone BP, Burkert F et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17: 990-1001. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30325- 0.
6. Davey P, Marwick CA, Scott CL et al. Interventions to improve antibiotic prescribing practices for hospital inpatients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD003543. doi: 10.1002/14651858

## B.PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ PERIOPERATORIE

### 1. Principii generale (Gabriel Adrian Popescu)

#### Importanța problemei

Infecțiile postoperatorii sunt unele dintre cele mai frecvente infecții asociate asistenței medicale (IAAM). Acestea au reprezentat aproximativ 12% din totalul IAAM declarate în anii 2017 și 2018 în România și 49,2% din numărul total de infecții declarate în secțiile chirurgicale participante în anul 2018 în sistemul de supraveghere a IAAM (1). Apariția unei infecții postoperatorii prelungește spitalizarea (cu risc adițional de dezvoltare a unor alte IAAM), crește riscul de efecte colaterale ale tratamentului antibiotic (infecție cu *Clostridioides difficile*, rezistență bacteriană la antibiotice), determină supraaglomerarea unităților medicale și crește costurile.

Prin administrarea profilactică a unei doze de antibiotic se urmărește împiedicarea multiplicării germenilor colonizatori (endogeni) care în timpul intervenției, datorită afectării temporare a barierelor anatomice, ar putea părăsi situsurile lor și să determine apariția unor infecții cu localizări la nivelul plăgii, a unor colecții profunde sau bacteriemii.

#### Principiul profilaxiei antibiotice perioperatorii

Profilaxia perioperatorie constă în administrarea unui antibiotic care pe toată durata intervenției chirurgicale să se găsească în ser în concentrații eficiente împotriva bacteriilor care colonizează frecvent tegumentul sau mucoasa incizată:

-stafilococi, streptococi beta-hemolitici: incizie a tegumentelor, mucoasei orale, sinusale

-în plus enterococi, *Enterobacterales*, *Bacteroides* :pentru intervenții subdiafragmatice cu incizia mucoasei intestinale.

O situație particulară este reprezentată de inserția dispozitivelor medicale – cum ar fi protezele articulare sau valvulare, pentru care pe lângă bacteriile legate de incizia tegumentelor trebuie luate în calcul și stafilococi coagulazo-negativi și *Corynebacterium spp.*

#### Profilaxia antibiotică – parte a unui pachet de măsuri

Profilaxia antibiotică este doar una dintre măsurile care reduc riscul de infecție postoperatorie, cele determinate de germeni endogeni.. Reducerea riscului de infecții postoperatorii ale plăgii (sau cu poartă de intrare la nivelul plăgii) determinată de germeni exogeni se realizează prin optimizarea condițiilor în care se desfășoară intervenția chirurgicală a tehnicii operatorii și a îngrijirilor postoperatorii, nu prin administrarea de antibiotice.

Alte măsuri indicate:

-pregătirea tegumentelor, inclusiv decolonizarea specifică la purtătorii de stafilococi rezistenți la metilicilină (MRSA), în cazul intervențiilor programate;

-compensarea acelor afecțiuni sistemice corelate cu risc crescut de infecție postoperatorie (de ex: diabetul zaharat, boli care determină imunosupresie);

-prevenirea hipoxiei tisulare și asigurarea normotermiei pacientului în timpul intervenției;

-tehnică operatorie corectă, cu durată minimă a intervenției și evitarea hemoragiilor masive.

#### Indicații

Indicația de profilaxie antibiotică perioperatorie este corelată cu riscul de dezvoltare a unei infecții postoperatorii cu germeni endogeni, determinat în principal de:



-tipul intervenției chirurgicale-tabelul 1; de regulă profilaxia antibiotică este indicată pentru intervențiile din clasele II-III, indiferent de particularitățile pacientului. În schimb, intervențiile curate nu necesită profilaxie antibiotică, iar cele infectate impun tratament și nu profilaxie antibiotică  
-factori intrinseci: vârsta înaintată, malnutriție, obezitate, tabagism cronic, consum cronic de etanol, imunodepresii, boli cronice severe, infecții coexistente; aceștia impun profilaxia antibiotică perioperatorie chiar dacă pentru o aceeași intervenție nu s-ar efectua la pacienți fără aceste tare.

#### Parametrii profilaxiei antibiotice perioperatorii:

- momentul administrării: antibioticul trebuie administrat la momentul oportun și în doza corespunzătoare, pentru a atinge concentrații serice și tisulare eficiente pe toată durata intervenției chirurgicale

Momentul optim pentru administrarea profilaxiei antibiotice este cu 30-60 minute preoperator, excepție de la această regulă făcând vancomicina și fluorochinolonele ce necesită începerea administrării cu 90-120 minute preoperator (perioada de administrare a perfuziei endovenoase este de minim o oră, iar timpul de înjumătățire mare permite această abordare); antibioprofilaxia orală va fi administrată cu 12 ore anterior intervenției chirurgicale

- doza de antibiotic

Se administrează doza standard terapeutică; ea va fi ajustată (mai mare) pentru pacienții de peste 100 kg sau cu indice de masă corporală de peste 35 kg/m<sup>2</sup>

- durata administrării: în general profilaxia ar trebui administrată doar atât cât este necesar pentru a asigura o concentrație de antibiotic activă între momentul primei incizii și sfârșitul suturării plăgii; în rare situații, cum ar fi în cazul implantării unei proteze articulare se prelungește administrarea profilactică de antibiotic până la 24 de ore, cu ritmul folosit în cazul administrării terapeutice a respectivului antibiotic.

Această condiție este îndeplinită în cele mai multe cazuri prin administrarea unei singure doze de antibiotic. Nu se justifică administrarea mai multor doze de antibiotic întrucât eficiența profilaxiei nu crește; în schimb ar crește riscul de toxicitate medicamentoasă, dismicrobismele și presiunea de selectare de tulpini cu rezistență antibiotică.

Administrarea repetată de antibiotic în timpul intervenției se justifică dacă intervenția se prelungește mult, iar concentrația de antibiotic nu mai este suficientă, așa cum este situația pacienților cu arsuri extinse, cu exsudare importantă sau a pacientului cu hemoragie importantă, care depășește 1500 ml la adult.

Din păcate, această regulă a dozei unice este foarte frecvent încălcată; studiul european derulat în perioada 2016-2017 arătând că 54% dintre profilaxiile perioperatorii în UE depășesc 24 de ore, iar în România în 78% din situații este depășit acest interval (2).

#### **Observație: Păstrarea unor tuburi de dren nu justifică o continuare a profilaxiei! (3)**

- antibiotice utilizate: sunt utilizate antibiotice cu activitate bactericidă importantă împotriva speciilor bacteriene colonizatoare

Este importantă anamneza privind alergiile pacientului la antibiotice pentru a evita situațiile de malpraxis. Cele mai utilizate antibiotice sunt beta-lactaminele; sunt de preferat cele cu spectru suficient pentru profilaxie eficace, dar cât mai îngust, de exemplu, cefalosporine de generația 1 față de cele de generație 2-3. Riscul mai redus de a declanșa infecția cu *C. difficile* (ICD) este un alt criteriu, mai ales pentru pacienții care au avut un episod de boală în ultimele 3 luni.

Având în vedere riscul unui profil particular de rezistență la antibiotice al bacteriilor

colonizatoare, în intervențiile programate pentru care o infecție ulterioară ar compromite major rezultatul intervenției (de ex: protezări sau extrageri de dispozitive de osteosinteză în ortopedie, intervenții cardiace) ar trebui testată preoperator prezența unor astfel de bacterii pe tegumentele/mucoasele pacientului, pentru a adapta schema de profilaxie și celelalte măsuri preventive. Această abordare este cel mai bine definită pentru cazul colonizărilor cu stafilococi, în special metilicilino-rezistenți (4); La acești pacienți, în chirurgia electivă, se recomandă decontaminarea nazală cu mupirocin (acid fusidic) și decontaminare tegumentară cu clorhexidină, timp de 5-7 zile.

Este importantă și cunoașterea portajului rectal de bacili Gram-negativi rezistenți la antibiotice în cazul inciziei mucoasei intestinale, al transplantului hepatic sau al biopsiei prostatice transrectale.

Uneori, alături de antibioticul administrat sistemic se utilizează și antibiotic topic: ciment impregnat cu antibiotic pentru fixarea protezelor articulare, antibiotic intracameral în cazul intervențiilor pentru traumatisme penetrante ale ochiului, plasă impregnată cu antibiotic la refacerea peretelui abdominal după excizia unei tumori rectale.

În cazul intervențiilor chirurgicale de urgență, profilaxia antibiotică perioperatorie nu va aștepta rezultatul testelor pentru colonizare cu bacterii rezistente la antibiotice (care însă vor fi recoltate la momentul internării), iar riscul de portaj cu germeni cu multirezistență la antibiotice (MDR) și adaptarea schemei de profilaxie se va face pe baza primei linii de screening, reprezentată de totalitatea informațiilor anamnestice și clinice pe baza cărora se poate aprecia riscul de colonizare cu astfel de bacterii. Astfel, pacienți cu risc de colonizare cu bacterii MDR sunt:

- cei care au istoric recent de colonizare/infecție cu germeni multirezistenți (MRSA, enterococi rezistenți la vancomicină VRE, bacili Gram-negativi MDR sau XDR)
- pacienți instituționalizați sau transferați din altă unitate medicală, chiar dacă nu au menționată colonizarea cu germeni multirezistenți
- pacienți cu plăgi cronice sau purtători de dispozitive medicale cu comunicare cu mediul exterior, prezente anterior internării
- pacienți cu tratamente recente repetate cu antibiotice.

#### Măsuri pentru creșterea șansei de succes a profilaxiei perioperatorii

În analiza efectuată în 2013, ECDC identifică un număr de cinci modalități majore de creștere a eficienței profilaxiei antibiotice perioperatorii:

- constituirea unei echipe multidisciplinare pentru a dezvolta, implementa și actualiza protocolul de profilaxie antibiotică perioperatorie, care să evalueze compliance-ul cu acest protocol și să acorde un feedback privind această implementare
- administrarea antibioticului cu 60 de minute anterior inciziei
- desemnarea medicului ATI ca responsabil pentru administrarea antibioticului
- administrarea unei singure doze de antibiotic
- întreruperea profilaxiei după încheierea intervenției chirurgicale (5).

#### Probleme actuale

Există în prezent în România probleme care impun standardizarea profilaxiei antibiotice și aplicarea acestor recomandări:

-durata exagerată a profilaxiei antibiotice, cu risc crescut de ICD și de selectare de bacterii rezistente la antibiotice

-utilizarea de antibiotice cu spectru prea larg în raport cu bacteriile posibil implicate.

**Tabelul 1 – Riscul infecțios în raport cu tipul de intervenție chirurgicală (după CDC) (6)**

Clasa I – chirurgie curată Risc infecțios < 2%	-plagă operatorie suturată per primam, fără inflamație, -fără interesarea aparatului digestiv, respirator sau genito- urinar, -măsuri de asepzie corect aplicate
Clasa II – chirurgie curat- contaminată Risc infecțios <10%	-plagă operatorie cu interesarea tractului digestiv/respirator/genito-urinar, fără contaminare (ex: intervenții chirurgicale ale tractului biliar, apendice, vagin, orofaringe)
Clasa III – chirurgie contaminată Risc infecțios aproximativ 20%	-contaminare importantă cu conținut intestinal -plăgi traumatice recente (sub șase ore) -intervenții în prezența unei inflamații non-purulente, inclusiv -necroză tisulară (ex. gangrenă uscată) -greșeli importante de asepzie
Clasa IV – chirurgie murdară sau infectată Risc infecțios aproximativ 40%	-plăgi traumatice vechi (peste șase ore), cu țesuturi devitalizate și/sau semne locale de infecție -viscere perforate

### Bibliografie

1. Popescu GA, Șerban R, Pistol A. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2018. București, 2020, ISSN 2537 – 1541. Accesat la [Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Asociate Asistenței Medicale în România - 2018 \(cnscbt.ro\)](http://cnscbt.ro)
2. Plachouras D, Kärki T, Hansen S et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. [Euro Surveill.](http://euro.surveill.org) 2018; 23(46): pii=1800393. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.23.46.1800393>
3. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery Am J Health Syst Pharm. 2013; 70: 195-283. doi: 10.2146/ajhp120568
4. Global Guidelines for the Prevention of Surgical Site Infection. World Health Organization. ISBN 978 92 4 154988 2
5. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review and evidence-based guidance on perioperative antibiotic prophylaxis. Stockholm: ECDC; 2013.
6. Surgical Site Infection (SSI) Event: Center for Disease Control. 2010. <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf?agree=yes&next=Accept>.

## 2. Profilaxia antibiotică în intervențiile chirurgicale din sfera ORL (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel-Adrian Popescu)

Profilaxia antibiotică periintervenții în sfera ORL are următoarele particularități:

1. Nu se recomandă profilaxie antibiotică pentru intervențiile intraorale, de exemplu extracții dentare sau pentru patologia țesuturilor moi la pacienții fără factori de risc (1).
2. Factorii de risc asociați (imunosupresia, obezitatea, afecțiuni cronice, diabetul zaharat, prezența unor implanturi, fumatul sau consumul de alcool), istoricul alergiilor vor fi evaluați în indicația de administrare a antibioticelor în scop profilactic.
3. În cazul unor infecții preexistente, trebuie administrat tratament antibiotic țintit, în locul profilaxiei preoperatorii, preferabil cu programarea dozelor astfel încât să se administreze o doză chiar înainte de intervenție (dacă nu se poate realiza controlul infecției numai prin tratament antibiotic) (2).
4. În cazul procedurilor „curate”, fără incizii la nivelul mucoaselor, profilaxia antibiotică nu s-a dovedit eficientă în scăderea riscului de infecții perioperatorii (1, 3). Totuși, în cazul în care se recurge la inserția unui dispozitiv medical, se ia în considerare profilaxia antibiotică perioperatorie și în intervenții „curate”.
5. Profilaxia antibiotică și-a dovedit eficacitatea în studii clinice randomizate în special în intervențiile chirurgicale pentru diverse tumori maligne din sfera ORL(1, 2).

Principalii agenți etiologici implicați în infecțiile perioperatorii din sfera ORL sunt cei care fac parte din microbiota cavității bucale și a orofaringelui, atât cu bacterii aerobe cât și anaerobe: diverse specii de streptococi, stafilococi, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, etc (3, 4)

În intervențiile minore necomplicate de tipul amigdalectomie, adenoidectomie, timpanostomie, septoplastie nazală, chirurgia endoscopică a sinusurilor-de regulă nu se recomandă profilaxie antibiotică. (2, 4, 7) Singura indicație de profilaxie antibiotică în amigdalectomie este de a preveni infecții la pacienții cu risc major de evoluție severă, cum ar fi cei cu implanturi ortopedice, valve protetice sau cei cu antecedente de endocardită, boli congenitale cardiace sau transplant cardiac (1).

Schemele de profilaxie recomandată sunt menționate în tabelul 2.

1.Incizie tegumentară fără incizie a mucoaselor	2.Incizie a mucoaselor
<p><b>Cefazolină:</b>            adulți 2g (G&gt;120 kg: 3g) iv            copii: 30 mg/kg – max. 2g iv            ±</p> <p><b>Vancomicină*</b>            1g iv în perfuzie            (G&gt;80kg:1.5g)            copii: 15 mg/kg iv*</p> <p><i>Alergie la betalactamine:</i></p> <p><b>Clindamicină</b>            adulți: 600 mg-900 mg iv în perfuzie            copii 10mg/kg – max.600mg iv            ±</p> <p><b>Vancomicină*</b>            adulți:1g iv în perfuzie (1.5g la G&gt;80kg)            copii: 15mg/kg iv*</p>	<p><b>Cefazolină:</b>            adulți 2g(G&gt;120 kg: 3g)iv            copii: 30 mg/kg – max. 2g iv            +</p> <p><b>Metronidazol:</b>            adulți 500 mg iv în perfuzie            copii 10 mg/kg – max. 500 mg iv            ±</p> <p><b>Vancomicină*</b>            adulți: 1g iv în perfuzie (G&gt;80kg: 1.5g)            copii: 15 mg/kg iv  <b>sau</b></p> <p><b>Ampicilină-sulbactam</b>            adulti:3g iv            copii: 50mg/kg ampicilină iv            ±</p> <p><b>Vancomicină*</b>            adulți: 1g iv în perfuzie (&gt;80kg: 1.5g)            copii: 15mg/kg iv)</p> <p><i>Alergie la betalactamine:</i></p> <p><b>Clindamicină</b>            adulți 600mg -900mg iv în perfuzie            copii 10 mg/kg – max. 600mg iv            ±</p> <p><b>Vancomicină*</b>            1g iv în perfuzie&gt;80kg: 1.5g )            copii: 15mg/kg iv</p>
*doar dacă există risc crescut pentru MRSA;	
Adaptat după (1, 2, 3, 5, 6)	

**Tabelul 2-Scheme de profilaxie antibiotică în intervențiile ORL**

#### **Bibliografie:**

- 1.A. C. X. Ottoline, S. Tomita, M. da P. C. Marques, F. Felix, P. N. Ferraiolo, and R. S. S. Laurindo, Antibiotic prophylaxis in otolaryngologic surgery, *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, vol. 17, no. 1, pg. 85–91, Jan. 2013, doi: 10.7162/S1809-97772013000100015.
- 2.D. W. Bratzler *et al.*, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery., *Amj. Heal. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 3, pg. 195–283, Feb. 2013, doi: 10.2146 /ajhp120568.
- 3.Ahp, “Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery”
- 4.Elisabeta-Otilia Benea, Liana Cătălina Gavriliu, Cristina Popescu, Gabriel-Adrian Popescu *Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018*. București 2018. ISBN: 978-973-0-25990-2
- 5.“David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S., M.D. Saag - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (2018) - libgen.lc.pdf.” .
- 6.B. D. Nelson Elizabeth Barnett *et al.*, *Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy*. 2019.
7. ORDIN Nr. 1528 din 13 decembrie 2013 pentru aprobarea Ghidului de profilaxie antibiotică în chirurgie. EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 827 din 23 decembrie 2013

### **3. Profilaxia perioperatorie în ortopedie, neurochirurgie, oftalmologie, chirurgia cardiovasculară și chirurgia toracică (Valeriu Gheorghiu)**

Obiectivul final al profilaxiei perioperatorii cu antibiotice este de a scădea morbiditatea și mortalitatea asociată intervențiilor chirurgicale, precum și reducerea duratei și costurilor asociate îngrijirii pacienților.

Principiile de profilaxie antibiotică perioperatorie adecvată:

- Antibioticele, ca unică măsură, nu pot preveni infecțiile postoperatorii. Strategiile de prevenire a infecțiilor la locul intervenției chirurgicale trebuie să includă:
  - Igiena corectă a mâinilor;
  - Pregătirea corespunzătoare a tegumentelor;
  - Tehnicile chirurgicale meticuloase efectuate, cu controlul hemostazei și minimalizarea traumatismelor tisulare;
  - Respectarea protocolului de dezinfecție/ circuitelor în blocul operator/ spațiu adecvat în sala de operație;
  - Respectarea protocolului de sterilizare a instrumentarului;
  - Optimizarea factorilor de risc ce țin de pacient (ex. controlul glicemiei);
  - Toaleta corectă a plăgii postoperatorii.
- Profilaxia antibiotică perioperatorie este recomandată în proceduri cu rată ridicată de infecție postoperatorie sau în procedurile care presupun implant de material străin (Clasa II-III CDC).

Pentru a eficientiza această metodă de profilaxie se recomandă:

- Administrarea pe cale intravenoasă întrucât asigură concentrații predictibile de antibiotic la un anumit moment dat;
- Antibioticele preferate sunt beta-lactaminele întrucât ating rapid niveluri eficiente și cele mai multe date sunt acumulate pentru scheme profilactice cu beta-lactamine; de aceea se impune o anamneză riguroasă privind istoricul de alergie la beta-lactamine (atenție la interpretarea eronată a diverselor reacții adverse drept alergie);
- administrarea antibioticului care are spectrul cât mai apropiat de cel al posibilelor infecții postoperatorii cu bacterii endogene; profilaxia cu antibiotice cu un spectru mai larg decât cel necesar nu crește eficiența profilaxiei, dar crește riscul efectelor adverse
- decontaminarea tegumentară și a mucoasei nazale este recomandată la purtătorii de stafilococi. Testarea portajului de stafilococi preoperator se efectuează din exsudat nazal și din alte două situsuri (vezi ghidul de microbiologie).

Deși există un risc de infecții postoperatorii cu stafilococi metilicilino rezistenți (meti-R), acesta este mult mai redus decât cel de infecții cu stafilococi metilicilinosensibili, așa încât nu se recomandă ca regulă înlocuirea beta-lactaminelor anti-MSSA cu glicopeptide (vancomicină), ci identificarea și selectarea

pacienților la care aceasta este indicată:

- pacient colonizat cu MRSA;
- pacient cu un risc ridicat pentru o astfel de colonizare (instituționalizat, hemodializat cronic, cu spitalizări recente, tratament antibiotic injectabil în ultimele 3 luni);

În aceste cazuri se preferă administrarea vancomicinei asociat cu cefazolina/oxacilina pentru că de cele mai multe ori pacienții sunt colonizați cu populații mixte de stafilococi meti-S și meti-R, iar betalactaminele sunt mai eficiente decât vancomicina asupra izolatelor meti-S. Dacă este demonstrată colonizarea cu MRSA "comunitar" sensibil la clindamicină sau trimetoprim-sufametoxazol, acestea pot înlocui vancomicina; un risc sporit de colonizare cu MRSA "comunitar" a fost descris la:

- persoane cu igienă deficitară, persoane fără adăpost;
- persoane care provin din colectivități semi-închise (cantonamente, cazărmi, sporturi de contact, internate);
- persoane în contact cu pacienți diagnosticați cu infecții cu tulpini de MRSA comunitar;

Alegerea antibioticelor recomandate în profilaxia primară a infecțiilor postoperatorii ar trebui să îndeplinească preferabil următoarele criterii:

- Mecanism de acțiune bactericid;
- Acțiune pe germeii care colonizează regiunea anatomică interesată;
- Penetrabilitate la nivelul zonei de intervenție chirurgicală;
- Risc scăzut de efecte adverse;
- Efecte negative minime pe microbiota pacientului și flora de spital;
- Risc minim de apariție a infecției cu *C. Difficile*;
- Se preferă beta-lactaminele: cefalosporine de generația 1 (cefazolina) față de cele de generația 2 și 3;
- Se utilizează întotdeauna doza terapeutică;
- Nu se ajustează doza inițială la rata estimată de filtrare glomerulară (eGFR);

Antibioticele cu administrare sistemică utilizabile în profilaxia perioperatorie a intervențiilor abordate în acest capitol, cu dozele recomandate, sunt prezentate în tabelul 3.

**Tabelul 3 – Antibiotice utilizate în profilaxia perioperatorie (în ortopedie, neurochirurgie, oftalmologie, chirurgia cardiovasculară și chirurgia toracică)**

<b>DOZELE DE ANTIBIOTIC RECOMANDATE</b>			
<b>Antibiotice frecvent folosite în profilaxia infecțiilor postoperatorii</b>			
<b>Antibiotic</b>	<b>Doza recomandată</b>	<b>Interval de readministrare* (ore)</b>	<b>Mențiuni</b>
<b>Cefazolină</b>	Adult: 2 g (>120 Kg: 3g) Copii: 50 mg/kg, maxim 2 g	4	
<b>Clindamicina</b>	Adult: 900 mg Copii: 10 mg/Kg (maxim 900 mg)	6	
<b>Vancomicină</b>	Adult < 80 Kg: 1 g; 80-99 Kg: 1,25 g 100-120 Kg: 1,5 g; peste 120 Kg: 2 g Copii: 15-20 mg/Kg	12	Necesită admin. în pev prelungită (1 g în minim 60 min)

\*Doar dacă există una dintre indicațiile readministrării

### Alte antibiotice utilizate în profilaxia perioperatorie

Antibiotic	Doza recomandată (parenteral – i.v.)	Intervalul de readministrare* (ore)	Mențiuni
<b>Ampicilina-sulbactam</b>	3 g doza pediatrică: 50mg/kg pentru ampicilină (max. 2g)	2	
<b>Cefuroximă</b>	1.5 g doza pediatrică: 50mg/kg (max. 1.5g)	4	
<b>Ertapenem</b>	1 g doza pediatrică: 15mg/kg (max. 1g)	Nu este cazul	
<b>Gentamicină</b>	5 mg/Kgc (o singură doză) Cl creatinină < 20 ml/min: 2mg/Kg (o singură doză) Copii: 2.5mg/kg	Nu este cazul	
<b>Metronidazol</b>	500 mg iv Copii: 15 mg/kg (max. 500 mg)	Nu este cazul	
<b>Oxacilină</b>	Adult: 1-2 g	2	

Asociat cu profilaxia perioperatorie ce include antibiotice cu administrare sistemică, în anumite intervenții chirurgicale se poate recurge și la administrarea locală de antibiotice:

- fixarea protezelor articulare cu ciment impregnat cu antibiotic;
- administrarea intracamerală de antibiotic pentru înlocuirile de cristalin și pentru intervențiile în cazul traumatismelor penetrante ale ochiului;
- administrarea unei doze de antibiotic intraventricular în caz de implantare a unui drenaj LCR;
- implantare de burete/plasă impregnate cu gentamicină la refacerea peretelui abdominal/toracic după excizie de tumoră rectală sau după sternotomie.

**Tabelul 4 - Scheme de profilaxie recomandate în funcție de tipul intervențiilor chirurgicale**

<b>A. CHIRURGIA ORTOPEDICĂ</b>		
	<b>Antibiotic recomandat</b>	<b>Alternativa (alergie la beta-lactamine)</b>
Intervențiile "curate" (mână, picior, genunchi) la care nu se implantează material străin	Nu necesită profilaxie cu antibiotice	
Chirurgia vertebrală, implant de materiale protetice, osteosinteză, artroplastie	<b>cefazolină sau oxacilină</b>	<b>clindamicină sau vancomicină</b>
<b>Atenție:</b>		
➤ <b>la pacienții depistați cu portaj cu MRSA nazal și/sau cutanat (în situsurile recomandate în ghidul de microbiologie) sau cu factori de risc pentru colonizare cu MRSA, la care rezultatele</b>		



sunt indisponibile la momentul intervenției, se asociază în schema de antibioprofilaxie cunoscută, o doză de vancomicină.

- la pacienții depistați cu portaj cu MRSA nazal și/sau cutanat se recomandă perioperator aplicații intrazonale de mupirocin unguent 2% de 2 ori pe zi cu sau fără baie zilnică cu săpun pe bază de gluconat de clorhexidină (ideal timp de 5 zile, anterior intervenției)

B. NEUROCHIRURGIE		
	Antibiotic recomandat	Alternativa (alergie la beta-lactamine)
Craniotomie	cefazolină	vancomicină
Implant de șunt ventricular		
Mielomeningocel		
Chirurgie spinală		

C. CHIRURGIA OFTALMOLOGICĂ	
Cataractă, glaucom, transplant corneei, traumatism penetrant ocular, intervenție glande lacrimale	<b>Administrarea topică de antimicrobiene</b> •1 picătură la 5 minute în decursul ultimei ore înainte de intervenție: neomicină; polimixină B, fluoroquinolone;
	<b>Opțional:</b> cefazolină (100 mg) subconjunctival sau (1–2.5 mg) sau cefuroximă (1 mg) intracameră la finalul intervenției

D. CHIRURGIE CARDIACĂ		
	Antibiotic recomandat	Alternativa (alergie la beta-lactamine)
By-pass coronarian	cefazolină	vancomicină
Protezare valvulară		
Proceduri de inserție a materialelor străine intracardiace (sonde de cardiostimulare, etc)		
Intervenție pe cord deschis		
Suport funcție de pompă		
Situații speciale = dispozitivele electronice cardiace implantabile (DECI)	cefazolină sau oxacilină	vancomicină anvelopa antibiotică a dispozitivului
<b>Atenție:</b>		
➤ la pacienții depistați cu portaj cu MRSA nazal și/sau cutanat (în situsurile recomandate în ghidul de microbiologie) sau cu factori de risc pentru colonizare cu MRSA, la care		

rezultatele sunt indisponibile la momentul intervenției, se asociază în schema de antibioprofilaxie cunoscută, o doză de vancomicină.

- la pacienții depistați cu portaj cu MRSA nazal și/sau cutanat se recomandă perioperator aplicații intrazonale de mupirocin unguent 2% de 2 ori pe zi cu sau fără baie zilnică cu săpun pe bază de gluconat de clorhexidină (ideal timp de 5 zile, anterior intervenției)

#### E. CHIRURGIE VASCULARĂ

	Antibiotic recomandat	Alternativa (alergie la beta-lactamine)
Amputație membru inferior	(clindamicină sau vancomicină) + gentamicină	
Alt tip de intervenție	cefazolină	vancomicină

**Dispozitivele electronice cardiace implantabile (DECI)** (stimulatoarele, defibrilatoarele și dispozitivele de resincronizare cardiacă) sunt indicate pentru o serie de afecțiuni cardiovasculare amenințătoare de viață. Deși aceste dispozitive îmbunătățesc considerabil prognosticul pacienților cu afecțiuni cardiovasculare, ele pot fi asociate, de asemenea, cu un risc potențial crescut de complicații, iar o categorie de complicații severe este cea a infecțiilor acestor dispozitive, caracterizate de morbiditate semnificativă, spitalizări frecvente și reducerea supraviețuirii.

#### Infecțiile DECI se pot produce prin două mecanisme:

- colonizarea bacteriană directă a sondelor și/sau a generatorului de impulsuri în timpul implantării sau al manipulării ulterioare; se produce inițial o infecție a buzunarului care poate disemina de-a lungul tunelului intravascular și să determine bacteriemii
- bacteriemia cu un focar septic primar diferit care determină infecția secundară a dispozitivului.

Etiologia acestor infecții este dominată de bacterii Gram-pozitive (70-90%), în special de stafilococi, atât stafilococi coagulazo-negativi, cât și *Staphylococcus aureus*, care reprezintă cele mai frecvente etiologii pentru bacteriemie și infecțiile precoce ale buzunarului; procentele reprezentate de stafilococii meti-R diferă de la statistică la statistică, în raport cu regiunea geografică și perioada de timp analizată. Bacteriile Gram-negative sunt mai puțin implicate (sub 10%), în timp ce alte bacterii sau fungii sunt foarte rar evidențiate ca etiologii ale acestor infecții.

#### Măsuri de prevenire a infecțiilor DECI

**a) Profilaxia antibiotică.** Administrarea sistemică de antibiotic s-a dovedit că reduce riscul relativ de infecție cu 40%-95% comparativ cu pacienții la care nu s-a administrat:

- a. **cefazolină iv (1-2 g)** sau **oxacilină iv (1-2 g)** cu 60 minute anterior inciziei;
- b. în caz de alergie la betalactamine (inclusiv cefalosporine) se indică **vancomicină iv (15 mg/Kgc)**, pev lent pe durată mai mare de 60 de minute, începând cu 120 min anterior inciziei;

În plus față de administrarea sistemică se poate recurge și la administrare locală de antibiotic: un înveliș antibacterian (anvelopa antibiotică) ce asigură eliberarea locală de minociclină și rifampicină pentru minim 7 zile post-procedural, cu reducerea riscului de infecție și formarea de biofilm și care se resoarbe complet în aproximativ 9 săptămâni.

Nu se recomandă instilații locale, la nivelul buzunarului, de antibiotice și antiseptice.

**b) Măsuri generale de prevenire a infecțiilor la nivelul DECI:**

- Temporizarea procedurilor de implantare la pacienți cu febră sau semne de infecție;
- Controlul glicemic peri-procedural;
- Controlul terapiei anticoagulante cu evitarea hematoamelor la locul de inserție;
- Eradicarea portajului nazal cu stafilococ, respectiv decontaminarea tegumentelor cu clorhexidină anterior procedurii;

<b>F. CHIRURGIE TORACICĂ</b>		
Toracotomie, rezecție pulmonară, lobectomie, pneumonectomie	<b>cefazolină</b> sau <b>ampicilină-sulbactam</b>	<b>vancomicină</b>
Toracoscopie video-asistată		Dacă risc crescut/cert de colonizare cu MRSA și/sau bacterii Gram-negative secretoare de ESBL se asociază <b>vancomicină</b> , respectiv <b>ertapenem</b>

### **Concluzii**

Profilaxia antibiotică perioperatorie a devenit standardul de îngrijire pentru intervențiile chirurgicale curat-contaminate, contaminate precum și pentru intervențiile chirurgicale care implică inserarea dispozitivelor artificiale.

Spectrul antibacterian al antibioticului selectat trebuie să acopere doar agenții patogeni probabili implicați în generarea infecțiilor postoperatorii.

O doză unică de antibiotic este de obicei suficientă dacă durata intervenției chirurgicale este mai mică de patru ore.

Utilizarea inadecvată a antibioticelor pentru profilaxia chirurgicală crește atât costul spitalizării, cât și presiunea de selecție la nivelul microbiotei favorizând rezistența bacteriană la antibiotice și apariția de patologie postantibiotică precum ICD sau candidoze.

### **Bibliografie:**

1. Bratzler D.W., Dellinger E.P., Olsen K.M. et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health-Syst Pharm. 2013; 70:195-283;
2. ORDIN Nr. 1528 din 13 decembrie 2013 pentru aprobarea Ghidului de profilaxie antibiotică în chirurgie. EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL NR. 827 din 23 decembrie 2013;
3. Benea E.O., Gavrilu L.C., Popescu C., Popescu G.A. Ghidul Angelescu. Terapie antimicrobiană 2018. ISBN: 978-973-0-25990-2 (paginile 255-265);
4. <https://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/9pscSSIcurrent.pdf> [Accesat pe 20 mai 2018];
5. Ierano C., Manski-Nankervis Jo-A., James R., Rajkhowa A., Peel T., Thursky K. Surgical antimicrobial prophylaxis. Aust Prescr 2017;40:225–9;
6. Blomstro¨m-Lundqvist C, Traykov V, Erba PA, Burri H, Nielsen JC, Bongiorno MG et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections— endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVI) and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur J Cardiothorac Surg 2020;57:e1– 31.
7. Ontario Health (Quality). Pre-surgical Nasal Decolonization of Staphylococcus aureus: A Health

#### **4. Profilaxia antibiotică perioperatorie în chirurgia abdominală (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)**

În cazul unor infecții preexistente pentru care este necesar controlul chirurgical al sursei, trebuie administrat tratament antibiotic țintit în locul profilaxiei preoperatorii, preferabil cu programarea dozelor astfel încât să se administreze o doză chiar înainte de intervenție (dacă nu se poate realiza controlul infecției numai prin tratament antibiotic) (1).

##### **Intervențiile gastro-duodenale**

Procedurile antireflux și vagotomia înalt selectivă pentru ulcere sunt intervenții curate care nu necesită profilaxie antibiotică, în contrast cu celelalte intervenții curat-contaminate în care se indică o asemenea profilaxie: rezecții cu sau fără vagotomie pentru ulcere gastrice sau duodenale, rezecții pentru cancere gastrice, PEG (gastrostomie endoscopică percutană), pancreaticoduodenectomie, proceduri bariatrice.

Principalii germeni implicați în infecțiile după aceste intervenții sunt: stafilococi, streptococi (numai în cazul intervențiilor efectuate transcutanat), *Enterobacterales* (*E. coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*), enterococi (1, 3, 4)

##### **Intervențiile pe căile biliare**

Nu se recomandă profilaxie antibiotică în cazul intervențiilor laparoscopice electivă, la persoane fără factori de risc.

În cazul infecțiilor după aceste intervenții germenii cel mai frecvent implicați sunt: *E. coli*, *Klebsiella spp.*, enterococi; acestora li se alătură stafilococii și streptococii în cazul intervențiilor transcutanate. (1, 3, 4)

##### **Apendicectomii**

Apendicitele acute sunt considerate necomplicate (apendice inflammat acut) și complicate (apendicită perforată sau gangrenoasă, inclusiv plastron apendicular sau peritonită). Apendicitele complicate se încadrează ca infecții intraabdominale complicate, motiv pentru care se efectuează antibioterapie curativă deci nu profilaxie perioperatorie antibiotică. Profilaxia antibiotică trebuie administrată în cazul tuturor apendicectomiilor necomplicate (2).

Agentii etiologici frecvent implicați în infecțiile postapendicectomie sunt: bacili Gram- negativi anaerobi (*Bacteroides fragilis*) și aerobi (*E.coli*), streptococi, stafilococi, enterococi.

##### **Intervenții pe intestinul subțire**

Intervențiile la acest nivel necesită profilaxie antibiotică perioperatorie. Agenții etiologici cel mai frecvent implicați sunt: *Enterobacterales* (cel mai frecvent izolat fiind *E. coli*), streptococi, stafilococi, enterococi (1).

##### **Intervenții chirurgicale pentru hernie**

Se recomandă administrarea profilaxiei antibiotice în toate intervențiile de hernioplastie (reparație cu plasă) sau herniorafie (reparație prin sutură). Riscul de infecții perioperatorii este mai mare în hernioplastii comparativ cu herniorafiile; stafilococii, streptococii, enterococii sunt cele mai frecvente bacterii izolate (1).

### Intervenții coloretale

Factorii de risc pentru infecții perioperatorii sunt cei generali, descriși anterior la care se adaugă o durată a procedurii de peste 3-4 ore, hipoalbuminemia, perforația intestinală și/sau contaminarea fecală a câmpului operator, anemia severă, hiperglicemia, hipotermia, obezitatea (1).

Bacteriile Gram negative (*B. fragilis*, urmat de *E. coli*) sunt cel mai frecvent implicate în infecțiile perioperatorii.

**Tabelul 5- Scheme de profilaxie antibiotică perioperatorie pentru intervenții pe tract digestiv**

Intervenții chirurgicale	Antibiotic recomandat	Interval de repetare doză (de la momentul primei doze)
Esofagiene și Gastroduodenale ▪Proceduri care implică secționarea mucoasei tractului digestiv ▪Proceduri fără secționarea mucoasei <sup>1</sup>	<b>Cefazolină</b>  Alergie betalactamine: <b>Clindamicină</b> sau <b>vancomicină*</b> + <b>gentamicină</b>	4h  6h/ Nu se repetă (NA)  NA
<sup>1</sup> Numai în cazul persoanelor cu risc crescut de infecții postoperatorii – obezitate morbidă, DZ, cancer, sângerare sau perforația tubului digestiv, aciditate gastrică scăzută, obstrucție gastrică		
Căi biliare ▪Proceduri deschise ▪Proceduri laparoscopice <sup>2</sup>	<b>Cefazolină/cefuroximă/ceftriaxonă + gentamicină/amikacină</b> sau <b>Ampicilină-sulbactam**</b>  <i>Alergie betalactamine:</i> <b>Clindamicină</b> (sau <b>vancomicină</b> ) + <b>Gentamicină</b>	4 ore/4 ore/NA NA 2 ore  6 ore/NA NA
▪ERCP – numai în cazul în care există obstrucție	<b>Ampicilină-sulbactam**</b>	2 ore
<sup>2</sup> Numai în cazul persoanelor cu risc crescut de infecții postoperatorii: vârstă >70 ani, litiază CBP, icter mecanic, diabet zaharat, proceduri ce necesită o durată mai mare de timp		
Intestin subțire ▪Fără obstrucție  ▪Cu obstrucție	<b>cefazolină + gentamicină</b> <i>Alergie betalactamine</i> <b>clindamicină + gentamicină</b> <b>cefazolin + gentamicină + metronidazol</b> <i>Alergie betalactamine:</i> <b>metronidazol+gentamicină</b>	4 ore/nu se aplică  6 ore/nu se aplică 4 ore/nu se aplică/nu se aplică  NA

Hernioplastie, herniorafie	<b>cefazolină ± vancomicină*</b> Dacă se pătrunde în lumenul intestinal se va adăuga <b>metronidazol</b>	4ore/NA		
Colorectale	<b>Ampicilină-sulbactam</b> eventual <b>cefuroxim + metronidazol</b>	4 ore 2 ore/NA		
	<i>Alergie la betalactamine:</i> <b>metronidazol + gentamicină</b> <b>clindamicină + gentamicină</b>	NA/NA		
	<b>Vancomicina</b> se adaugă dacă există colonizare cu MRSA sau VRE			
Profilaxia antibiotică orală utilizată împreună cu pregătirea mecanică a colonului în intervențiile programate				
	<b>Rifaximină + Metronidazol</b>	600 mg po 1 g po	15 mg/kg po	
Apendicectomie	<b>cefazolină + metronidazol ± vancomicină*</b> Alergie la betalactamine: <b>clindamicină + gentamicină</b>	4 ore/NA/NA 6 ore/NA		
<b>Pentru dozele recomandate a se vedea tabelul 3</b>				
*Dacă există risc crescut de infecție cu MRSA sau cu <i>Enterococcus faecium</i> (pacienți colonizați) sau la cei alergici la betalactamine				
** Decizia de a administra ampicilină-sulbactam trebuie să țină cont de rezistența locală a <i>E. coli</i> .				
***Gentamicina trebuie limitată la o singură doză preoperator. Doza este calculată în funcție de Masa corporală actuală (MCA). În obezitate, cu greutate mai mare cu 20% față de Masa corporală ideală (MCI), doza se ajustează utilizând pentru calcul o masă apreciată ca MCI+ 0.4 (MCA-MCI).				
Adaptat după(1, 5, 6, 7)				

### Bibliografie:

1. D. W. Bratzler *et al.*, Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery., *Amj. Heal. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 3, pp. 195–283, Feb. 2013, doi: 10.2146/ajhp120568.
2. S. I. Berríos-Torres *et al.*, “Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017.” *JAMA Surg.*, vol. 152, no. 8, pp. 784–791, Aug. 2017, doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
3. “WHO | Global guidelines on the prevention of surgical site infection,” *WHO*, 2019, Accessed: Apr. 25, 2021. [Online]. Available: <http://www.who.int/infection-prevention/publications/ssi-prevention-guidelines/en/>.
4. K. A. Ban *et al.*, “American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update,” in *Journal of the American College of Surgeons*, Jan. 2017, vol. 224, no. 1, pp. 59–74, doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.029.
5. Elisabeta-Otilia Benea, Liana Cătălina Gavrilu, Cristina Popescu, Gabriel-Adrian Popescu *Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018*. București 2018. ISBN: 978-973-0-25990-
6. “David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S., M.D. Saag - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (2018) - libgen.lc.pdf.” .
7. B. D. Nelson Elizabeth Barnett *et al.*, *Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy*. 2019.

## 5. Profilaxia antibiotică perioperatorie în obstetrică-ginecologie (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

În cazul unor infecții preexistente pentru care este necesar controlul chirurgical al sursei, trebuie administrat tratament antibiotic ținut în locul profilaxiei preoperatorii, preferabil cu programarea dozelor astfel încât să se administreze o doză chiar înainte de intervenție (1).

### Operațiile cezariene

Factorii de risc pentru endometrită includ operația cezariană efectuată în urgență, travaliul prelungit cu multiple examinări vaginale, timp prelungit de la ruperea membranelor, boli sistemice, obezitate. Dintre aceștia, travaliul prelungit în prezența membranelor rupte, pare să fie cel mai frecvent întâlnit. (3) Orice femeie care are un travaliu mai lung de 6-8 ore de la momentul rupturii membranelor amniotice trebuie considerată ca având un risc ridicat de endometrită! (3, 4)

Endometritele au în general etiologie plurimicrobiană: streptococi, în special streptococul de grup B, enterococi, bacili Gram-negativi (BGN) aerobi (*E. coli*), BGN anaerobi – *Prevotella bivia*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Ureaplasma urealyticum*.

### Histerectomiile

Histerectomiile, indiferent de cale de abord ( vaginală sau abdominală) sunt considerate intervenții cu risc crescut pentru infecțiile postoperatorii. Riscul de infecții postoperatorii este crescut de durata lungă a intervenției, diabetul zaharat, obezitatea, boala arterială periferică, bolile de colagen, anemia, transfuziile, antecedente de infecții postoperatorii, neoplasmale, radioterapie anterioară (1).

Infecțiile postoperatorii după histerectomie sunt de multe ori plurimicrobiene, mai adesea fiind implicați enterococi, *Enterobacterales*, *Bacteroides spp.*, la care se adaugă pentru intervențiile pe cale abdominală și cocii Gram pozitivi (1).

**Tabel 6- Profilaxia antibiotică perioperatorie în intervenții ginecologice**

Intervenție	Antibiotice recomandate
Operație cezariană - electivă - de urgență  -cu membrane rupte, travaliu declanșat	<b>Cefazolină ± vancomicină*</b>  În caz de alergie la betalactamine: <b>Clindamicină (vancomicină) + gentamicină****</b>  Se adaugă <b>azitromicină 500 mg iv ( dacă este disponibilă) sau po</b>
Histerectomie ▪ vaginală ▪ abdominală	<b>Cefazolină</b> <b>Ampicilină-sulbactam 3g iv**</b> <b>Cefazolină + metronidazol ± vancomicină*</b>  <i>Alergie betalactamine:</i> <b>Clindamicină + Gentamicină****</b> <b>Metronidazol 500mg iv + Gentamicină**** (Ciprofloxacină 400mg iv***)</b>

Evacuare uterină (avort chirurgical, suțiuine, dilatare și chiuretaj)	Trimestrul I : <b>Doxiciclină</b> 300 mg perioperator + 100 mg postoperator  Trimestrul II: <b>cefuroximă + metronidazol sau clindamicină 3 doze</b>
<p><b><i>Pentru dozele recomandate a se vedea tabelul 3</i></b></p> <p>*La pacientele colonizate cu MRSA</p> <p>**Decizia de a administra ampicilină-sulbactam trebuie luată cunoscând profilul local de rezistență al tulpinilor de <i>E. coli</i> la acestea.</p> <p>***Fluorochinolonele sunt contraindicate în sarcină și la femeile care alăptează.</p> <p>****<b><i>Pentru calculul dozei de gentamicină a se vedea tabelul 5</i></b></p>	
Adaptat după (1,4,5, 6,10)	

### **Manopere ginecologice pentru care nu se recomandă profilaxie antibiotică:**

- Naștere vaginală (cu excepția colonizării cu streptococ grup B)
- Cerclaj uterin
- Extracția manuală a placentei
- Histerosalpingografie, sonohisterografie
- Proceduri laparoscopice – diagnostice, sterilizare tubară, alte intervenții cu excepția histerectomiei
- Proceduri transcervicale (1):
  - Histeroscopie: diagnostică sau curativă
  - Inserția de dispozitive intrauterine
  - Biopsie de endometru
  - Dilatare și chiuretaj pentru alte indicații decât sarcină
  - Biopsie cervicală, conizație cu acul diatermic, chiuretaj endocervical (1).

### **Profilaxia infecției perinatale cu streptococ β hemolitic de grup B**

Infecția neonatală cu SGB prezintă o severitate crescută, cele mai frecvente forme de manifestare fiind septicemia, pneumonia sau meningita.

La femei cu naștere pe cale vaginală colonizarea cu streptococ β hemolitic de grup B (SGB) a tractului genito-urinar și gastrointestinal reprezintă principalul factor de risc pentru infecția neonatală cu debut precoce. Aproximativ 50% din femeile colonizate cu SGB vor transmite bacteria nou-născuților, transmiterea având loc în timpul travaliului, după ruperea membranelor; de aceea, efectuarea operației cezariene înainte de ruptura membranelor amniotice împiedică această transmitere aproape complet [7]. O altă consecință este că nu se impune profilaxia infecției cu SGB dacă se programează cezariană și se efectuează înainte de ruperea membranelor amniotice; în schimb, la aceste gravide este necesară testarea portajului de stafilococi, mai ales de stafilococi meti-R, pentru a încerca decontaminarea nazală și tegumentară.

Screeningul vaginal și anal pentru streptococ de grup B se recomandă tuturor femeilor însărcinate pe parcursul săptămânilor 36-37 de sarcină, cu 2 excepții: femeile cu bacteriurie cu SGB pe parcursul sarcinii aflate în curs și femeile care au dat naștere anterior unui nou-născut cu boală invazivă SGB; la ambele categorii profilaxia este obligatorie în cazul nașterii vaginale (7, 8). În cazul femeilor însărcinate aflate la termen, fără culturi efectuate, pentru a avea un rezultat rapid, se pot utiliza teste de amplificare a acizilor nucleici în măsura în care sunt disponibile (7).

Prezența colonizării vaginale cu SGB nu impune administrarea imediată de antibiotic activ, ci



profilaxia antibiotică intrapartum. Situațiile în care o asemenea profilaxie antibiotică este indicată sunt următoarele (5,7,8):

- Bacteriurie cu SGB pe parcursul sarcinii curente
- Nașterea anterioară a unui nou-născut cu boală invazivă cu SGB
- Cultură din secreția vaginală efectuată în săptămânile 35-37 de sarcină a fost pozitivă pentru SGB
- Febră intrapartum (>38°C)
- Naștere prematură (vârstă gestațională < 37 săptămâni), indiferent de evidențierea portajului vaginal de SGB până la acel moment.
- Membrane rupte de peste 18 ore
- Cultură pozitivă pentru SGB la o sarcină anterioară, cu status necunoscut în sarcina actuală
- Test rapid de amplificare a acizilor nucleici pozitiv (5,7,8)

În schimb, există și situații în care profilaxia antibiotică intrapartum a infecției cu SGB nu este recomandată:

- Culturi negative SGB în ultimele 5 săptămâni anterior nașterii în sarcina curentă
- Operație cezariană programată la gravidă cu membrane amniotice intacte, indiferent de statusul de colonizare cu SGB

Test rapid de amplificare a acizilor nucleici negativ și absența altor factori de risc la femeii netestate prin culturi SGB (7,8).

**Tabelul 7 - Profilaxia infecției neonatale cu SGB**

PROFILAXIA ANTIBIOTICĂ A INFECȚIEI SEVERE NEONATALE CU STREPTOCOCC DE GRUP B		
	REGIMURI UTILIZATE	ALERGIE LA PENICILINE
INTRAPARTUM-	<p><b>Penicilină G</b> 5 MU iv doză de încărcare, apoi 2.5-3 MU iv la fiecare 4 ore până la naștere SAU</p> <p><b>Ampicilină</b> 2g iv doză de încărcare, apoi 1g iv la fiecare 4 ore până la naștere sau</p> <p><b>Cefazolină</b> 2g iv doza de încărcare, apoi 1 g la 8 ore până la naștere</p>	<p>▪Risc scăzut de șoc anafilactic la <u>cefalosporine</u>: <b>Cefazolină</b> 2g iv doză inițială, apoi 1g la fiecare 8 ore până la naștere</p> <p>▪Risc crescut de șoc anafilactic se recomandă determinarea sensibilității SGB la clindamicină și eritromicină</p> <p><u>Susceptibil</u>: <b>Clindamicină</b> 900 mg iv la fiecare 8 ore până la naștere</p> <p><u>Rezistent</u>: <b>Vancomicină</b> 2 g iv doză inițială, apoi 1g iv la fiecare 12 ore până la naștere</p>
Adaptat după (7, 9, 10)		

#### Bibliografie

1. D. W. Bratzler *et al.*, "Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery," *Am. J. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 3, pp. 195–283, 2013, doi: 10.2146/ajhp120568
2. S. I. Berríos-Torres *et al.*, "Centers for Disease Control and Prevention Guideline for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017.," *JAMA Surg.*, vol. 152, no. 8, pp. 784– 791, Aug. 2017, doi: 10.1001/jamasurg.2017.0904.
3. A. P. C. on F. and N. and A. C. on O. Practice, *Guidelines for Perinatal Care, 8th Edition*. American Academy of Pediatrics, 2017
4. F. Smaill and G. J. Hofmeyr, "Antibiotic prophylaxis for cesarean section.," *Cochrane database Syst.*

Rev., no. 3, p. CD000933, 2002, doi: 10.1002/14651858.CD000933

5. Elisabeta-Otilia Benea, Liana Cătălina Gavrilu, Cristina Popescu, Gabriel-Adrian Popescu *Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018*. București 2018. ISBN: 978-973-0-25990-
6. "David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S., M.D. Saag - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (2018) - libgen.lc.pdf."
7. "Prevention of Group B Streptococcal Early-Onset Disease in Newborns: ACOG Committee Opinion, Number 797," *Obs. Gynecol*, p. 135:e51, 2020
8. S. B. on behalf of the R. C. of O. and G. Hughes RG, Brocklehurst P, Steer PJ, Health "Prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. Green-top Guideline No. 36," *BJOG*, pp. 124:e280-e305, 2017.
9. B. A. C. Cheston B. Cunha, *Antibiotic Essentials*, Seventeenth Edition. 2020
10. Uptodate.com, Antimicrobial prophylaxis for gynecologic and obstetric surgery in adults, Last accessed on 27th of May, 2021

## 6. Profilaxia antibiotică perioperatorie în urologie (Gabriel Adrian Popescu)

### Importanța problemei

Importanța profilaxiei perioperatorii în urologie derivă din următoarele constatări:

-Există un risc de apariție a unor infecții după intervenții/manopere urologice: infecții ale plăgii operatorii (superficiale sau profunde), infecții urinare (abcese renale, pielonefrite acute, cistite acute), infecții genitale (prostatită acută, orhiepididimită), infecții sistemice (septicemii) sau infecții la distanță (de exemplu – pneumonii)

-Profilaxia antibiotică perioperatorie contribuie la reducerea acestui risc.

Profilaxia antibiotică perioperatorie face parte dintr-un ansamblu de măsuri dedicat prevenirii infecțiilor postoperatorii (vezi principii de profilaxie). În afara administrării profilactice a antibioticelor este important și tratamentul antibiotic al unor infecții/colonizări demonstrate, cum sunt infecțiile urinare, bacteriuriile asimptomatice sau infecțiile de părți moi din zona unde se va efectua incizia operatorie pentru a reduce riscurile de evoluție complicată a infecției sau de diseminare bacteriană.

Observație: nu trebuie confundată profilaxia antibiotică perioperatorie care se aplică dacă nu există o infecție cunoscută, cu tratamentul infecțiilor/bacteriuriei asimptomatice existente la momentul intervenției. Acestea ar trebui tratate complet anterior intervenției/manoperei în cazul celor programate sau începând de la internare și cât este necesar, în caz de intervenții de urgență.

### Utilitatea profilaxiei antibiotice perioperatorii

Profilaxia antibiotică perioperatorie poate contribui la reducerea riscului de infecție cu germeni care colonizau pacientul anterior intervenției/procedurii și care din cauza afectării temporare a barierelor anatomice, ar putea părăsi situsurile lor și să determine infecții. Este posibilă stabilirea antibioticelor utilizabile întrucât cunoaștem bacteriile care colonizează pacientul în mod frecvent (tegumentar, intestinal, urinar) și care pot deveni agenți etiologici ai infecțiilor postoperatorii.

În schimb, există o mare variabilitate a bacteriilor ce pot contamina plaga din exterior (germeni exogeni). De aceea, profilaxia antibiotică perioperatorie NU contribuie la prevenirea oricărei infecții postoperatorii, întrucât nu pot fi anticipate infecțiile prin contaminarea exogenă a plăgii/țesuturilor profunde intra- sau postoperator, cu bacterii din mediul spitalicesc, de pe mâinile personalului (variabilitate mare a speciilor și profilelor de rezistență la antibiotice).

### Principiile profilaxiei antibiotice perioperatorii

- a) să fie respectate indicațiile profilaxiei, reprezentate de acele situații în care beneficiul anticipat este mai mare decât riscurile sale
- b) să fie activă asupra germenilor endogeni frecvent implicați în infecții postoperatorii; aceștia diferă în raport cu zonele afectate de manoperele urologice: tegumente, tract urinar, intestin. O orientare suplimentară se poate obține prin testarea portajelor pentru germeni cu probleme particulare de rezistență în cazul procedurilor programate: *Staphylococcus aureus* rezistent la metilicilină (MRSA), *Enterococcus spp* rezistent la vancomicină (VRE), bacili Gram-negativi (BGN) producători de beta- lactamaze cu spectru extins sau de carbapenemaze
- c) să fie administrată la momentul optim pentru a reduce riscurile complicațiilor septicice, cu 30-60 minute înaintea primei incizii (excepții: vancomicina, teicoplanina, fluorochinolone, pentru care se recomandă inițierea cu 60-120 minute înaintea primei incizii, deoarece se administrează lent, pe durată mai mare de timp)

- d) administrare intravenoasă pentru a atinge niveluri serice anticipabile, neinfluențate de rata de absorbție intestinală
- e) dozele administrate sunt cele terapeutice, corectate în caz de obezitate (>100 kg sau indice de masă corporală > 35 kg/m<sup>2</sup>). Doza nu se ajustează în insuficiența renală; în foarte rarele cazuri în care este nevoie de repetarea administrării la un pacient cu insuficiență renală, se utilizează aceeași doză, la interval mai mare de timp. Nu se administrează doze mai mici decât cele terapeutice!
- f) respectarea duratei minime eficiente, de regulă o singură doză, pentru a reduce riscul de efecte adverse.

Observatie: menținerea de tuburi de dren sau a unui cateter venos central nu reprezintă indicații de continuarea administrării profilactice de antibiotice. Totuși, în România, peste 75% dintre profilaxiile antibiotice perioperatorii depășesc 24 de ore!

- g) să fie definite alternative pentru pacienții alergici la prima opțiune.

#### **Indicațiile profilaxiei antibiotice perioperatorii în urologie**

În raport cu o anumită manoperă urologică indicațiile profilaxiei antibiotice sunt:

##### *a) obligatorii*

- proceduri: biopsie de prostată transrectală
- intervenții: rezecție transuretrală de prostată (posibil și de tumoră vezicală), implant proteză, nefroureterectomie, cistectomie cu derivație de flux urinar

##### *b) opționale (doar pentru pacienții cu risc mare de a face infecții sau risc mare de evoluție nefavorabilă în caz de infecție)*

- litotripsie extracorporeală

##### *c) fără indicație*

- proceduri: cistoscopie, evaluare urodinamică
- intervenții: nefrectomia, cura varicocelului, vasectomia.

Pacienți cu risc ridicat infecțios sunt cei cu vârsta înaintată, imunodepresii, diabet zaharat, obezitate extremă; în plus, un risc sporit de evoluție nefavorabilă au cei cu spitalizare prelungită, cu infecții urinare recidivante, purtătorii de sondă urinară permanentă, cei cu obstrucție urinară.

#### **Alegerea antibioticelor pentru profilaxia antibiotică perioperatorie în urologie**

Alegerea antibioticelor se face în raport cu bacteriile care pot cauza infecții postoperatorii:

- a. manopere transcutanate: streptococi, stafilococi
- b. manopere cu interesare a mucoasei urinare: *Enterobacterales*, enterococi
- c. manopere cu interesarea mucoasei intestinale: *Enterobacterales*, enterococi, *Bacteroides*

#### **Fluorochinolonele ar trebui evitate întrucât:**

- au o eficiență mult limitată la noi din cauza rezistenței *Escherichia coli* și a altor *Enterobacterales* față de acestea
- au un risc major de a declanșa infecții cu *C. difficile*.

a. Manopere transcutanate: se utilizează antibiotice active împotriva streptococilor și a MSSA, de preferat o beta-lactamină (**cefazolină**); **clindamicină** în caz de alergie la beta-lactamine

Pentru a crește eficiența profilaxiei antibiotice pentru această categorie de manopere ar trebui identificați pacienții (probabil) colonizați cu MRSA așa încât să fie: decontaminați (înainte de intervenții programate) și ajustată profilaxia antibiotică perioperatorie prin adăugarea la beta-lactamină a unui

antibiotic activ împotriva MRSA: **vancomicină, teicoplanină.**

Necesitatea utilizării unui antibiotic activ împotriva MRSA poate fi susținută de:

- **evidențierea portajului MRSA:** se recomandă recoltări de la nivel nazal, faringian, tegumentar pentru detectarea acestui portaj. Metodele de lucru utilizate sunt cultivarea sau testele rapide (de ex: amplificare genică, rezultat în 1-2 ore); iar acestea din urmă în cazul în care se efectuează o manoperă de urgență, când există suspiciunea colonizării cu MRSA
- **evaluarea riscului de portaj MRSA:** în cazurile în care este nevoie de o manoperă de urgență se iau în considerare următorii factori de risc: infecții cu MRSA sau portaj de MRSA recent demonstrate; internări în secții unde au existat infecții cu MRSA; tratamente antibiotice repetate, în special cu beta- lactamine

#### b. Manopere cu interesarea mucoasei urinare

Pacienții cu bacteriurie dovedită (sau cu simptomatologie tipică de infecții urinare/prostatită acută, chiar dacă nu există încă rezultatul uroculturii) ar trebui tratați înaintea intervenției corespunzător situației clinice:

- Prostatită acută
- Infecție urinară înaltă/joasă
- Bacteriurie asimptomatică

În cazul în care există o urocultură pozitivă se va trata pacientul cu antibiotice active *in vitro* și cu difuzie bună la nivelul segmentului de tract urinar unde are loc intervenția (vezi tratamentul infecțiilor urinare).

Profilaxia antibiotică perioperatorie se efectuează în absența acestor situații și recurge la **ampicilină-sulbactam** sau **gentamicină**; în cazul manoperelor pe tractul urinar inferior se pot folosi **nitrofurantoin** sau **fosfomicină**. Aceste antibiotice pot fi înlocuite cu unul activ împotriva BGN multirezistenți la antibiotice în cazurile în care este nevoie de o manoperă de urgență, iar pacientul a avut infecții sau portaj demonstrat recent al acestor germeni, internări în secții unde a existat circulația acestor germeni sau a primit tratamente antibiotice repetate.

#### c. Manopere cu interesarea mucoasei intestinale

Diferența față de antibioticele alese pentru profilaxia în cazul secționării mucoasei urinare este legată de necesitatea de a avea acoperire pentru BGN anaerobi intestinali (Bacteroides); în această situație profilaxia standard recurge la **aminoglicozid + metronidazol** sau la **ampicilină- sulbactam**.

În cazul intervențiilor programate ar trebui testat portajul enteral de germeni multirezistenți la antibiotice:

- testarea portajului rectal de BGN multirezistenți se face cu ajutorul mediilor cromogene (rezultat în 24 ore) sau prin cultivare clasică (rezultat în 48 de ore); dacă este identificată o asemenea tulpină se impune decontaminarea digestivă și profilaxie cu **carbapeneme** dacă se identifică BGN producător de betalactamaze cu spectru extins, respectiv **colistin** în caz de BGN producător de carbapenemaze
- testarea pentru identificarea portajului de enterococi rezistenți la ampicilină, respectiv vancomicină se poate face cu ajutorul mediilor cromogene; în cazul identificării de enterococi cu rezistență la ampicilină se recurge la **vancomicină**, respectiv **linezolid** (în caz de VRE).

## **Bibliografie**

1. Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70: 195-283. doi: 10.2146/ajhp120568.
2. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. ISBN 978-94- 92671-13-4. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
3. Khaw C, Oberle AD, Lund BC et al. Assessment of Guideline Discordance With Antimicrobial Prophylaxis Best Practices for Common Urologic Procedures. *JAMA Netw Open.* 2018; 1: e186248. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6248.
4. Plachouras D, Kärki T, Hansen S et al. Antimicrobial use in European acute care hospitals: results from the second point prevalence survey (PPS) of healthcare-associated infections and antimicrobial use, 2016 to 2017. *Euro Surveill.* 2018; 23(46): 1800393. doi: 10.2807/1560- 7917.ES.23.46.1800393.

## C. Ghid de tratament ambulatoriu cu antibiotice administrate parenteral (Gabriel Adrian Popescu)

### Importanța problemei

Beneficiile îngrijirii pacienților în regim de spitalizare continuă pot fi diminuate de unele consecințe ale internărilor de mai lungă durată: apariția unor evenimente nedorite precum infecțiile asociate îngrijirilor medicale (IAAM); costurile ridicate ale spitalizării; scoaterea pacientului din mediul său familial. Pentru a limita aceste efecte nedorite ale spitalizărilor, în cazul pacienților cu infecții bacteriene a fost dezvoltată în ultimele patru decenii posibilitatea de tratament ambulatoriu cu antibiotice parenterale (TAAP), care permite reducerea perioadei de spitalizare sau chiar renunțarea completă la aceasta.

Administrarea orală de antibiotic este întotdeauna preferată TAAP, așa că ar trebui folosită ori de câte ori este acceptabilă pentru situația clinică dată.

### Programul TAAP

Utilizarea TAAP ar trebui să se supună unor reguli care să vizeze:

1. Echipa de lucru
2. Condiții de aplicare a TAAP: Indicații de utilizare, antibioticele care se pot utiliza și modalitățile de administrare, monitorizarea pacienților
3. Accesul pacienților la TAAP
4. Atitudinea ("Plasa de siguranță") în cazul apariției complicațiilor în timpul TAAP

### Echipa de lucru

Pentru a fi funcțională această echipă TAAP trebuie să respecte următoarele condiții:

- Alocare permanentă de timp pentru activitățile specifice (personal angajat)
- Responsabilități clare, inclusiv coordonator desemnat
- Să includă minimum: medic infecționist, alți clinicieni (medicină internă, de ex), asistent medical calificat, eventual asistent social (evaluarea condițiilor de administrare la domiciliu sau de transport pentru pacient).

Fiecărui pacient căruia i se propune TAAP, i se stabilește un plan de management al cazului prin colaborarea dintre medicul curant și de echipa TAAP.

### Indicații

Utilitatea TAAP este evidentă în acele situații care în mod tradițional presupun o spitalizare prelungită și în care pacientul poate fi tratat și monitorizat în afara unei unități spitalicești fără a asuma riscuri majore pentru acesta. De aceea, indicațiile de TAAP includ:

**a. Situații clinice** în care se poate recurge la TAAP, cu consultul infecționistului sau al echipei programului de utilizare judicioasă a antibioticelor:

- **Endocardite infecțioase** (tratament de cel puțin 2-6 săptămâni, în funcție de structurile afectate și etiologie): TAAP după minim o săptămână de spitalizare, când pacientul a devenit afebril și nu are complicații (insuficiență cardiacă, AVC, embolii septice, ecg stabil)
- **Infecții osteoarticulare** (tratament de cel puțin șase săptămâni în spondilodiscite, infecții ale protezelor, picior diabetic infectat): interesul pentru TAAP s-a redus odată cu acumularea de date privind eficiența terapeutică în cazul conversiei rapide de la tratament injectabil la cel oral
- **Infecții de părți moi**: TAAP este posibil pentru pacienții stabili clinic, care au infecții ale plăgii operatorii, arsuri infectate, ulcere cutanate infectate și nu mai necesită îngrijiri chirurgicale.

#### **b. Pacienții** cărora li se poate aplica TAAP:

- **stabil clinic**, situație definită pe baza unor criterii specifice pentru fiecare sindrom în parte; sunt excluși pacienții care necesită monitorizare continuă
- **după controlul focarelor septice**
- cu **posibilitatea de administrare și monitorizare la domiciliu** (suportul familiei dacă este cazul) **sau la spital unde poate fi adus ori de câte ori este necesar**

Pacientul va fi inclus într-un program de TAAP doar după explicarea acestei modalități de îngrijire, și doar dacă și-a exprimat acordul scris. Deocamdată, la noi, TAAP nu este reglementat în mod specific (unde și cine poate efectua TAAP; cine decontează cheltuielile TAAP), dar se presupune că este inclus în îngrijirile la domiciliu.

TAAP ar trebui evitat la pacienții utilizatori de droguri iv pentru a nu fi folosită linia de acces vascular în scopul injectării.

#### **Antibiotice utilizate**

Pentru utilizarea în cadrul TAAP sunt preferate antibiotice cu administrare cât mai spațiată (la 24 de ore sau chiar mai rar). Recurgerea la TAAP nu se va face cu renunțarea la principiile de utilizare judicioasă a antibioticelor.

Este necesară monitorizarea concentrației de antibiotic pentru orientare privind eficiența și toxicitatea antibioticelor administrate (de ex: săptămânal pentru vancomicină, în caz de funcție renală normală).

#### **Modalități de administrare**

- Cateter venos periferic: rar folosit, nu mai mult de șapte zile; este de evitat pentru antibiotice iritante (vancomicină, oxacilină, aciclovir)
- Cateter venos central
- Cameră implantată: dacă există, poate fi utilizată și pentru administrare de antibiotice
- Pompă de infuzie

#### **Alte măsuri**

- Îngrijirea liniei de acces vascular, pentru prevenirea infecțiilor, a trombozelor și evaluarea deplasării vârfului cateterului
- Educarea pacientului privind regulile de a evita contaminarea cateterului.

#### **Acces la TAAP**

TAAP se poate efectua atât la spital cât și la domiciliul pacientului (de către o echipă mobilă); există și alternativa autoadministrării cu pompă de infuzie.

#### **Atitudinea ("plasa de siguranță") în cazul apariției complicațiilor TAAP**

Principalele riscuri sunt cele legate de:

- tratamentul cu antibiotice: toxicitate, patologie de dismicrobism, selectare de bacterii rezistente la antibiotice;
- administrarea antibioticelor: infecții și tromboze legate de cateterizare
- agravarea infecției tratate.

Rata de reinternări ridicată este corelată cu deficiențe în organizarea programului TAAP, în selectarea pacienților, în administrarea antibioticelor și în monitorizarea TAAP.



**Tabelul 8 – Antibiotice propuse spre utilizare în cadrul TAAP**

<b>ANTIBIOTICE DE ADMINISTRAT 1-2 ORI/ZI</b>	
<b>Amikacină</b>	Doză de încărcare 25-30 mg/kg IV, apoi 15-20 mg/kg/zi IV doză unică zilnică
<b>Ceftriaxonă</b>	1 g la 12 h (2g la 24 ore)
<b>Ceftarolină</b>	600 mg la 12 h IV
<b>Ertapenem</b>	1g la 24 ore
<b>Teicoplanină</b>	10-12 mg/kg zilnic
<b>Dalbavancină</b>	1000 mg inițial, apoi 500 mg săptămânal
<b>Vancomicină</b>	Doza de încărcare: 25-30 mg/kg IV, apoi 15 mg/kg/12 h IV
<b>Gentamicină</b>	5-7 mg/kg/zi IV doză unică zilnică
<b>Daptomicină</b>	8-10 mg/kg/zi IV
<b>Linezolid</b>	600 mg la câte 12 h IV
<b>Levofloxacin</b>	750-1000 mg zilnic IV
<b>ANTIFUNGICE</b>	
<b>Anidulafungin</b>	Doză de încărcare 200 mg, apoi 100 mg/zi IV
<b>Caspofungin</b>	Doză de încărcare 70 mg, apoi 50 mg/zi IV
<b>Fluconazol</b>	Doză de încărcare 800 mg, apoi 400 mg/zi
<b>Amfotericina B lipozomală</b>	3-5 mg/kg/d
<b>Micafungin</b>	100 mg/zi IV
<b>Antibiotice cu administrare de minim două ori/zi (de preferat cu pompă de infuzie)</b>	
<b>Amoxicilină-clavulanat</b>	2 g/200-500 mg la 6-8 h IV
<b>Ampicilină (pompă de infuzie)</b>	2 g la 6-8 h IV
<b>Ceftazidimă</b>	2 g la 8 h IV
<b>Oxacilină (pompă de infuzie)</b>	2 g la 4 h IV
<b>Colistin</b>	Doză de încărcare 9 MU, apoi 4.5 MU la 12 h IV
<b>Piperacilină-tazobactam (pompă de infuzie)</b>	4,5 g la fiecare 6-8 h
<b>SMX-TMP</b>	160---800 mg la câte 12 ore IV
<b>Meropenem</b>	1 g la fiecare 8 h IV
<b>Imipenem-cilastatin</b>	500 mg la fiecare 6 h IV
<b>ANTIFUNGICE</b>	
<b>Voriconazol</b>	400 mg la 12 h, două doze, apoi 200 mg la câte 12 h

## **Bibliografie**

1. Handbook of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy for Infectious Diseases. 3rd edition. 2016 CRG Publishing, a Division of The Curry Rockefeller Group, LLC, and the Infectious Diseases Society of America
2. Chapman ALN, Patel S, Horner C, Gilchrist M, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy: updated recommendations from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2019; 74: 3125-7. doi: 10.1093/jac/dkz343.
3. Oliveira PR, Carvalho VC, Cimerman S, Lima ALM. Recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21: 648-55. doi: 10.1016/j.bjid.2017.06.006.
4. Norris AH, Shrestha NK, Allison GM et al. 2018 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Management of Outpatient Parenteral Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis.* 2019; 68: e1-e35. doi: 10.1093/cid/ciy745.

## D.GHID DE TRATAMENT ANTIBIOTIC

### 1.Ghid de tratament antibiotic infecții de căi respiratorii superioare și ORL (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

#### Angina acută

Este o afecțiune comună la copil, cu vârf al incidenței la grupa de vârstă 4-7 ani; implică inflamația faringelui și/sau a amigdalelor.

#### **Etiologie** (5, 6):

1. **Virală** în majoritatea cazurilor. Virusurile frecvent implicate sunt: virusurile gripale, paragripale, rhinovirus, adenovirus, coronavirusuri, enterovirusuri, metapneumovirusuri, RSV, herpesvirusuri, CMV, EBV, HIV.
2. **Bacteriană**: streptococ beta hemolitic grup A, 30-40% cazuri la copil și 5-15% cazuri la adult, streptococ beta-hemolitic grup C sau G, *Fusobacterium spp* în asociere cu spirili (angina Plaut-Vincent); *Arcanobacterium haemolyticum* la adultul tânăr (5,6,7).

Manifestări clinice: febră, disfagie, inflamația amigdalelor și a mucoasei faringiene. Uneori se asociază tuse, conjunctivită, rinoree, care susțin ipoteza unei etiologii virale a infecției (5, 6, 7).

**Tabelul 9 – Evaluarea riscului de etiologie streptococică**

<b>Scorul Centor - Mclsaac pentru stabilirea probabilității anginei streptococice</b>	
Febră peste 38 C	1p
Prezența depozitelor amigdaliene/ hipertrofie amigdaliană	1p
Adenopatie laterocervicală dureroasă	1p
Absența tusei	1p
Vârsta 3-14 ani	1p
Vârsta 15-44 ani	0p
Vârsta ≥ 45 ani	-1p
Adaptat după	

*Riscul de faringită streptococică este estimat la 1-2% pentru un scor ≤ 0; 10% pentru un scor de 1; 10-20% pentru un scor de 2; 30-35% pentru scor de 3 și peste 50% pentru scor ≥ 4.*

- 0-1 p: nu se recomandă tratament antibiotic
- 1-3 p: se recomandă testare
- ≥ 4p: testare sau direct tratament empiric (6, 8)

#### **Investigații de laborator:**

##### **Exsudat faringian:**

- a) Test rapid de identificare a antigenelor streptococului beta-hemolitic grup A; nu detectează streptococii grup C sau G sau alte bacterii patogene.
- b) Cultura din exsudat faringian: la copil un test antigenic negativ pentru streptococ beta hemolitic grup A trebuie confirmat prin cultură. O altă indicație o reprezintă testarea sensibilității streptococului beta-hemolitic de grup A la macrolide la pacienții alergici la penicilină.

c) Teste specifice (serologice sau moleculare) în vederea realizării diagnosticului diferențial, dacă evoluția este nefavorabilă: EBV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Tabelul 10 – Atitudinea terapeutică în anginele acute eritematoase**

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN ANGINELE ACUTE:					
CARACTERISTICI CLINICE	ETIOLOGIE	TRATAMENT	DOZĂ	OBSERVAȚII	
Angina acută eritematoasă	<b>Virală:</b>				
	Rhinovirusuri, adenovirusuri, coronavirusuri, herpes simplex virusuri, virusuri gripale, paragripale, enterovirusuri, EBV, CMV, HIV	Nu se administrează tratament antibiotic		Asociază alte semne de infecție de tract respirator: rinită, tuse, disfonie, conjunctivită, diaree	
	<b>Bacteriană:</b>				
	Streptococ beta hemolitic grup A 10-15% cazuri adulți 15-30% cazuri copii	<b>Penicilina V</b>	Adulți : 250mg x4/zi po Copii: 250mgx2-3x/zi ( 250 mg=400.000 ui)	Durata tratamentului 10 zile	
		<b>Amoxicilina</b>	Adult: 500-1000 mgx2/zi Copii: 50-100 mg/kg/zi în 3 prize	Timp de 10 zile	
		<b>Benzatin penicilina G</b>	Adult, copil > 27kg 1.200.000 UI im Copil <27 kg: 600.000 UI.im	1 adm.	
		<b>Alternative în caz de alergie:</b>			
		=de tip imediat la peniciline	<b>Azitromicina</b> Adult: 500 mg/zi priză unică po Copii: 20 mg/kg/zi o dată /zi, 3 zile sau 12 mg/kg/zi o dată/zi, 5 zile	Timp de 5 zile	
			<b>Claritromicina</b> Copil 15 mg/kg/zi în 2 prize	Timp de 10 zile	
		=Streptococ de grup A rezistent la macrolide și alergie severă la peniciline	<b>Clindamicina</b> Adulți:600 mg x2/zi, în 2-4 prize Copii: 20- 30mg/kg/zi în 3 prize	Timp de 10 zile	
=Alergie la	Cefalosporine orale:				

		penicilina tip non imediat:	<b>Cefalexin</b> Adulți: 500mgx2/zi Copii: 50 mg/kg/zi în 2-3 prize <b>Cefadroxil</b> Adulți : 30 mg/kg/zi , maxim 1g/zi, priză unică Copii: 30 mg/kg/zi , priză unică	Timp de 10 zile
--	--	-----------------------------	--	-----------------

Adaptat după (3, 4, 7)

**Tabelul 11 – Atitudinea terapeutică în alte angine acute**

CARACTERISTICI CLINICE	ETIOLOGIE	TRATAMENT	DOZA	OBSERVAȚII	
Angina veziculoasă	Virală	Nu se administrează antibiotic		Tratament cu aciclovir în formele severe de angină herpetică	
Angina ulceronecrotică	<b>Bacteriană:</b> Anaerobi Treponeme Spirili Streptococ beta hemolitic gr A	<b>Penicilina G</b> <b>Amoxicilina</b>		În absența evoluției favorabile după 10 zile de tratament, se recomandă biopsie în vederea diagn diferențial cu neoplazia	
Angina pultacee	<b>Virală:</b> EBV	Nu se administrează tratament antibiotic		Atenție acordată erupției la peniciline și în special la aminopeniciline	
	<b>Bacteriană</b> Streptococ beta hemolitic (SBH)	<b>Penicilina G, V</b> <b>Amoxicilina</b> <b>Benzatin</b> <b>penicilina G</b>			
		<b>Alternative în caz de alergie la peniciline:</b>			
		de tip imediat	<b>Azitromicina, claritromicina</b> <b>Clindamicină</b> dacă SBH rezistent la macrolide		
de tip tardiv	cefalosporine orale: <b>cefalexin, cefadroxil</b>				
Angina membranoasă	Angina fungică: <i>C. albicans</i>	<b>Fluconazol</b>			
	Bacteriană: SBH	<b>Penicilina G, V</b> <b>Amoxicilina po</b> <b>Cefalosporine po</b>			
	<i>C. diphtheriae</i> (nu au mai existat cazuri autohtone în România de peste cinci decenii)	<b>Macrolide + ser</b> antidifteric			

Adaptat după (3, 4, 7)  
Dozele sunt cele menționate în tabelul 10

### Mesaje

- Nu se tratează contactii asimptomatici ai pacientului cu angina acută streptococică!
- Tratamentul cu antibiotice al anginei streptococice reduce contagiozitatea la 24 ore!

Recidiva unică, la scurt timp după episodul inițial, poate fi explicată prin terapia incompletă sau prin reinfecție de la contactii; aceste situații se tratează la fel ca episodul inițial (în absența complianței la tratament oral se recurge la administrare parenterală). Pentru recidivele multiple atitudinea este menționată în tabelul 12.

**Tabel 12 - Atitudinea terapeutică în anginele cronice/recidivante**

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN ANGINELE CRONICE/RECIDIVANTE:				
CARACTERISTICI CLINICE	ETIOLOGIE	TRATAMENT	DOZĂ	OBSERVAȚII
Anginele cronice/recidivante	Pluribacteriană (de obicei)	<b>Clindamicina</b> -10 zile		Recidivele multiple, mai mult de 4 episoade/an sau 6-7 episoade in 1-2 ani.
	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Streptococ betahemolitic grup A+ alt germene:</li> <li>● <i>S. aureus</i></li> <li>● <i>H influenzae</i></li> <li>● <i>Moraxella</i></li> <li>● <i>Prevotella</i></li> <li>● <i>Bacteroides</i></li> </ul>	<b>Amoxicilina – ac clavulanic po-</b> 10 zile  <b>Penicilina + Rifampicina</b>		Tratamentul concomitent al contactilor pentru evitarea infecții “ping-pong”.  Evoluția nefavorabilă după 10 zile de tratament, se ia in discuție oportunitatea amigdalectomiei
Adaptat după: (4, 7)				

### **Otite acute. Mastoidite**

Otita acută externă este definită ca inflamația canalului auricular extern, în etiologia acestei afecțiuni fiind implicate bacteriile, virusurile sau fungii. Cauzele neinfecțioase sunt reprezentate de alergii sau afecțiuni dermatologice (5).

Otita medie acută (OMA) este definită ca inflamația acută, de obicei supurată a urechii medii, cu debut brusc, febră și otalgie, frecvent întâlnită la copil, în special sugari și copilul mic, ca urmare a particularităților anatomice ale trompei lui Eustachio. Criteriile de diagnostic la copil sunt: debutul brusc al afecțiunii, prezența exsudatului la nivelul urechii medii, eritem și bombarea timpanului evidențiate otoscopic (7). În majoritatea cazurilor de OMA unilaterală la copil nu este necesară administrarea antibioterapiei. Recomandările de tratament antibiotic la copil în otita medie acută cuprind:

- Vârsta sub 6 luni
- Vârsta peste 2 ani și otită bilaterală
- Pacienți imunodeprimați
- Durata simptomelor peste 48h

- Perforația timpanului
- Semne și simptome sistemice: hipertermie, refuzul alimentației, vărsături, modificarea stării generale

**Tabelul 13 – Atitudinea terapeutică în otite și mastoidite**

DIAGNOSTIC	FORMA CLINICĂ DE BOALĂ	ETIOLOGIE	TRATAMENT	OBSERVAȚII
Otita externă	Forma ușoară /medie	<i>Pseudomonas</i> <i>S aureus</i> <i>S epidermidis</i> <i>S pyogenes</i> <i>Enterobacterales</i>	Tratament local dezinfectant sau antibiotic: soluție otică cu neomicină-polimixina B-hidroclorid  Tratament de linia a 2-a: soluție otică care să conțină: ciprofloxacina 0,3% și dexametazonă 1%	
	Forma severă, complicații:  Osteită  Celulită	<i>Pseudomonas spp.</i>  <i>Staphylococcus aureus</i>	Tratament local antibiotic plus <b>Betalactamină antiptiocianic +/- Aminoglicozid</b>  Tratament local plus <b>Oxacilină/ Cefazolin+/- Aminoglicozid</b>	Apare frecvent la pacienții: Imunodeprimați Diabetici Vârștnici
Otita medie	Acută	<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>S. pyogenes</i> <i>M. pneumoniae</i> BGN	Copii: <b>Amoxicilina</b> 80-90 mg/kg/zi po în 2 prize Copii cu vârsta sub 2 ani : 10 zile Copii cu vârsta peste 2 ani: 5-7 zile  <b>Cefalosporine po</b> <b>Amoxicilina/acid clavulanic</b> <b>Clindamicina</b> <b>Ceftriaxonă</b>	Reevaluare la 48-72 ore: -evoluție favorabilă; continuă tratament -evoluție nefavorabilă →reevaluare la 2 săptămâni - eșec tratament: miringotomie
			Adulți: <b>Amoxicilină</b> 1 g po x3/zi, 7 zile <b>Levofloxacină</b> 750 mg/zi po 5 zile <b>Moxifloxacină</b> 400 mg/po /zi 7 zile  Tratament de linie a 2-a: <b>amoxicilină+acid clavulanic</b> 2g (amoxi) x 2/zi timp de 7 zile	Adulții tineri, fără semne de severitate, monitorizare 3 zile, fără trat. antibiotic  Tratament antibiotic iv, pacienții cu complicații severe

DIAGNOSTIC	FORMA CLINICĂ DE BOALĂ	ETIOLOGIE	TRATAMENT	OBSERVAȚII
Otita recurentă	Mai mult de 3 episoade de boală în 6 luni sau peste 4 într-un an		Corecția factorilor de risc (alergii, vegetații sinuzită cronică, palatoschizis, imunodepresii)	Eșec: Timpanostomie
Otita cronică	Exsudat la nivelul urechii medii, fără semne de inflamație mai mult de 3 luni de evoluție	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>Proteus spp.</i> <i>Klebsiella spp.</i>	Toaleta locală Tratament antibiotic topic: Fluorochinolonă, Aminoglicozid, Neomicina Polimixin B  Tratamentul antibiotic în funcție de rezultatul culturilor și al antibiogrammei <b>Cefalosporine po</b> <b>Amoxicilina/acid clavulanic</b> <b>Clindamicina</b> Timp de 3-4 săptămâni + corticoid topic+ timpanotomie	Eșec: -Terapia complicațiilor -timpanoplastia  Profilaxie cu <b>amoxicilină</b> timp de 3 luni

DIAGNOSTIC	FORMA CLINICĂ DE BOALĂ	ETIOLOGIE	TRATAMENT	OBSERVAȚII
Mastoidita acută	Fără osteită	<i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> BGN	Tratament iv <b>Cefalosporine gen. a-3-a</b> <b>Amoxicilină/acid clavulanic,</b> <b>Clindamicina</b> <b>Fluorochinolone + Metronidazol</b> <b>+ Aminoglicozid</b> + Timpanotomie + tratament topic Tratament linie a doua: <b>Cefotaxim,</b> drenaj chirurgical posibil	Se continuă tratamentul antibiotic po 10-14 zile dacă evoluția este favorabilă  Mastoidectomie în caz de eșec
	Cu osteită	<i>P. aeruginosa</i>	<b>Ceftazidim + Ciprofloxacină</b>  <b>Levofloxacina iv +</b> Mastoidectomie	
Mastoidita cronică		<i>S. aureus</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>P. aeruginosa</i>	Alegerea antibioticului conform etiologiei și antibiogrammei <b>Piperacilină/tazobactam</b> <b>Meropenem</b>	



		Anaerobi	Clindamicină+ciprofloxacină Levofloxacină	
Adaptat după (4, 7)				

### Rinosinuzitele acute

O parte din provocările existente în managementul rinosinuzitelor acute sunt determinate de criteriile clinice existente ce nu pot face o diferență clară între formele bacteriene și cele virale ale acestor afecțiuni și astfel pot conduce la o terapie antimicrobiană inadecvată și excesivă. Schimbarea profilului de susceptibilitate al izolatelor bacteriene reprezintă o altă problemă (10).

**Tabelul 14 – Tratamentul sinuzitelor acute și cronice**

DIAGNOSTIC	ETIOLOGIE	TRATAMENT	OBSERVAȚII
Sinuzita acută comunitară	Virusuri (majoritatea)	Nu se adm. tratament antibiotic	Durata simptomelor sub 7 zile, fără semne de severitate
	Bacteriană: <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> (de regulă nontipabil după vaccinare) <i>Moraxella catarrhalis</i>	<b>Amoxicilină-clavulanat</b> timp de 10 zile: Adult: 875/125 mg po x 2/zi Copil : 45 mg/kg/zi în 2 prize	Forma ușoară/medie de boală; În absența tratamentului recent cu antibiotic (1 lună)
	Germe anaerob Stafilococi	<b>Amoxicilina-clavulanat doze înalte:</b> Adult: 2g po x 2 /zi Copil: 90 mg/kg/zi po în 2 prize	-Tratament antibiotic recent(< 1 lună) -vârsta <2 ani și >65 ani -imunosupresati
	Pentru etiologia bacteriană pledează: 1. Persistența simptomelor ≥10 zile 2. Febră înaltă + durere facială sau dentară unilaterală și/sau rinoree mucopurulentă 3. Agravarea simptomatologiei, reapariția febrei, cefalee ce urmează după o infecție virală de tract respirator superior în ultimele 5-6 zile care inițial a evoluat favorabil	Fluorochinolonă respiratorie: <b>Levofloxacină</b> Adult 500 mg/zi priză unică <b>Moxifloxacină</b> Adult 400 mg/zi priză unică	-Tratament antibiotic recent(< 1 lună) -în alergii la peniciline, -forme severe ce necesită spitalizare, -risc de rezistență sau eșec inițial al terapiei, ->antibiotic de linie a doua
		Cefalosporine: <b>Ceftriaxon iv</b> Adult:1-2 g la 12-24 ore Copil: 50 mg/kg /zi în 2 prize SAU <b>Cefotaxim iv</b> Adult: 2 g la 4-6 ore	Sinuzita sfenoidală

		Copil: 50 mg/kg /zi în 2 prize	
		<b>Ceftriaxonă /Amoxicilină-clavulanat ± Rifampicină</b> + drenaj	Forme severe de boală cu complicații locale
Sinuzita acută asociată asistenței medicale	BGN MRSA, MSSA <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Candida albicans</i>	<b>Imipenem/meropenem/piperacilină-tazobactam/cefalosporine de generația 3 sau 4</b> ± <b>Colistin</b> ± <b>Vancomicină</b>	Funcție de sensibilitatea demonstrată <i>in vitro</i>
Sinuzita cronică	Anaerobi Streptococi de grup viridans <i>S. aureus</i> <i>H. Influenzae</i> BGN <i>Moraxella catarrhalis</i> Fungi	Antibioterapie doar în exacerbări	Durată mai mare de 3 luni
Adaptat după (3, 4, 7, 10)			

Macrolidele (Claritromicina, Azitromicina), TMP/SMX nu sunt recomandate ca terapie empirică din cauza ratei înalte de rezistență a pneumococului (10). În schimb, doxiciclina poate fi utilizată la adult în regim alternativ al amoxicilinei-clavulanat, ca tratament de linie a 2-a și în alergiile la betalactamine (10). Asocierea cefalosporine generația a 3-a po (Cefixime/cefpodoxim) + clindamicină poate fi folosită ca terapie de linia a 2 a la copiii cu alergii la penicilină non tip I (10).

Durata terapiei la adult este în medie de 5-7 zile pentru formele necomPLICATE de boală, iar la copil durata de tratament este de 10-14 zile. În lipsa ameliorării clinice după 72 de ore se recomandă reevaluarea schemei terapeutice. Lipsa ameliorării după 7-10 zile de tratament necesită efectuarea unor investigații suplimentare – CT, fibroscopie/aspirare secreții (4,10).

### Laringotraheită și epiglotită

Atitudinea recomandată este prezentată în tabelul 15.

**Tabelul 15 – Tratamentul în laringite și traheite**

DIAGNOSTIC	ETIOLOGIE	TRATAMENT	OBSERVAȚII
Laringotraheita	Virusuri 90%	Fără antibiotic	
	Bacterii: <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>H. influenzae</i> MSSA <i>Mycoplasma</i> <i>S. pneumoniae</i>	<b>Azitromicină/claritromicină</b> <b>Amoxi-clavulanat (7zile)</b>	- se iau în discuție în condițiile absenței ameliorării simptomatologiei > 5 zile
Epiglotita	<i>H. influenzae</i> tip b la persoanele neimunizate <i>S. pneumoniae</i> <i>S. pyogenes</i> Alți streptococi Rar <i>S. aureus</i>	<b>Ceftriaxona:</b> Adult:2 g/zi Copii: 50 mg/kg/zi im.iv, priză unică, 7-10 zile  <b>Cefotaxime</b> 150 mg/kg/zi iv în 3 prize, 7 -10 zile la copil <b>Amoxicilină/clavulanat, 7 – 10 zile</b>	Profilaxia contactilor cu <i>H. influenzae</i> : Rifampicina 20mg/Kg/zi, 4 doze

	Virusuri (mai rar)	La copil se ia în considerare asocierea clindamicinei 40 mg/kg/zi pt <i>S. aureus</i>	
Adaptat după ( 3, 4, 7)			

### Mesaje importante

- 1) Tratamentul antibiotic în infecțiile virale este inutil, nociv pentru comunitate și uneori chiar și pentru pacient!**
- 2) Administrarea antibioticelor nu previne suprainfecția bacteriană!**

### **Bibliografie:**

- 1.A. C. X. Ottoline, S. Tomita, M. da P. C. Marques, F. Felix, P. N. Ferraiolo, and R. S. S. Laurindo, "Antibiotic prophylaxis in otolaryngologic surgery," *Int. Arch. Otorhinolaryngol.*, vol. 17, no. 1, pp. 85–91, Jan. 2013.
- 2.Shulman SS, Bisno AL et al.Clinical practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012;55, 86-102
- 3.Elisabeta-Otilia Benea, Liana Cătălina Gavrilu, Cristina Popescu, Gabriel-Adrian Popescu *Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018*. București 2018. ISBN: 978-973-0-25990-
- 4.B. D. Nelson Elizabeth Barnett et al., *Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy*. 2019.
- 5.Török, Estée, Ed Moran, and Fiona Cooke. *Oxford handbook of infectious diseases and microbiology*. Oxford University Press, 2016.
- 6.Chanmugam, Arjun S., et al., eds. *Infectious Diseases Emergencies*. Oxford University Press, 2016.
- 7.Coord. D.Pleşca -Protocoale de diagnostic si tratament in pediatrie-2019, Ed Amaltea 2019
- 8.Sharland, Mike, et al., eds. "Manual of childhood infections: the blue book." (2016)
- 9.D. W. Bratzler et al., Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery., *Amj. Heal. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Heal. Pharm.*, vol. 70, no. 3, pp. 195–283, Feb. 2013, doi: 10.2146/ajhp120568
- 10.Anthony W Chow , Michael S. Benninger et al *IDSA clinica Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults 2012*
- 11.Cheston B. Cunha, Burke A Cunha *Antibiotic Essentials 2020 17th Edition*

## 2.Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor perioculare (Valeriu Gheorghită)

### Introducere:

Infecțiile țesuturilor periorbitale și orbitale variază în severitate, de la forme relativ ușoare la forme severe, care pot fi asociate cu complicații grave, unele potențial amenințătoare de viață, precum infecții intracraniene, tromboză de sinus venos cavernos, pierderea vederii.

### Definiții. Clasificări

Infecțiile perioculare constau dintr-un grup de infecții clasificate în 2 grupuri distincte:

- infecții ale dermului și țesuturilor asociate din jurul globilor oculari (celulita periorbitală și celulita orbitală)
- infecții ale sistemului lacrimal

### Infecții ale dermului și țesuturilor asociate din jurul globilor oculari

#### A. Celulita periorbitală sau preseptală:

- a. infecție bacteriană a țesuturilor situate anterior septului orbital (în afara orbitei)
- b. la copii mici, risc ridicat de extindere la nivelul orbitei

#### B. Celulita orbitală:

- a. infecție bacteriană a țesuturilor situate posterior septului orbital (celulita postseptală, care evoluează în interiorul orbitei);
- b. reprezintă adesea o urgență chirurgicală cu potențiale complicații majore, inclusiv pierderea vederii, constituirea abcesului orbital, tromboza de sinus venos cavernos și extinderea intracraniană a infecției cu empiem subdural și meningită;
- c. majoritatea cazurilor (>80%) sunt secundare afecțiunilor sinusurilor paranasale;

În niciuna dintre situații nu este interesat globul ocular.

### Infecții ale sistemului lacrimal

Infecțiile sistemului lacrimal sunt clasificate în funcție de localizarea infecției; acestea includ următoarele: blefarită - inflamarea marginilor pleoapei; canaliculita - inflamația canaliculelor; dacrioadenita - inflamația glandei lacrimale; dacriocistită - inflamația canalului sau a sacului lacrimal.

### Particularități clinice:

Diferențierea între celulita preseptală și celulita orbitală poate fi dificil de efectuat doar pe baza aspectului clinic, mai ales în cazul copiilor. Cu toate acestea, anumite caracteristici clinice pot fi utile pentru stabilirea diagnosticului diferențial:

ASPECTUL CLINIC	CELULITA PRESEPTALĂ	CELULITA ORBITALĂ
Proptozis	Absent	prezent
Motilitatea globului ocular	Normală	Limitată, dureroasă
Acuitatea vizuală	Normală	Redusă în formele severe
Vederea pentru culori	Normală	Redusă în formele severe
Reactivitatea pupilei	Normală	Anomalii ale reactivității pupilei

## **Etiologie:**

Pentru ambele condiții, agenții etiologici obișnuiți sunt speciile de *Staphylococcus*, *Streptococcus* și *Haemophilus*.

Atunci când sunt asociate cu trauma, celulita periorbitală/orbitală poate fi cauzată de următoarele specii bacteriene:

- *Staphylococcus aureus* - aceasta poate include tulpini rezistente la meticilină; tratamentul trebuie adaptat la incidența locală a infecției
- *Streptococcus pyogenes* de grup A

În absența traumei, celulita periorbitală/orbitală poate fi cauzată de următorii patogeni:

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae* tip b - a fost cauza predominantă a celulei periorbitale înainte de apariția vaccinului Hib; în prezent este implicat doar în cazuri rare

Alte etiologii neobișnuite ale celulei periorbitale includ următoarele:

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- Virusul *Herpes simplex*
- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Bacillus anthracis*
- *Taenia solium* – celulita periorbitală se poate dezvolta secundar cisticercozei orbitale cauzate de acest organism

## **Management**

### **Celulita preseptală:**

- confirmarea diagnosticului clinic
- CT (orbite și sinusuri)
- Pentru copiii de multe ori se recomandă internarea în spital pentru supraveghere și tratament
- Tratament antibiotic sistemic (oral și/sau parenteral)

### **Celulita orbitală:**

- confirmarea diagnosticului clinic
- CT (orbite și sinusuri, +/- cerebral)
- Analize de laborator, inclusiv examen microbiologic din produsul patologic, hemoculturi
- Internarea în spital
- Tratament antibiotic sistemic (parenteral - intravenos)
- Tratament chirurgical (drenarea abcesului orbital și examen microbiologic din fluidul drenat)
- Evaluare multidisciplinară (oftalmologie, ORL, pediatrie)

### Tratament antibiotic:

DIAGNOSTIC	TRATAMENT ANTIBIOTIC INTRAVENOS	TRATAMENT ANTIBIOTIC PE CALE ORALĂ	DURATĂ TOTALĂ
Celulita orbitală Celulita periorbitală severă	<p><b>Cefotaximă</b> 50 mg/kg (max 2 g) iv la 6 h, sau</p> <p><b>Ceftriaxonă</b> 50 mg/kg (max 2 g) iv la 24 h plus</p> <p><b>Vancomicină</b> 15 mg/Kg la 6-12 h interval (dacă se suspicionează MRSA) sau</p> <p><b>Oxacilină</b> 50 mg/kg (max 2g) iv la 6 h – dacă este sigură etiologia stafilococică cu sensibilitate la meticilină (MSSA)</p> <p>Durata: în funcție de severitatea clinică și evoluție (obișnuit 3-4 zile, apoi se face trecerea la terapie orală)</p>	<p><b>Amoxicilină-clavulanat</b> 22.5 mg/kg pentru amoxicilină (max 875 mg) la 12 h</p> <p><b>Oxacilină</b> 50 mg/kgc (max 2g) po la 6 h – dacă este sigură etiologia stafilococică cu sensibilitate la meticilină (MSSA)</p>	10–14 zile
Celulita periorbitală moderată	<p><b>Ceftriaxonă</b> 50 mg/kg (max 2g) iv la 24 h</p> <p>Sau</p> <p><i>Dacă se suspicionează MRSA:</i></p> <p><b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b> 4/20 mg/kg (max 320/1600 mg) la 12 h</p> <p><b>Oxacilină</b> 50 mg/kg (max 2g) IV la 6 h – dacă este sigură etiologia stafilococică cu sensibilitate la meticilină (MSSA)</p> <p>Durata: în funcție de severitatea clinică și evoluție (obișnuit, se administrează 1-2 zile, apoi se trece la terapie orală)</p>	După ameliorarea clinică, se continuă cu terapie antibiotic similar cu formele ușoare	7–10 zile
Celulita periorbitală ușoară	Nu se recomandă	<p>Amoxicilină-clavulant 22.5 mg/kg pentru amoxicilină (max 875 mg) la 12 h</p> <p><i>Dacă se suspicionează MRSA:</i></p> <p><b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b> 4/20 mg/kg (max 320/1600 mg) la 12 h</p>	7–10 zile

### Bibliografie:

1. Denniston AKO and Murray PI: Oxford Handbook of Ophthalmology, 4th edition, OUP 2018;
2. Amin N, Syed I, Osborne S. Assessment and management of orbital cellulitis. Br J Hosp Med (Lond). 2016;77(4):216-20;

3. Tsirouki T, Dastiridou AI, Ibáñez Flores N, Cerpa JC, Moschos MM, Brazitikos P, Androudi S. Orbital cellulitis. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(4):534-553;
4. Ibrahim L, Hopper S, Orsini F et al. Efficacy and safety of intravenous ceftriaxone at home versus intravenous flucloxacillin in hospital for children with cellulitis (CHOICE): single-centre, open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Infectious Diseases*, 2019-05-01, Volume 19, Issue 5, Pages 477-486;
5. McMullan B, Andresen D, Blyth C et al. Antibiotic duration and timing of the switch from intravenous to oral route for bacterial infections in children: systematic review and guidelines. *Lancet Infectious Diseases*, The, 2016-08-01, Volume 16, Issue 8, Pages e139-e152;
6. Watts P. Preseptal and orbital cellulitis in children. *Paediatrics and Child Health*. 2015;26(1):1-8;
7. [https://www.rch.org.au/clinicalguide/guidelineindex/Periorbital\\_and\\_orbital\\_cellulitis/](https://www.rch.org.au/clinicalguide/guidelineindex/Periorbital_and_orbital_cellulitis/) [Accesat pe 14 Iunie 2021];

### 3.Ghid tratament antibiotic al infecțiilor sistemului nervos central (Valeriu Gheorghită)

#### Introducere

Infecțiile localizate la nivelul sistemului nervos central (SNC) continuă să fie o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la nivel mondial.

Tratamentul antimicrobian empiric precoce cu antibiotice bactericide, cu penetrabilitate optimă la nivelul barierei hematoencefalice și eficacitate în lichidul cefalorahidian, este esențial pentru evoluția favorabilă a pacienților cu meningită bacteriană. Astfel, recunoașterea rapidă a pacientului cu infecție la nivelul SNC, în special cu meningită bacteriană, este determinantă pentru managementul corect.

#### Definiție

- **Meningita** este definită ca reacția inflamatorie la nivelul meningelui și spațiului subarahnoidian, adesea de cauză infecțioasă, care determină din punct de vedere clinic sindrom de hipertensiune intracraniană și sindrom de iritație meningiană (ex: redoare de ceafă). Meningoencefalita asociază suplimentar extensia procesului inflamator la nivelul parenchimului cerebral adiacent.
- **Abcesul cerebral** este o infecție focală supurativă a parenchimului cerebral, frecvent înconjurată de o capsulă vascularizată. Atunci când abcesul cerebral nu este încapsulat se utilizează termenul de cerebrită.
- **Abcesul epidural cranian** reprezintă infecția supurativă la nivelul spațiului virtual dintre craniu și dura mater.
- **Empiemul subdural** este definit ca o colecție supurativă localizată între dura mater și arahnoidă.

#### Etiologie

Tip meningită	Vârsta sau condiții chirurgicale	Etiologie
<b>Meningita comunitară</b>	Vârsta sub 1 lună (nou-născuți)	<i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> - rar <i>Neisseria meningitidis</i> - rar
	Vârsta între 1 lună și 23 de luni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> – incidența a scăzut mult după extinderea vaccinării anti- <i>Haemophilus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>E coli</i> – în general până la vârsta de 3 luni
	Vârsta mai mare de 24 de luni până la 50 de ani	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
	Vârsta mai mare de 50 de ani	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Bacili Gram negativi aerobi



<b>Meningita/ventriculita asociată asistenței medicale</b>	Șunt sau drenaj ventricular	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus coagulazo-negativ <i>Cutibacterium (propionibacterium) acnes</i> <i>Escherichia coli, Enterobacter spp., Citrobacter spp., Serratia spp. Pseudomonas aeruginosa</i>
	Plagă penetrantă craniană post intervenție chirurgicală	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus coagulazo-negativ Streptococi <i>Escherichia coli, Klebsiella spp. Pseudomonas aeruginosa</i>
	Pompă de infuzie intratecală	<i>Staphylococcus aureus</i> Bacili Gram negativi
	Dispozitiv de stimulare cerebrală profundă	<i>Staphylococcus aureus</i> Staphylococcus coagulazo-negativ <i>Cutibacterium (propionibacterium) acnes</i>

<b>Abcesul cerebral</b>		
Sursa de infecție	Localizarea predilectă	Patogenii comuni
Sinuzita	Lob frontal sau temporal	<i>Streptococcus</i> spp. (inclusiv pneumococ), <i>Staphylococcus aureus</i> , Anaerobi
Otita, mastoidita	Lob temporal, cerebel	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Anaerobi, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus</i> spp
Infecție dentară	Lob frontal sau temporal	Anaerobi, <i>Streptococcus</i> spp.
Leziune penetrantă craniană	La locul de inoculare	<i>Staphylococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp., <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Boală cardiacă congenitală	Distribuția arterei cerebrale medii	<i>Streptococcus</i> spp.
Imunodepresie prin boală sau terapie	Orice localizare	Oricare din patogenii menționați anterior, <i>Candida</i> spp, <i>Aspergillus</i> spp, <i>Nocardia</i> spp, <i>Cryptococcus</i> spp, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Toxoplasma gondii</i>

## Diagnostic

Indiferent de tipul și localizarea infecției de SNC, în general pacientul prezintă din punct de vedere clinic cefalee, letargie și alterarea statusului mental de diverse grade. În funcție de tipul infecției SNC se definesc mai multe pattern-uri clinice înalt sugestive:

- Meningita: triada clinica clasică constă în febră, cefalee și redoare de ceafă.
  - Meningita comunitară: în funcție de etiologie, momentul prezentării, terapia anterioară și statusul imun al pacientului, se asociază cu frecvență variabilă: iritabilitate, fotofobie, mialgie, durere dorsală, leziuni cutanate purpurice/ peteșiale, la nou născut și sugar bombarea fontanelei, dificultăți de alimentație.
  - Meningita asociată asistenței medicale: durere abdominală, eritem, drenaj purulent și tumefacție la nivelul plăgii chirurgicale, febră izolată, pleurită/pleurezie în caz de șunt ventriculo-pleural.
- Abcesul cerebral : triada clasică constă în febră (50% din cazuri), cefalee și deficit neurologic de focar (la mai puțin 50% din cazuri). În funcție de localizare, stadiu de evoluție și dimensiune asociază în proporție variabilă edem papilar, vărsături, convulsii.
- Examenul lichidului cefalorahidian (LCR) și modificările regăsite în infecțiile bacteriene ale SNC:

Condiția clinică	Presiune LCR (mmH <sub>2</sub> O)	Leucocite (/mmc)	Proteinorahie (mg/dL)	Glicorahie (mg/dL)
Meningită comunitară	Crescută	Crescute câteva sute până la zeci de mii de celule; în general între 1000-5000cel/mmc	Crescută, 100-500 mg/dl	Scăzută, < 40 mg/dl în peste jumătate din cazuri
Meningită asociată asistenței medicale	Normală sau crescută	Normale, crescute sau în creștere; >7500 cel/mmc  înalt sugestiv de infecție	Normală, crescută sau în creștere	Normală, scăzută sau în scădere; < 10mg/dl  înalt sugestiv de infecție
Abces cerebral	Crescută sau normală (≈20%)	Crescute, în general < 500 cel/mmc	Crescută	Normală, < 40 mg/dl în cca 1/3 din cazuri

Modificări ale LCR în meningita bacteriană	
Presiunea de scurgere a LCR (mmH <sub>2</sub> O)	Crescută (>180 mmH <sub>2</sub> O)
Leucocite/mmc (pleiocitoză)	>10 – > 10.000, cu predominanța PMN
Proteinorahie	>45mg/dL
Glicorahie	<40mg/dL

*Raportul glucoză LCR/glucoză serică	<0,4
*un raport al glucozei <0,4 poate fi întâlnit și în alte condiții precum meningita tuberculoasă, fungică sau carcinomatoasă	

Particularitățile microbiologice ale LCR în diagnosticul de meningită bacteriană	
Frotiu Gram	Pozitiv în > 60% din cazuri, asigură un diagnostic orientativ rapid
Culturi	Pozitive în > 80% din cazuri (dacă se recoltează înainte de începerea tratamentului antibiotic)
Test de latex aglutinare	Poate fi pozitiv în cazul infecției cu <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae tip b</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>streptococi de grup B</i>
Teste PCR multiplex	Sensibilitate și specificitate ridicată, asigură un diagnostic etiologic rapid

Modificări la nivelul LCR influențate de tratamentul antibiotic anterior la pacientul cu meningită bacteriană:

- Pleiocitoza, glicorahia și proteinorahia rămân relativ nemodificate
- Cultura din LCR:
  - tratamentul antibiotic > 24 de ore are un impact semnificativ
  - *Neisseria meningitidis* – probabilitatea de creștere pe mediul de cultură scade semnificativ după primele 2 ore de tratament antibiotic
  - *Streptococcus pneumoniae* – probabilitatea de creștere pe mediul de cultură scade semnificativ după primele 4 ore de tratament antibiotic
  - tratamentul antibiotic pe cale orală are mai puțin impact pe *Haemophilus influenzae* comparativ cu *Neisseria meningitidis* sau *Streptococcus pneumoniae*
  - PCR multiplex - poate fi util în anumite situații pentru identificarea etiologiei în special la pacienții pretratați cu antibiotice, mai ales când examenul microscopic este negativ (pentru detalii vezi ghidul de microbiologie).
  - Frotiul Gram și culturile negative **NU** exclud infecția bacteriană

Alte investigații diagnostice:

- Hemogramă, coagulogramă, glicemie, PCR, procalcitonină
- Hemocultură
- LCR: lactat, frotiu Ziehl-Neelsen, preparat tuș de China, PCR multiplex (virusuri, bacterii, fungi, paraziți), PCR MTB (*Mycobacterium tuberculosis*)
- Imagistică cerebrală: CT și/sau RMN

## Tratament antibiotic

### A. Tratament antibiotic empiric:

TRATAMENT ANTIBIOTIC EMPIRIC		
Meningita comunitara	Vârsta < 1 lună	<b>Ampicilină + Cefotaximă</b> <b>Ampicilină + Gentamicină</b>
	Vârsta ≥ 1 lună	<b>Ceftriaxonă</b> sau <b>Cefotaximă + Vancomicină</b>
	Vârsta > 50 de ani	<b>Ceftriaxonă</b> sau <b>Cefotaximă + Vancomicină + Ampicilină</b>
Meningită asociată asistenței medicale	<b>Betalactamină anti-pseudomonas (cefepim, meropenem, ceftazidim) + Vancomicină</b>	
Abces cerebral	<b>Ceftriaxonă + Metronidazol ± Vancomicină</b> <b>Cefepimă + Metronidazol + Vancomicină</b>	

### B. Tratament antibiotic definitiv în funcție de etiologie

TRATAMENT ANTIBIOTIC DEFINITIV ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE			
MICROORGANISM		TERAPIE STANDARD	TERAPIE ALTERNATIVĂ
<i>Staphylococcus spp</i>	Sensibil la meticilină Rezistent la meticilină	<b>Oxacilină</b> <b>Vancomicină</b>	<b>Vancomicină</b> <b>Daptomicină,</b> <b>Trimetoprim/sulfametoxazol</b> sau <b>linezolid</b>
<i>Cutibacterium (Propionibacterium) acnes</i>		<b>Penicilina G</b>	<b>Cefalosporine gen III, vancomicină, daptomicină</b> sau <b>linezolid</b>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilină sensibil	<b>Penicilina G</b>	<b>Cefalosporine gen III</b>
	Penicilină rezistent CMI cefotaximă sau ceftriaxonă ≤0,5 μg/mL	<b>Cefalosporine gen III (ceftriaxonă sau cefotaximă)</b>	<b>Cefepimă</b> sau <b>Meropenem</b>
	CMI cefotaximă sau ceftriaxonă >0,5 μg/mL	<b>Vancomicină plus Cefalosporine gen III</b>	<b>Moxifloxacină</b> (în combinație cu <b>vancomicină</b> sau <b>cefalosporine gen III</b> )
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		<b>Colistin iv și intratecal</b> <b>Meropenem</b> <b>Ceftazidimă</b> <b>Cefepimă</b>	<b>Colistin iv și intratecal</b> <b>Ceftolozan-tazobactam</b> <b>Ceftazidimă-avibactam</b> <b>Aminoglicozide (Amikacina)</b> <b>Ciprofloxacină</b>
<i>Haemophilus influenzae</i>	β-lactamază negative	<b>Ampicilină</b>	<b>Cefalosporine gen III, cefepimă,</b> sau <b>fluorochinolonă</b>
	β-lactamază pozitiv	<b>Cefalosporine gen III</b>	<b>Cefepimă</b> sau <b>fluorochinolonă</b>
<i>Neisseria meningitidis</i>			
CMI penicilină ≤0.1 μg/mL		<b>Penicilina G</b> sau <b>Ampicilină</b>	

CMI penicilină 0.1-1 µg/mL	<b>Cefalosporine gen III</b>	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<b>Penicilina G sau Ampicilină</b>	<b>Cefalosporine gen III</b>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<b>Ampicilină + Gentamicină</b>	<b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b> <b>Meropenem</b> <b>Linezolid + rifampicină</b>
Bacili Gram negativi producători de ESBL	<b>Meropenem</b>	<b>Cefepimă</b> <b>Trimetoprim-sulfametoxazol</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>	<b>Colistin iv și intratecal/intraventricular</b> <b>Rifampicină</b> <b>Tigeciclină</b> (oricare două combinații)	<b>Colistin iv și intratecal/intraventricular</b> <b>Rifampicină</b> <b>Tigeciclina</b> (oricare două combinații) <b>Ampicilina-sulbactam</b> – terapie de salvare în asociere cu <b>colistin, tigeciclină</b>
Alte specii de <i>Enterobacterales</i>	<b>Cefalosporine gen III</b>	<b>Meropenem,</b> <b>Trimetoprim/sulfametoxazol sau ciprofloxacina</b>
Anaerobi ( <i>Bacterioides fragilis, Fusobacterium spp</i> )	<b>Metronidazol</b>	<b>Meropenem</b>
<i>Candida spp</i>	<b>Amfotericina B formulare lipidică ± flucitozină</b>	<b>Fluconazol sau voriconazol</b>
<i>Aspergillus spp</i>	<b>Voriconazol</b>	<b>Amfotericina B formulare lipidică sau posaconazol</b>

### C. Doze la pacienții cu funcție renală și hepatică normale

Doza zilnică totală de antibiotic și intervalul dintre administrări (în ore) la pacienții cu funcție renală și hepatică normale		
ANTIBIOTIC	SUGAR ȘI COPII	ADULT
<b>Amikacină</b>	25-30 mg/kg (8h)	25-30 mg/kg (12h sau 24h); conform standardului EUCAST se recomandă doze crescute de aminoglicozide
<b>Amfotericină B complex lipidic</b>	5 mg/kg (24h)	5 mg/kg (24h)
<b>Amfotericina B lipozomală</b>	3-5 mg/kg (24h)	3-5 mg/kg (24h)
<b>Ampicilina</b>	300-400 mg/kg (6h)	12 g (6h)
<b>Ampicilina-sulbactam</b>	300-400 mg/kg – total ampicilina-sulbactam (6h)	12 g – total ampicilina-sulbactam (6h)
<b>Cefepimă</b>	150 mg/kg (8h)	6 g (8h)
<b>Cefotaximă</b>	300 mg/kg (6h-8h)	8-12 g (4h-6h)
<b>Ceftazidimă</b>	200 mg/kg (8h)	6 g (8h)
<b>Ceftolozan-tazobactam</b>	Nu are indicație	3 g la 8 ore infuzie cu durată de 1 oră
<b>Ceftazidimă-avibactam</b>	Nu are indicație	2,5 g la 8 ore infuzie cu durată de 1 oră
<b>Ceftriaxonă</b>	100 mg/kg (12h-24h)	4 g (12h)
<b>Colistin</b>	150.000 UI/kg (8h/12h)	9 MU IV (8h/12h) Intratecal/intraventricular: 125.000-250.000UI
<b>Ciprofloxacina</b>	30 mg/kg (8h-12h)	800-1200 mg (8h-12h)

Daptomicina	7-12 mg/kg (24h)	6–10 mg/kg (24h)
Fluconazol	12 mg/kg (24h)	400–1200 mg (24h)
Gentamicina	5-7 mg/kg (8h)	5-7 mg/kg (8h sau 24h); conform standardului EUCAST se recomandă doze crescute de aminoglicozide
Linezolid	Vârsta < 12 ani: 30 mg/kg (8h) Vârsta ≥ 12 ani: 20 mg/kg (12h)	1200 mg (12h)
Meropenem	120 mg/kg (8h)	6 g (8h)
Metronidazol	30 mg/kg (6h)	1,5-2 g (6h)
Moxifloxacin	—	400 mg (24h)
Oxacilina	200 mg/kg (6h)	12 g (4h)
Penicilina G	300.000 U/kg (4h–6h)	24 MU (4h)
Posaconazol	—	800 mg (6–12)
Rifampicină	20 mg/kg (24h)	900 mg (12h)
Tigeciclină	vârsta < 8 ani = <b>Contraindicat</b> vârsta 8-12 ani = 2,4 mg/kg (12h) vârsta > 12 ani = doza de adult	100 mg doză de încărcare, apoi după 12 ore încă 50 mg, ulterior 100 mg (12h) Uneori poate fi utilă doza dublă (100 mg la 12 ore)
Trimetoprim-sulfametoxazol (doze de TMP)	10–20 mg/kg (6h–12h)	10–20 mg/kg (6h–12h)
Vancomicina	60 mg/kg (6h)	30–60 mg/kg (8h–12h)
Voriconazol	16 mg/kg (12h)	8 mg/kg (12h)

#### D. Durata tratamentului antibiotic depinde de evoluția clinică și biologică

DURATA TRATAMENTULUI ANTIBIOTIC DEPINDE DE EVOLUȚIA CLINICĂ ȘI BIOLOGICĂ			
	PATOGEN	DURATA orientativă a tratamentului antibiotic	
Meningita comunitară	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10-14 zile	
	<i>Neisseria meningitidis</i>	7 zile	
	<i>Haemophilus influenzae</i>	7 zile	
	<i>Streptococcus agalactiae</i>	14-21 zile	
	Bacili Gram-negativi	21 zile	
	<i>Listeria monocytogenes</i>	≥ 21 zile	
	PATOGEN	DURATA TERAPIEI	TIMP DE REIMPLANTARE
Meningita asociată asistenței medicale	<i>Staphylococcus aureus</i>	10-14 zile	Culturi negative din LCR pentru 10 zile
	Stafilococi coagulazo-negativi Cutibacterium acnes - Pleiocitoză absentă sau minimă - Glicorahie normală - Simptome și semne minime	10 zile	Culturi negative din LCR pentru 48 de ore
	Stafilococi coagulazo-negativi Cutibacterium acnes - Pleiocitoză semnificativă - Glicorahie scăzută 10-14 zile - Simptome și semne prezente	10-14 zile	Culturi negative din LCR pentru 7-10 zile

	Bacili Gram-negativi	10-14 zile	Culturi negative din LCR pentru 10 zile
Abcesul cerebral	-Tratament antibiotic administrat iv	6-8 săptămâni	
	-Dacă se practică drenajul chirurgical al abcesului, durata terapiei poate fi scurtată  - terapia antibiotică orală după completarea terapiei adm iv pentru antibioticele cu biodisponibilitate orală bună (linezolid, rifampicină, metronidazol și Trimetoprim/sulfametoxazol)	3-4 săptămâni	

#### E. Tratament antibiotic intratecal:

Nu există date specifice care să definească dozele pentru administrarea intraventriculară în infecțiile de șunt. Având în vedere volumul mai mic de LCR la sugari (aproximativ 50 ml) în comparație cu adulții (aproximativ 125-150 ml), dozele la sugari ar trebui să fie probabil cu cel puțin 60% mai reduse comparativ cu adulții.

TRATAMENT ANTIBIOTIC INTRATECAL	
ANTIBIOTIC	DOZA INTRAVENTRICULARĂ ZILNICĂ
Amikacină	5–50 mg
Amfotericina B deoxycolat	0.01–0.5 mg în 2 mL glucoză 5%
Colistin (colistimethat de sodiu)	10 mg
Daptomicină	2–5 mg
Gentamicină	1–8 mg
Vancomicină	5–20 mg
Recomandări pentru frecvența administrării pe baza cantității de LCR drenate la nivelul șuntului ventricular extern pe parcursul a 24 de ore:	-<50ml/24 ore: la fiecare a treia zi -50-100ml/24 ore: la fiecare a doua zi -100-150ml/24 ore: o data/zi -150-200ml/24 ore: creșteti doza cu 5 mg de vancomicina si 1 mg de gentamicina si se adm o data/zi -200-250ml/24 ore: creșteti doza cu 10 mg de vancomicina si 2 mg de gentamicina si se adm o data/zi

#### Mențiuni

- Se poate lua în considerare asocierea de rifampicină la antibioticele antistafilococice, dacă este dovedit activă conform susceptibilității, mai ales în cazul existenței implantului de dispozitive anorganice;
- În cazul infecției cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină se poate lua în considerare tratament cu linezolid, daptomicină sau trimetoprim/sulfametoxazol dacă CMI pentru vancomicină  $\geq 1$  ug / mL;
- Corticoterapie:
  - dexametazona 0,15 mg/kg iv la 6 ore timp de 2-4 zile;
  - se începe cu 10-20 de minute înainte de administrarea primei doze de antibiotic sau simultan cu administrarea tratamentului antibiotic (nu mai mult de 1 oră după antibiotice);

- În abcesul epidural este indicat drenajul neurochirurgical imediat. Tratamentul antibiotic empiric este reprezentat de combinația dintre o cefalosporină de generația a III-a, vancomicină și metronidazol. În cazul pacienților neurochirurgicali se recomandă carbapeneme (meropenem) în locul cefalosporinei de generația a III-a, fără a se asocia și metronidazol. Durata terapiei este de aproximativ 3-6 săptămâni după drenajul chirurgical. Pacienții care asociază osteomieliță pot să necesite tratament adițional.
- În empiemul subdural se recomandă evacuarea neurochirurgicală de urgență. Terapia antibiotică recomandată este combinația dintre o cefalosporină de generația a III-a, vancomicină și metronidazol. În cazul pacienților neurochirurgicali se recomandă carbapeneme (meropenem) în locul cefalosporinei de generația a III-a, fără a se asocia și metronidazol. Antibioterapia ar trebui continuată pentru minim 3-4 săptămâni după drenaj. Diagnosticul etiologic se face prin frotiu Gram și culturi din fluidul obținut din drenajul chirurgical al empiemului.

### **Bibliografie**

1. Tunkel AR, Hasbun R, Bhimraj A, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America's Clinical Practice Guidelines for Healthcare-Associated Ventriculitis and Meningitis. *Clin Infect Dis.* 2017; 64: e34– e65, <https://doi.org/10.1093/cid/ciw861>.
2. Sigfrid L, Perfect C, Rojek A et al. A systematic review of clinical guidelines on the management of acute, community-acquired CNS infections. *BMC Med* 2019; 17: 170. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1387-5>.
3. Conen A, Renz N, Vajkoczy P, Trampuz A. Pocket Guide Diagnosis & Treatment of Cranial Neurosurgical Infections. Version 2: October 2019. [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org) [Accesat pe 17 Iunie 2021].
4. Tan YC, Gill AK, Kim KS. Treatment strategies for central nervous system infections: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16: 187-203.
5. McGill F, Heyderman RS, Michael BD, et al. The UK joint specialist societies guideline on the diagnosis and management of acute meningitis and meningococcal sepsis in immunocompetent adults. *J Infect.* 2016; 72: 405–38.
6. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology.* 2006; 66: 75–80.
7. Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ et al. Acute bacterial meningitis in adults: a review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993; 328: 21–8.
8. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009; 59: 167–87.
9. Proulx N, Frechette D, Toye B, et al. Delays in the administration of antibiotics are associated with mortality from acute bacterial meningitis. *QJM.* 2005; 98: 291–8.
10. Brouwer MC, Tunkel AR, van De Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23: 467-92.
11. Harrison OB, Brueggemann AB, Caugant DA et al. Molecular typing methods for outbreak detection and surveillance of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*; a review. *Microbiology.* 2011; 157: 2181-95.



## 4.Ghid de tratament antibiotic în infecțiile osteoarticulare (Valeriu Gheorghită)

### Definiție:

Artrita septică și osteomielite reprezintă infecții localizate la nivelul articulațiilor și structurilor osoase, inclusiv de la nivelul coloanei vertebrale, care, în ciuda noilor modalități terapeutice rămân dificil de tratat având în vedere rata ridicată de eșec terapeutic și riscul crescut de recădere.

**Osteomielite** este definită prin prezența modificărilor inflamatorii la nivelul țesutului osteomedular, care pot conduce la necroze osoase și sechestre, cu sau fără apariția unui traiect fistulos (sinus de drenaj), cauzate de infecția cu microorganisme piogene. După timpul scurs de la instalarea simptomatologiei, osteomielite poate fi clasificată ca acută, subacută sau cronică.

**Artrita septică**, cunoscută și sub numele de artrită infecțioasă, reprezintă consecința invaziei directe a spațiului articular de către diferite microorganisme, cel mai frecvent bacterii care determină adesea leziuni locale cu caracter inflamator, distructiv. În peste 90% din cazuri este monoarticulară și evoluează cu manifestări clinice acute, mai ales în contextul unei determinări septice pe cale hematogenă. Gonococii și meningococii au fost cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în infecții în articulații multiple.

Ca urmare a implantării de proteze la nivel articular, infecția asociată acestor materiale protetice a devenit cea mai frecventă și dificil de tratat formă de artrită septică.

Principalii factori de risc pentru artrita septică: vârsta peste 65 de ani, condițiile de imunodepresie și comorbiditățile – diabet zaharat, infecția HIV, consumul de droguri cu administrare intravenoasă, sexul masculin (56% din cazurile de artrită septică apar la bărbați).

### Patogeneză și clasificare

#### A. Osteomielite

- În funcție de durata simptomelor:
  - Acută
  - Subacută
  - Cronică
- În funcție de mecanismul de instalare a infecției:
  - Hematogen (bacteriemie, în general cu origine la nivelul unui focar septic la distanță)
  - Exogen (fractura deschisă, chirurgie, extensie de la un focar septic adiacent)

Cu toate acestea, osteomielite este o afecțiune complexă, a cărei evoluție este influențată nu numai de momentul debutului bolii, ci și de patogenie, de segmentul osos interesat și de vascularizația locală.

## B. Artrita septică: clasificare în funcție de mecanismul de instalare a infecției

Hematogen – (diseminare de la un focare septic la distanță) 80%	Inoculare directă – 15% (după)	Prin contiguitate (de la un focar septic adiacent) – 5%
Endocardita infecțioasă Infecție asociată cateterului venos Infecție cutanată Infecție dentară Infecție pulmonară Infecție urinară	Artrotomie (implant protetic articular, ligamentoplastie, etc) Artroscopie Injecții intraarticulare (în special steroizi) Leziuni post-mușcătură Leziuni traumatice	Osteomielită Bursită Celulită Abces de părți moi

### Etiologie

#### → Osteomielită

În funcție de grupa de vârstă s-au identificat cel mai frecvent următoarele etiologii:

- Sub vârsta de 1 an (sugari):
  - Streptococi de grup B
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Escherichia coli*
- Grupa de vârstă 1-17 ani (copii și adolescenți):
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Streptococcus pyogenes*
  - *Haemophilus influenzae*
- Peste 18 ani (aduți):
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Serratia marcescens*
  - *Escherichia coli*
  - Stafilococi coagulazo-negativi (ex. *Staphylococcus epidermidis*)

În funcție de condițiile clinice asociate:

CONDIȚIA CLINICĂ	MICROORGANISM
Plagă post-mușcătură	Streptococi Bacterii anaerobe <i>Pasteurella multocida</i> <i>Eikenella corrodens</i>
Ulcer de decubit	Streptococi Enterococi Bacterii anaerobe <i>Enterobacterales</i>

Infecții asociate asistenței medicale	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacterales</i>
---------------------------------------	--

### → Artrită septică nativă

Patogeni cu virulență crescută (cel mai frecvent în infecțiile hematogene):

- *Staphylococcus aureus*
- Streptococi
- Enterococi
- Bacili Gram-negativi (*Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)
- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Neisseria meningitidis*
- *Mycobacterium* spp.
- Fungi

Patogeni cu virulență redusă (cel mai frecvent după inocularea directă):

- Stafilococi coagulazo-negativi (ex. *Staphylococcus epidermidis*)
- *Cutibacterium* spp (anterior denumit *Propionibacterium* spp)
- *Corynebacterium* spp

### → Artrita septică periprotetică

a. Artrita septică **precoce** ( $\leq 4$  săptămâni de la implantul materialului protetic)

- *Staphylococcus aureus*;
- Bacili Gram-negativi (ex. *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, etc);

b. Artrita septică **tardivă** ( $\geq 4$  săptămâni, în mod obișnuit între 3 luni și 3 ani de la intervenția chirurgicală):

- Stafilococi coagulazo-negativi (ex. *Staphylococcus epidermidis*)
- *Cutibacterium* spp (anterior denumit *Propionibacterium* spp)

## Diagnostic

### → Osteomielite

→ Osteomielite acută hematogenă are debut brusc, cu evoluție în câteva zile și este de obicei însoțită de durere sau sensibilitate la nivelul segmentului osos afectat și simptome generalizate (febră, frisoane);

→ Osteomielite cronică are debut lent, insidios, cu evoluție torpidă, care include manifestări sistemice cu caracter intermitent și de intensitate redusă, durere sau sensibilitate la nivelul segmentului osos afectat pentru perioade lungi de timp, uneori apare fistula de drenaj;

→ Evaluarea clinică este urmată de investigații de laborator (hemogramă, probe inflamatorii – VSH, Fibrinogen, proteina C reactivă), examen microbiologic (hemoculturi, culturi din abces sau țesut osos, ideal anterior instituirii tratamentului antibiotic) și imagistică (ex. radiografie). Rezonanța magnetică nucleară (RMN) este considerată cea mai bună modalitate pentru detectarea precoce a osteomielitei. Scintigrafia osoasă poate fi utilizată pentru pacienții la care evaluarea prin tomografia computerizată (CT) sau RMN este dificilă;

➔ Cultura de la nivelul fistulei de drenaj nu este fidelă având în vedere rezultatele frecvent diferite față de etiologia reală a osteomielitei. Cultura din țesutul osos prelevat intraoperator sau percutanat crește acuratețea diagnosticului. Pentru a crește sensibilitatea diagnosticului, suplimentar se poate efectua și examen histopatologic din materialul osos prelevat. Pentru recoltarea produselor vezi ghidul de microbiologie.

➔ **Artrita septică nativă:** are probabilitate foarte mare de diagnostic pozitiv dacă sunt  $\geq 1$  criteriu clinic și  $\geq 1$  criteriu de laborator din următoarele:

CARACTERISTICI CLINICE	
Semne și simptome	Debut recent: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durere articulară (non-traumatică), sau</li> <li>- Semne inflamatorii locale, sau</li> <li>- Limitarea mobilității articulare antalgic</li> </ul>
CARACTERISTICI DE LABORATOR	
Analiza lichid sinovial	Numărul de leucocite > <b>20000 leucocite</b> Polimorfonucleare > <b>90%</b>
Analiza membrana sinovială	<b>Examen histologic</b> = Proces inflamator compatibil cu infecție
<b>Microbiologie</b> Cultura din Lichidul sinovial Membrana sinovială	= pozitivă
Hemocultura ( $\geq 1$ seturi)	=pozitiva

- **Artrita septică periprotetică:** are probabilitate foarte mare de diagnostic pozitiv dacă  $\geq 1$  criteriu este îndeplinit:

Test	Criteriu	Sensibilitate	Specificitate
<b>Caracteristici clinice</b>	Fistula sau Secreții purulente periprotetice	20-30%	100%
<b>Analiza lichid sinovial</b>	2000 leucocite 70% granulocite	$\approx 90\%$	$\approx 95\%$
<b>Analiza țesut periprotetic</b>	<b>Examen histologic</b> =Proces inflamator compatibil cu infecție	73%	95%
<b>Microbiologie</b> Lichidul sinovial sau $\geq 2$ probe tisulare, sau Lichidul de sonicare(> 50 UFC/ml)	Cultura pozitivă din:	45-75% 60-80% 80-90%	95% 92% 95%

## Tratament

<b>A. OSTEOMIELITA - TRATAMENT EMPIRIC</b>		
	<b>TERAPIE DE PRIMĂ LINIE</b>	<b>ALTERNATIVĂ</b>
Cu debut comunitar	<b>Cefazolină</b> iv 2 g la 8h sau <b>Ceftriaxonă</b> iv 2 g la 24h plus <b>Vancomicină</b> iv 1g la 12h, sau <b>Teicoplanină</b> iv doza de încărcare 12 mg/Kgc la 12 ore (maxim 800 mg la 12 ore) (4 administrări – echivalent cu 2 zile de terapie), ulterior 10-12 mg/Kg (maxim 1000 mg) la 24 de ore	<b>Linezolid</b> 600 mg la 12 h poate fi folosit în loc de glicopeptide
Nosocomială (asociată asistenței medicale)	<b>Vancomicină</b> iv 1g la 12h, sau <b>Teicoplanină</b> iv doza de încărcare 12 mg/Kgc la 12 ore (maxim 800 mg la 12 ore) (4 administrări – echivalent cu 2 zile de terapie), ulterior 10-12 mg/Kg (maxim 1000 mg) la 24 de ore (±) <b>Imipenem/cilastatin</b> iv 500 mg la 6h sau <b>Meropenem</b> iv 1 g la 8 h	
<b>B. OSTEOMIELITA – TERAPIE ANTIBIOTICĂ ȚINTITĂ</b>		
<i>Staphylococcus spp.</i> meticilinosensibil	<b>Oxacilină</b> iv 2 g la 4h, sau <b>Cefazolină</b> iv 2 g la 8h (±) <b>Rifampicină</b> 450 mg la 12h (în funcție de sensibilitate)	<b>Ampicilină/sulbactam</b> iv 3g la 6h, sau <b>Clindamicină</b> iv 600 mg la 8h, sau <b>Vancomicină</b> iv 1g la 12h (pentru alergie la beta-lactamine), urmat de trecerea la terapie orală
<i>Staphylococcus spp.</i> meticilinorezistent	<b>Vancomicină</b> iv 1g la 12h, sau <b>Teicoplanină</b> iv doza de încărcare 12 mg/Kgc la 12 ore (maxim 800 mg la 12 ore) (4 administrări – echivalent cu 2 zile de terapie), ulterior 10-12 mg/Kg (maxim 1000 mg) la 24 de ore	<b>Linezolid</b> iv 600 mg la 12h, sau <b>Clindamicină</b> iv 600 mg la 8h, sau <b>Daptomicină</b> 8mg/kgc/zi, sau <b>Fluorochinolonă + Rifampicină</b> po 450 mg la 12h, sau <b>Trimetoprimulfametoxazol + Rifampicină</b> 450 mg la 12h (în funcție de sensibilitate)

<i>Streptococcus spp</i>	<b>Penicilina G</b> iv 3-4 MU la 4-6h	<b>Ceftriaxonă</b> iv 2g la 24h
<i>Enterobacterales</i> FQ sensibile și fără producție de ESBL	<b>Ciprofloxacina</b> po 500-750 mg la 12h	<b>Ceftriaxonă</b> iv 2g la 24h
<i>Enterobacterales</i> FQ rezistente și fără producție de ESBL	<b>Ceftriaxonă</b> iv 2g la 24h	
<i>Enterobacterales</i> producătoare de ESBL	<b>Ertapenem</b> iv 1 g la 24h, sau <b>Imipenem</b> iv 500-1000 mg la 6h, sau <b>Meropenem</b> iv 1-2 g la 8h	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (adaptat sensibilității)	În funcție de profilul de sensibilitate conform antibiogrammei se pot folosi: • <b>Polimixina</b> [colistin iv 9MU (fractionat la 8 sau 12 ore)] (±) <b>beta-lactamină antipseudomonas</b> [ceftolozan-tazobactam iv 1,5g la 8 ore (infuzie cu durată de 1 oră) sau ceftazidimă-avibactam iv 2,5g la 8 ore (infuzie cu durată de 2 ore)] sau • <b>beta-lactamină antipseudomonas</b> ca mai sus (±) <b>aminoglicozid</b> (amikacina 25-30* mg/Kgc sau gentamicină 5-7* mg/Kg la 24h) sau • <b>beta-lactamină antipseudomonas</b> (ceftazidimă 2 g sau cefepimă 2 g la 8h), (±) <b>aminoglicozid</b> pentru 2-4 săptămâni → urmat de Ciprofloxacina po 750 mg la 12h	În funcție de profilul de sensibilitate conform antibiogrammei se pot folosi: Piperacilina/tazobactam 4,5 g la 6 ore (±) aminoglicozide (amikacina 25-30* mg/Kgc sau gentamicină 5-7* mg/Kg la 24h) pentru 2-4 săptămâni sau imipenem iv 500 mg la 6h, sau meropenem iv 1-2g la 8h → urmat de Ciprofloxacina po 750 mg la 12h  <i>standardul EUCAST propune doze de 25-30 mg/kgc pentru amikacina și 6-7 mg/kgc pentru gentamicina</i>
Anaerobi (floră polimicrobiană)	Ampicilina/sulbactam 3 g la 6- 8h, sau Amoxicilina/clavulanat iv 1,2 g la 6-8h, sau Piperacilina/tazobactam iv la 8h	+ metronidazol 500 mg la 8h, + clindamicina 600 mg la 8h, sau imipenem iv 500 mg la 6h, sau meropenem iv 1-2g la 8h
<b>C. ARTRITA SEPTICĂ NATIVĂ - TRATAMENT ANTIBIOTIC EMPIRIC</b>		
	<b>PRIMA LINIE TERAPEUTICĂ</b>	<b>ALTERNATIVA TERAPEUTICĂ</b>
<b>ARTICUL AȚIE</b>	Focar primar neidentificat Ampicilina/sulbactam iv 3g la 8h, sau Amoxicilina/clavulanat iv 1,2g la 6h, sau 2,2g la 8g	Cefuroximă 1,5 g la 8h

	Focar primar urogenital sau digestiv	Piperacilină/tazobactam iv 4,5 g la 8h	Meropenem iv 1 g la 8h
	Alergie la penicilină non-tip I (ex. urticarie)	Cefuroximă 1,5 g la 8 h	Cefazolină iv 2 g la 8h
	Alergie la penicilina tip I (edem Quincke, bronhospasm, șoc anafilactic)	Vancomicină iv 15 mg/kgc la 12h	Daptomicină iv 8mg/kgc la 24 h
<b>DUPA LIGAMENTOPLASTIE</b>	Primul lavaj articular	Ampicilină/sulbactam iv 3g la 8h + Vancomicină iv 15 mg/kgc la 12h	Cefuroximă 1,5 g la 8h + Vancomicină iv 15mg/kgc la 12h
	Lavaj articular anterior	Piperacilină/tazobactam iv 4,5 g la 8h + Vancomicină 15 mg/kgc la 12h	Meropenem iv 1g la 8h + Daptomicină iv 8mg/kgc la 24h
<b>D. ARTRITA SEPTICĂ NATIVĂ - TRATAMENT ANTIBIOTIC ȚINTIT</b>			
		Antibiotic (conform susceptibilității)	Doza și cale de administrare
<b><i>Staphylococcus spp.</i></b>		- <i>sensibil la oxacilină/meticilină:</i> ▪oxacilină iv pentru 1-2 săptămâni, urmat de terapie orală (vezi sensibilitatea) cu trimetoprim-sulfametoxazol, sau ▪rifampicină + levofloxacin sau trimetoprim-sulfametoxazol sau doxiciclină	2g la 6h iv  960mg la 8h po  450mg la 12h po  500mg la 12h po  960mg la 8h po  100mg la 12h po
		- <i>rezistent la oxacilină/meticilină:</i> ▪daptomicină sau ▪vancomicină pentru 1-2 săptămâni, urmat de terapie orală ca mai sus	8mg/kgc la 24h iv  15mg/kgc la 12h iv
		<i>Articulație nativă:</i> rifampicină în monoterapie dacă sunt afectate articulațiile mari (șold, genunchi) și nu este planificată o intervenție chirurgicală de protezare în următoarele 12 luni. <i>Artrita septică după ligamentoplastie:</i> combinație antibiotică care să includă rifampicină, dacă grefa este menținută.	
<b><i>Streptococcus spp.</i></b>		▪Penicilină G sau ▪Ceftriaxonă 1-2 săptămâni, urmat de terapie orală: Amoxicilină sau Levofloxacin	5 MU la 6h, iv  2g la 24h, iv  1000mg la 8h, po  500mg la 12h, po

<b>Enterococcus spp.</b>	- <i>Sensibil la ampicilină:</i> ▪Ampicilină sau Amoxicilină + Gentamicină sau ▪Ceftriaxonă 1-2 săptămâni, urmat de terapie orală: Amoxicilină	2g la 6h, iv 3 mg/kgc la 24h, iv 2g la 12h, iv 1000mg la 8h, po
	- <i>Rezistent la ampicilină sau pacient alergic la penicilină:</i> ▪Vancomicină sau ▪Daptomicină + Gentamicină 1-2 săptămâni, urmat de terapie orală: Linezolid	15mg/kgc la 12h, iv 10 mg/kgc la 24h, iv 3 mg/kgc la 24h, iv 600 mg la 12h, po
<b>Bacili Gram-negativi</b>	- <i>Enterobacterales (E. coli, Klebsiella spp, Enterobacter, etc.):</i> ▪Ceftriaxonă sau ▪Piperacilină/tazobactam sau ▪Meropenem 1-2 săptămâni, urmat de: Ciprofloxacină	2g la 24h, iv 4.5g la 8h, iv 1g la 8h, iv 750mg la 12h, po
	- <i>Nonfermentativi (Ps. aeruginosa, Acinetobacter spp.) – în funcție de profilul de sensibilitate:</i> <b>Pseudomonas aeruginosa</b> ▪Colistin iv ▪Ceftolozan-tazobactam  ▪Ceftazidimă-avibactam  ▪Piperacilină/tazobactam sau Meropenem sau Ceftazidimă sau cefepimă + Tobramicină (sau gentamicină) 2 săptămâni, urmat de: Ciprofloxacină  <i>NB: se va evita combinația dintre colistin și aminoglicozide din cauza toxicității renale cumulate</i>  <b>Acinetobacter baumannii</b> se mai pot lua în calcul Tigeciclină*	3MU la 8h sau 4,5Mu la 12h, iv 1,5g la 8h, iv (infuzie cu durată de 1h) 2,5 g la 8 ore, iv (infuzie cu durată de 2 ore) 4,5g la 6h, iv 1g la 8h, iv 500 mg la 6h, iv 2 g la 8h, iv 5mg/Kgc la 24h, iv 750mg la 12h, po  100 mg doză de încărcare, apoi după 12 ore încă 50 mg,



	<p>Rifampicină*</p> <p>Ampicilina-sulbactam* – <b>terapie de salvare în asociere cu colistin, tigeciclină</b></p> <p><i>*Nu se recomandă testarea sensibilității la tigeciclină, ampicilină-sulbactam și rifampicină de către EUCAST, deoarece există dovezi insuficiente privind activitatea lor antimicrobiană asupra tulpinilor de Acinetobacter baumannii.</i></p>	<p>ulterior 50 mg la 12h, iv; uneori poate fi utilă doza dublă (100 mg la 12 ore)</p> <p>450 mg la 12h, po</p> <p>3g la 6h, iv</p>
<b>Neisseria gonorrhoeae</b>	<p>Ceftriaxonă + Aзитromcină 1-2 săptămâni, urmat de: Ciprofloxacină sau Amoxicilină</p>	<p>2g la 24h, iv</p> <p>1g, po (doză unică)</p> <p>750 mg la 12h, po</p> <p>1000mg la 8h, po</p>
<b>Anaerobi (după ligamentoplastie)</b>	<p>-Gram-pozitivi (<i>Cutibacterium, Peptostreptococcus, etc</i>)</p> <p>▪Penicilina G Sau Ceftriaxonă 1-2 săptămâni, urmat de: ▪Rifampicină + Levofloxacină sau Amoxicilină</p>	<p>5MU la 6h, iv</p> <p>2g la 24h, iv</p> <p>450mg la 12h, po</p> <p>500mg la 12h, po</p> <p>1000mg la 8h, po</p>
<b>Candida spp.</b>	<p>-<i>Fluconazol sensibil:</i> Caspofungin sau Anidulafungin 1-2 săptămâni, urmat de:  Fluconazol</p> <p>-<i>Fluconazol rezistentă:</i> Voriconazol (terapie individualizată)</p>	<p>70mg la 24h, iv</p> <p>200mg (prima zi), apoi 100mg/24h, iv</p> <p>400 mg la 24h, po (doză crescută în caz de Candida glabrata: 800 mg la 24h)</p>
Cultura negativă (articulație nativă)	<p>▪Ampicilină/sulbactam 2 săptămâni, urmat de: ▪trimetoprim-sulfametoxazol + Amoxicilină sau</p>	<p>3g la 8h, iv</p> <p>960mg la 8h, po</p> <p>1000mg la 8h, po</p>

	▪Levofloxacină + Clindamicină	500 mg la 12h, po 600 mg la 8h, po
Cultură negativă (după ligamentoplastie)	▪Ampicilină/sulbactam pentru 2 săptămâni, urmat de: ▪Rifampicină + Levofloxacin	3g la 8h, iv 450 mg la 12h, po 500 mg la 12h, po

### E. Artrita septică periprotetică

a.Tratament antibiotic **empiric**: Ampicilină/sulbactam 3g la 8h i.v. (+/- vancomicină 1g la 12h iv la pacienții cu stare septică, cunoscuți cu portaj de MRSA, intervenții chirurgicale multiple)

b.Tratament antibiotic **țintit, supresivă** (dozele sunt menționate mai jos)

Microorganism	Antibiotic (în funcție de sensibilitate)
<i>Staphylococcus spp.</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclină, clindamicină
<i>Streptococcus spp.</i>	Amoxicilină, clindamicină, doxiciclină
<i>Enterococcus spp.</i>	Amoxicilină, (linezolid)
Anaerobi (Gram-pozitivi)	Clindamicină, amoxicilină
Anaerobi (Gram-negativi)	Metronidazol, clindamicină
Bacilli Gram-negativi	Ciprofloxacin, trimetoprim-sulfametoxazol
Fungi ( <i>Candida spp.</i> )	Fluconazol (sau voriconazol, dacă este rezistență la fluconazol)

c.Tratament antibiotic **de eradicare, țintit (terapie definitivă)**

ARTRITA SEPTICĂ PERIPROTETICĂ			
TRATAMENT	ETIOLOGIE	ANTIBIOTIC	SITUATII PARTICULARE
<b>Țintit, supresiv:</b>	<i>Staphylococcus spp.</i>	Trimetoprim-sulfametoxazol Doxiciclină Clindamicină	
	<i>Streptococcus spp</i>	Amoxicilină Clindamicină Doxiciclină	
	<i>Enterococcus spp.</i>	Amoxicilină, (linezolid)	
	Anaerobi (Gram-pozitivi)	Clindamicină Amoxicilină	
	Anaerobi (Gram-negativi)	Metronidazol Clindamicină	
	Bacilli Gram-negativi	Ciprofloxacin trimetoprim-sulfametoxazol	
	Fungi ( <i>Candida spp.</i> )	Fluconazol	voriconazol, dacă este rezistență la fluconazol

<b>De eradicare, țintit (terapie definitivă)</b>	<b><i>Staphylococcus spp.</i></b> -sensibil la oxacilină/meticilină	Oxacilină, 2 săptămâni, urmat de (vezi sensibilitatea) terapie cu: Rifampicină + Levofloxacină sau Trimetoprim-sulfametoxazol sau Doxiciclină	2g la 6h iv  450mg la 12h po  500mg la 12h po  960mg la 8h po  100mg la 12h po
	-rezistent la oxacilină/meticilină	Daptomicină sau Vancomicină 2 săptămâni, urmat de terapie orală în combinație cu rifampicina, ca mai sus	8mg/kgc la 24h iv  1g la 12h iv
	-rezistență la rifampicină	Tratament iv pentru 2 săptămâni, conform schemei de mai sus, urmat de terapie antibiotică supresivă conform sensibilității pentru $\geq 1$ an	
	<b><i>Streptococcus spp.</i></b>	Penicilină G sau Ceftriaxonă 2-4 săptămâni, urmat de: Amoxicilină sau Doxiciclină	5 MU la 6h, iv  2g la 24h, iv  1000mg la 8h, po  100mg la 12h, po
	<b><i>Enterococcus spp.</i></b> -Sensibil la ampicilină	Ampicilină + Gentamicină 2-3 săptămâni urmat de: Amoxicilină sau Doxiciclină	2g la 6h, iv  3 mg/kgc la 24h, iv  1000mg la 8h, po  100mg la 12h, po
	-Rezistent la ampicilină sau pacient alergic la penicilină	Vancomicină sau Daptomicină, în combinație cu Gentamicină 2-4 săptămâni, urmat de: Linezolid, max. 4 săptămâni	1 g la 12h, iv  10 mg/kgc la 24h, iv  3 mg/kgc la 24h, iv  600mg la 12h, po
	-Rezistent la vancomicină (VRE)	Terapie individualizată	-explantarea materialului protetic

			-sau terapie antibiotică supresivă funcție de sensibilitate
	<p><b>Bacili Gram-negativ</b> -<i>Enterobacterales</i> (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, etc.)</p> <p>-Nonfermentativi (<i>P. aeruginosa</i>, <i>Acinetobacter spp.</i>)</p> <p>-Rezistență la ciprofloxacina</p>	<p>Trimetoprim-sulfametoxazol sau Ciprofloxacina</p> <p>Piperacilină/tazobactam, sau Meropenem sau Ceftazidimă + Amikacină sau Gentamicină 2-3 săptămâni, urmat de: Ciprofloxacina</p> <p>În funcție de sensibilitate: Meropenem 1g la 8h iv +colistin 3MU la 8h, iv, urmată de terapie orală supresivă</p>	<p>960mg la 8h po</p> <p>750mg la 12h, po</p> <p>4,5 g la 8h, iv</p> <p>1 g la 8h, iv</p> <p>2 g la 8h, iv</p> <p>1000 mg la 24h, iv</p> <p>240 mg la 24h, iv</p> <p>750 mg la 12h, po</p>
	<p><b>Anaerobi</b> -Gram-pozitivi (<i>Cutibacterium</i>, <i>Peptostreptococcus</i>, etc)</p> <p>-Gram-negativi (<i>Bacteroides</i>, <i>Fusobacterium spp.</i>)</p>	<p>Penicilina G Sau Ceftriaxonă 2 săptămâni, urmat de: Rifampicină + Amoxicilină Sau Doxiciclină</p> <p>Ampicilină/sulbactam pentru 2 săptămâni, urmat de: Metronidazol</p>	<p>5MU la 6h, iv</p> <p>2g la 24h, iv</p> <p>450 mg la 12h, po</p> <p>1000mg la 8h, po</p> <p>100 mg la 12h, po</p> <p>3g la 8h, iv</p> <p>500mg la 8h, po</p>
	<p><b>Candida spp.</b> -Fluconazol susceptibilă</p>	<p>Caspofungin sau Anidulafungin pentru 1-2 săptămâni, urmat de:  Fluconazol (terapie supresivă ≥ 1 an)</p>	<p>70mg la 24h, iv</p> <p>200mg (prima zi), apoi 100mg/24h, iv</p> <p>400 mg la 24h, po (doză crescută în caz de <i>Candida glabrata</i>: 800 mg la 24h)</p>

	- Fluconazol rezistentă	Voriconazol (terapie individualizată)	-explantarea materialului protetic -terapie supresivă pe termen lung 3g la 8h, iv
	Cultura negativă	Ampicilină/sulbactam pentru 2 săptămâni, urmat de: Rifampicină + Levofloxacină	450mg la 12h, po 500mg la 12h, po

### Concluzii:

- Cel mai frecvent agent patogen incriminat în infecțiile osteoarticulare (mai ales cele prin diseminare hematogenă) este reprezentat de *Staphylococcus aureus*;
- Recoltarea probelor microbiologice cu izolarea agentului patogen este esențială pentru o conduită terapeutică optimă;
- Cele mai importante abordări terapeutice în gestionarea artritei infecțioase sunt: terapie antibiotică adecvată etiologiei, drenaj articular și punerea în repaus a articulației;
- Un management optim implică de cele mai multe ori abordarea în echipa multidisciplinară;
- Durata standard a terapiei antimicrobiene în osteomielitele acute este de 4-6 săptămâni;
- Durata totală în artritele septice native este de obicei 4 săptămâni, cu excepția artritei gonococice (1-2 săptămâni de terapie i.v). Durata tratamentului antibiotic depinde de starea de sănătate a pacientului. Durata mai lungă a terapiei este recomandată pentru cei cu comorbidități sau răspuns lent la tratament. În artrita fungică durata terapiei este  $\geq 6$  săptămâni. Prezența osteomielitei sau prezența grefei după repararea ligamentelor impune o durată de 6 săptămâni. De asemenea, în endocardita infecțioasă este necesar 4-6 săptămâni de tratament antibiotic cu administrare iv;
- Durata totală a terapiei în artritele septice periprotetice este în general 6 săptămâni (aproximativ 2 săptămâni cu administrare iv, urmat de terapie orală);
- În anumite cazuri se preferă asocierea la terapia antibiotică sistemică a terapiei antibiotice locale cu ciment impregnat cu antibiotic;
- Monitorizarea eficienței terapiei antibiotice se realizează prin monitorizarea în dinamică a evoluției clinice și a parametrilor biologici (ex. proteina C reactivă);

### Bibliografie

- 1.The Korean Society for Chemotherapy, The Korean Society of Infectious Diseases, and The Korean Orthopaedic Association Clinical Guidelines for the Antimicrobial Treatment of Bone and Joint Infections in Korea. Infect Chemother 2014;46(2):125- 138;
- 2.Brusch JL. Septic Arthritis (Updated: Oct 02, 2020). <https://emedicine.medscape.com/article/236299-overview> [Accesat pe 14 Iunie 2021];
- 3.Margaryan D., Conen A., Renz N., Feihl S., Pérez-Prieto D., Trampuz A. PRO-IMPLANT Foundation. Pocket Guide to Diagnosis & Treatment of Septic Arthritis (Native Joints & after Ligament Repair). Version 1 April 2020. [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org) [Accesat pe 17 Iunie 2021].
- 4.Renz N., Trampuz A. PRO-IMPLANT Foundation. Pocket Guide to Diagnosis & Treatment of Periprosthetic Joint Infection (PJI). Version 9: October 2019. [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org). [Accesat pe 17 Iunie 2021].

5. Teicoplanin inpatient dosing guidelines (for patients aged  $\geq 16$  years).

<https://handbook.ggcmedicines.org.uk/guidelines/infections/teicoplanin-inpatient-dosing-guidelines-age-16-and-over/> [Accesat pe 28 Iunie 2021].

6. Li H-K., Rombach I., Zambellas R., et al. Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection. *N Engl J Med* 2019; 380:425-436; DOI: 10.1056/NEJMoa1710926.

## 5. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor cutanate și de părți moi (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

Conduita terapeutică în infecțiile cutanate și de țesut celular subcutanat este dictată de câțiva parametri, printre care:

- zona afectată
- severitatea infecției: formă ușoară, medie sau severă
- vârsta
- factorii de risc asociați
- medicația concomitentă
- agentul etiologic, în măsura în care este identificat: *Staphylococcus aureus* (MSSA/CA-MRSA/HA-MRSA), *Streptococcus pyogenes*, coinfecții *S. aureus* cu streptococ beta hemolitic de grup A, alte microorganisme – implicate mai frecvent în infecțiile asociate asistenței medicale (IAMM) (1, 2, 4, 5, 6).

Infecțiile cutanate și ale părților moi pot fi clasificate în:

- infecții cutanate și ale țesutului celular subcutanat
- infecții apărute ca urmare a unor soluții de continuitate
- infecții necrotizante (1, 2, 4)

### 1. Infecții cutanate și ale țesutului celular subcutanat

Tipul infecției	Agent etiologic	Tratament	Observații
Impetigo	<i>S. aureus</i> <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus + S. pyogenes</i>	-local: <b>mupirocin</b> -sistemic po: <b>amoxicilină-clavulanat</b> <b>Cefalexin, Doxiciclină</b> <b>Clindamicină, TMP/SMX</b>	-Tratament sistemic pentru formele extinse sau care nu răspund la tratamentul local -Doxiciclina nu se recomandă la copii cu vârsta sub 8 ani
Foliculită	<i>S. aureus</i> MSSA  MRSA	- sistemic <b>Oxacilină</b> <b>Cefazolin</b>  <b>TMP/SMX</b> <b>Clindamicină</b> <b>Glicopeptid*</b>	Decontaminare tegumentară cu săpun cu clorhexidină, acid fusidic* sau mupirocin* în caz de recurențe. În caz de eșec se ia în considerare altă etiologie
Abcese cutanate	<i>S. aureus</i> MSSA  MRSA	- tratament chirurgical: incizie + drenaj <b>Oxacilină</b> <b>Cefazolin</b>  <b>TMP/SMX*</b> <b>Clindamicină*</b> <b>Vancomicina*</b>	În prezența recurențelor: Evidențierea substratului local Drenaj chirurgical Tratament antibiotic al episodului acut, activ pe agentul patogen izolat 5-10 zile Decontaminare nazală, 5 zile cu mupirocin
Erizipel	<i>S. pyogenes</i> Streptococ beta hemolitic grup C-G	<b>Penicilină G</b> <b>Clindamicină*</b>	Erizipel neonatal – streptococ de grup B *alergie la penicilina

		Profilaxie la 7–21 zile cu <b>benzatinpenicilină</b> (în caz de recidivă/risc major recidive)	
Celulita	<i>S. aureus</i> MSSA MRSA <i>S. pyogenes</i> <i>S. aureus + S. pyogenes</i>	<b>Cefalexină</b> <b>Clindamicină</b> <b>TMP/SMX Vancomicină*</b> <b>Teicoplanină* Linezolid*</b> <b>Daptomicină*</b> <b>Dalbavancină*</b>	
Celulita din piciorul diabetic	Streptococi Stafilococi <i>Enterobacterales</i>	<b>Amoxicilină-clavulanat</b> <b>clindamicină</b> + <b>Moxi/Levofloxacină</b>  <b>Fluoroquinolone +</b> <b>Clindamicină*</b> <b>Penicilină + IBL/Carbap +</b> <b>Vancomicină /Linezolid</b>	Forme medii  Forme severe  *în alergii la Betalactamine
*Risc MRSA, alergie la betalactamine Adaptat după (2, 3)			

<b>Dozele de antibiotic recomandate pentru adulți si copii cu infecții cutanate si ale țesutului celular subcutanat, în funcție de afecțiune si agentul etiologic, adaptat după (2, 3)</b>		
<b>Antibiotic</b>	<b>Doza adult</b>	<b>Doza copil</b>
<b>Penicilina G</b>	2-4 MU la 4-6 ore iv	100.000-200.000 ui/kg/zi în 4 prize
<b>Penicilina V</b>	500 mg la 6 ore po	100.000 ui/Kg/zi în 3 – 4 prize po
<b>Cefalexină</b>	500mg la 12 ore po	25-50 mg/kg/zi în 3-4 prize po
<b>Cefazolină</b>	1 g la 8 ore iv	50 mg/kg /zi în 3 prize
<b>Oxacilină</b>	1-2 g la 4 ore iv	100-150 mg/kg/zi în 4 prize
<b>Amoxicilina- clavulanat</b>	875/125 mg la 12 ore po	25-50 mg/kg/zi amoxicilină în 2 prize
<b>Clindamicină</b> (în funcție de severitate iv sau po)	600 mg la 8 ore iv sau 600 mg po la 12 ore	25-40 mg/kg/zi în 3 prize iv 25-30 mg/kg/zi în 3 prize po
<b>Doxiciclină</b>	100 mg la 12 ore	Nu se recomanda la vârsta <8 ani
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX)</b>	2 tb la 12 ore po (1 tb=480 mg)	8-12 mg/kg/zi TMP în 2 prize po
<b>Vancomicină</b>	30 mg/kg zi in 2 prize iv	40 mg/kg/zi în 4 prize
<b>Linezolid</b>	600 mg la 12 ore iv sau 600 mg la 12 ore po	10 mg kg/doză la 12 ore iv/po copii cu vârsta <12 ani
<b>Daptomicina</b>	4 mg/kg la 24 ore iv	NU
<b>Ceftarolină</b>	600 mg la 12 ore iv	600 mg - adolescenți cu vârsta de la 12 la < 18 ani cu G ≥ 33 kg 12 mg/kg (maxim 400 mg) - adolescenți cu vârsta de la 12 ani la < 18 ani, G < 33 kg copii ≥ 2 ani la < 12 ani



<b>Dalbavancină</b>	1000 mg inițial, apoi 500 mg după o săptămână	
---------------------	---	--

## 2. Infecții apărute ca urmare a unor soluții de continuitate

Tipul infecției	Agent etiologic	Tratament	Observații
Plăgi mușcate de câine	<i>Pasteurella</i> <i>Fusobacterium</i>  <i>Bacteroides</i> ± infecții secundare <i>S. aureus</i> sau streptococ grup A	<b>Penicilina V</b> <b>Amoxicilină + IBL</b>  - La pacienții alergici la BL sau eșec terapeutic: <b>TMP/SMX+</b> <b>Metronidazol,</b> <b>Clindamicină+</b> <b>Doxiciclină</b>	Majoritatea infecțiilor sunt polimicrobiene  Toaleta plagii  Debridarea, sutură când este cazul Vaccinarea antirabică și antitetanică trebuie luată în considerare în funcție de zona endemică și statusul vaccinal anterior
Plăgi mușcate de pisică	<i>Pasteurella</i> <i>S. aureus</i> <i>Bartonella</i>	<b>Amoxi-clavulanat</b> <b>Doxiciclină</b>	
Plăgi mușcate de om	Streptococi de grup viridians <i>Corynebacterii</i>  Anaerobi + <i>S. aureus</i>	<b>Amoxi-clavulanat</b>  <b>Doxiciclină</b>  <b>Clindamicină</b> <b>Ampicilină-sulbactam</b>	Administrarea tratamentului se face în funcție de vechimea plăgii (mai veche sau nu de 6 ore)
Plăgi infectate postoperator - cu incizia tegumentelor	Stafilococ MSSA, MRSA Streptococ	<b>Oxacilină</b> <b>(Amoxicilină-IBL) ± antiMRSA (vanco*, TMP/SMX)</b>	Nu este obligatoriu tratamentul antibiotic în plăgile cu severitate redusă
După intervenții tract digestiv /genitourinar/ axilă / perineu	Stafilococ Streptococ <i>Enterobacterales</i> <i>Bacteroides fragilis</i>	<b>Cefalosporine G3/ Fluorochinolone + Metronidazol</b> <b>Penicilină + IBL</b> <b>Carbapeneme +/-</b> <b>Vancomicină*/ **</b> <b>Linezolid**</b> <b>Daptomicină**</b> <b>Ceftarolin**</b>	Incizie și drenaj + Antibioterapie în formele cu semne inflamatorii sistemice  *sau în caz de alergie la betalactamine ** risc crescut MRSA (colonizare nazală, spitalizare recentă, tratament antibiotic recent, infecție anterioară cu MRSA)
Plăgi infectate post-traumatic	Infecții mixte: stafilococ, streptococ, <i>Enterobacterales</i> , clostridii	<b>Amoxicilină-IBL po</b> <b>Levofloxacin ± Metronidazol</b>  <b>Oxacilină + Ciprofloxacină</b> <b>Penicilină + IBL</b>	Severitate redusă  Severitate crescută

Arsuri	<i>S. pyogenes</i> Stafilococ Enterococ <i>Enterobacterales</i> <i>P. aeruginosa</i>	<b>Amoxi-clav</b> sau <b>Ceftriaxonă</b> (infecții precoce) <b>Pip-tazobactam +</b> <b>Vancomicină +</b> <b>Amikacină</b> (inf tardive)	
Adaptat după (2, 3)			

**Dozele de antibiotic recomandate în infecțiile cutanate ca urmare a unor soluții de continuitate după intervenții chirurgicale, plăgi posttraumatice, adaptat după [ 2, 3]**

Antibiotic	Doza adult	Observații
<b>Imipenem - cilastatin</b>	500 mg la 6 ore iv	
<b>Meropenem</b>	1g la 8 ore iv	
<b>Ertapenem</b>	1g/24 ore iv	
<b>Piperacilina tazobactam</b>	3,375g iv la 6 ore sau 4,5 g la 6-8 ore iv	
<b>Oxacilina</b>	2g la 6 ore iv	
<b>Cefalexin</b>	500 mg la 6 ore iv	
<b>Vancomicina</b>	15 mg/kg la 12 ore iv	
<b>Metronidazol*</b>	500 mg la 8 ore iv	In regimurile combinate se utilizează aceleași doze
<b>Ciprofloxacina*</b>	400 mg la 12 ore iv / 750 mg la 12 ore po	
<b>Levofloxacina*</b>	500 mg la 12 ore iv/po	
<b>Ceftriaxonă*</b>	2 g la 24 ore iv	

**Dozele de antibiotic recomandate în infecțiile cutanate la adult și copil ca urmare a unor soluții de continuitate prin plăgi mușcate animal/om, adaptat după [ 2, 3]**

Antibiotic	Doza adult	Doza copil
<b>Amoxicilina clavulanat</b>	875/125 mg la 12 ore po	25-50 mg/kg/zi amoxicilină în 2 prize
<b>Doxiciclina</b>	100 mg la 12 ore po	Nu se recomandă la vârsta sub 8 ani
<b>Clindamicina</b>	300 mg la 8 ore po	25-30 mg/kg/zi în 3 prize po
<b>Ceftriaxon</b>	2g la 24 ore iv	50-80 mg/kg/24 ore iv
<b>Ciprofloxacina</b>	500-750 mg la 12 ore po, 400 mg la 12 ore iv	
<b>Moxifloxacina</b>	400 mg/zi po/iv	
<b>Levofloxacina</b>	750 mg/zi po/iv	
<b>TMP/SMX</b>	2 tb la 12 ore po (1 tb=480 mg)	8-12 g/kg/zi TMP în 2 prize po

**3. Infecții necrotizante**

Tipul infecției	Agent etiologic	Tratament	Observații
Fasceita necrozantă	Streptococi Stafilococi	<b>Piperacilina-Tazobactam/</b> <b>Carbapenem+</b> <b>Linezolid/Vancomicină**</b>	*Utilă în alergii betalactamine ** în caz de risc MRSA

	Anaerobi Bacili Gram negativi	<b>Ceftriaxon+Metronidazol +Vancomicina/Linezolid** Tigeciclină*</b>	Consult chirurgical în urgență
Gangrena streptococică	<i>S.pyogenes</i> Peptostreptococ	<b>Penicilină G*</b> + <b>Clindamicină**</b> + debridare	*Cefazolină (vancomicină) în caz de alergie la penicilină **linezolid în caz de rezistență a tulpinii la clindamicină
Gangrena gazoasă	<i>Clostridium perfringens</i>	<b>Penicilină G* + Clindamicină</b> + chirurgie oxigen hiperbar	*tetraciclină în caz de alergie la penicilină
Gangrena umedă	Bacterii aerobe + anaerobe	<b>Piperacilină-tazobactam/ Carbapenem Clindamicină Ciprofloxacina*</b> + amputație	*Alergie la betalactamine

Adaptat după (2, 3)

<b>Dozele de antibiotic recomandate în infecțiile cutanate necrotizante la adult și copil, adaptat după (2, 3)</b>				
<b>Etiologie infecție</b>	<b>Antibiotic în monoterapie sau asociere</b>	<b>Doza adult</b>	<b>Doza copil</b>	<b>Observatii</b>
Streptococ <i>Clostridium spp</i>	<b>Penicilină</b> + <b>Clindamicină</b>	2-4 mil.UI la 4-6 ore iv  600-900 mg la 8 ore iv	60.000-100.000 UI/kg/doză la 6ore iv  10-13 mg/kg/doză la 8 ore iv	*În alergie severă la penicilină: vancomicină, linezolid, daptomicină Acțiune pe MRSA
<i>S. aureus</i> MSSA, MRSA	<b>Oxacilină</b>  <b>Cefazolină</b>  <b>Vancomicină*</b>  <b>Clindamicină**</b>  <b>Linezolid</b>	1-2 g la 4 ore iv  1 g la 8 ore iv  30 mg/kg/zi iv -2 doze  600-900 mg la 8 ore iv  600 mg la 12 ore iv/po	50 mg/kg/doză la 6 ore iv  33 mg/kg/doză la 8 ore iv  15 mg/kg/doză la 6 ore iv  10-13mg/kg/doză la 8 ore iv 10 mg kg/doză la 12 ore iv copii cu vârsta < 12 ani	**Rezistența inductibilă în MRSA

<i>Aeromonas hydrophila</i>	<b>Doxiciclina***</b>  + <b>Ceftriaxona</b>	100 mg la 12 ore po  1-2 g la 12 ore iv	***Nu se recomandă la copiii vârstă <8 ani; poate fi utilizată în formele cu risc vital 50-80 mg/kg/zi la 12-24 ore	
<i>Vibrio vulnificus</i>	<b>Doxiciclina***</b> + <b>Ceftriaxonă / Cefotaxim</b>	100 mg la 12 ore po 1g la 12 ore iv 2 g la 8 ore iv	***se menține ca mai sus	
Infecții polimicrobiene	<b>Piperacilina/tazobactam</b> + <b>Vancomicina</b>  <b>Imipenem – cilastatin</b> <b>Meropenem</b>  <b>Ertapenem</b>  <b>Cefotaximă</b> + <b>Metronidazol</b> sau <b>Clindamicină</b>	3,375g la 6 ore iv  30 mg/kg/zi iv -2 doze  500 mg la 6 ore iv 1g la 8 ore iv  1g/24 ore  2g la 8 ore iv 500 mg la 6 ore iv 600-900 mg la 8 ore iv	60-75 mg/kg/doză piperacilină la 6 ore iv  10-15 mg/kg/doză la 8 ore iv  Vârsta ≥ 1an:15-25mg/kg/doza la 6 ore 20 mg/kg/doză la 8 ore iv 15 mg/kg/doză la 12 ore iv, vârsta 3 luni-12 ani 50 mg/kg/doză la 6 ore iv 7,5 mg/kg/doză la 6 ore iv 10-13 mg/kg/doză la 8 ore iv	Alergie severă la peniciline: Clindamicină sau metronidazol + aminoglicozid sau fluorochinolone

#### Bibliografie:

1. Török, Estée, Ed Moran, and Fiona Cooke. Oxford handbook of infectious diseases and microbiology. Oxford University Press, 2016
2. Elisabeta-Otilia Benea, Liana Cătălina Gavriliu, Cristina Popescu, Gabriel-Adrian Popescu *Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018*. București 2018. ISBN: 978-973-0-25990-
3. Denis L Stevens, Alan I Bisno et al Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Disease Society of America
4. Sharland, Mike, et al., eds. "Manual of childhood infections: the blue book." (2016)
5. Engorn, Branden, and Jamie Flerlage. The Harriet Lane handbook E-book. Elsevier Health Sciences, 2014
6. Chanmugam, Arjun S., et al., eds. Infectious Diseases Emergencies. Oxford University Press, 2016.

## 6.Ghid de tratament antibiotic al bacteriemii asociate cateterului vascular (BCV).

### Diagnosticul BCV

(Gabriel Adrian Popescu)

Suspiciunea de diagnostic de BCV poate fi formulată în fața uneia dintre următoarele situații:

- Apariția de febră, frisoane, alte semne de infecție la un purtător de cateter vascular (sau care a fost cateterizat până în urmă cu cel mult 48 de ore), mai ales dacă nu există un alt punct de plecare al unei infecții
- Embolii septice la pacientul cu cateter venos
- Bacteriemie persistentă cu bacterii care sunt în mod obișnuit colonizatori tegumentari

#### Diagnosticul cert

Testele care permit validarea diagnosticului de BCV sunt următoarele:

- Hemoculturi corect recoltate, atât pe cateter cât și pe venă periferică; pozitivarea mai rapidă, cu o diferență mai mare de două ore, a hemoculturilor prelevate de pe cateterul vascular față de cele prelevate pe venă periferică este un argument puternic pentru bacteriemia asociată cateterului.
- Culturi de la locul inserției cateterului, dacă există semne de inflamație și exsudat la acest nivel

În cazul extragerii cateterului, se recomandă culturi (semi)cantitative din cateter în afara hemoculturilor descrise anterior; NU se recomandă examenul bacteriologic al vârfului de cateter de rutină, la pacienți fără tablou clinic de BCV.

#### Bacteriemii complicate

BCV se consideră că este complicată dacă următoarele situații:

- Focare septice secundare, endocardită, tromboflebită purulentă, șoc septic
- Bacteriemie persistentă (peste 7 zile)
- Bacteriemie la imunodeprimați

#### Evaluare focare septice posibile

Diagnosticul BCV trebuie completat cu următoarele investigații care să elucideze existența unui/unor focare septice secundare în următoarele situații:

- Ecografie cardiacă (transesofagiană)
  - Bacteriemii cu *S. aureus*, *Enterococcus*, *Candida* spp
  - Infecții complicate (vezi supra)
  - Cateter de hemodializă
  - Proteze valvulare sau stimulator intern cardiac
  - Toxicomanie cu droguri administrate intravenos
  - Leziuni valvulare preexistente
- Evaluarea imagistică pentru posibilă tromboflebită purulentă, în caz de bacteriemii persistente.

#### **Tratamentul BCV**

Tratamentul BCV se bazează pe administrare de antibiotice și în majoritatea cazurilor și pe extragerea cateterului vascular infectat.

## A. Antibiotic sistemic

### Tratament antibiotic inițial

Tratamentul antibiotic se inițiază fără a se aștepta rezultatele testelor microbiologice. Această atitudine este cu atât mai urgentă cu cât sunt semne de infecție severă (sepsis, șoc septic), situație în care schema de tratament va include obligatoriu antistafilococice active și împotriva *Staphylococcus aureus* meticilinorezistent (MRSA): vancomicină sau daptomicină.

Includerea în schema inițială a unor antibiotice utile pentru bacili Gram negativi (BGN) este indicată la pacienții cu imunodepresii (neutropenii, transplant, hemopatie malignă), șoc septic, cateter femural, colonizare cu BGN, spitalizare prelungită în ATI; antibioticele de utilizat sunt piperacilină-tazobactam, carbapeneme, aminoglicozide

Adăugarea de antifungice în schema inițială este recomandată la pacienții cu: șoc septic, nutriție complet parenterală, utilizare prelungită a antibioticelor, neoplazii, colonizare semnificativă cu *Candida* spp. (izolarea din mai multe situsuri), cateter femural.

Dozele de antibiotic ce se utilizează sunt menționate în tabelul 2.

### Tratamentul adaptat etiologiei

Tratamentul etiologic adaptat agentului identificat este prezentat în tabelul 1.

<b>A. ANTIBIOTIC SISTEMIC</b>			
Agent etiologic	Antibiotice de elecție	Tratament alternativ	Durata administrării
<i>S. aureus</i> meticilinosensibil (MSSA)	<b>Oxacilină</b> sau <b>cefazolină</b>	Vancomicină (daptomicină) în caz de alergie la betalactamine	BCV necomplicată -minim 14 zile BCV complicată- 4-6 săpt
<i>S. aureus</i> meticilinorezistent (MRSA)	<b>vancomicină</b> sau <b>daptomicină</b>		
Stafilococi coagulazo-negativi	aceleași antibiotice ca la <i>S. aureus</i> , funcție de sensibilitatea la meticilină		-5 zile dacă se extrage cateterul infectat, -14 zile dacă se menține cateterul
<i>Enterococcus spp</i>	în funcție de sensibilitate, în următoarea ordine: <b>ampicilină</b> , <b>vancomicină</b> (și la alergici la peniciline), <b>linezolid</b> ; <b>aminoglicozide</b> se adaugă doar dacă și endocardită infecțioasă		<i>BCV necomplicată</i> - minim 14 zile <i>BCV complicată</i> - 4-6 săpt
BGN	în funcție de sensibilitatea la antibiotice		minim 7 zile
<i>Candida spp</i>	în funcție de sensibilitate la antifungice: <b>echinocandine</b> (prima opțiune fiind activ în biofilm); de deescaladat la <b>fluconazol</b> (dacă este activ) după extragerea cateterului		14 zile de la prima hemocultură negativă
<b>B. EXTRAGEREA ± ÎNLOCUIREA CATETERULUI INFECTAT</b>			
a. Păstrarea cateterului infectat	<b>antibiotic sistemic + terapie antibiotică locală:</b> umplerea cateterului cu antibiotic (vancomicină, daptomicină, amikacină) sau taurolidină (un antiseptic frecvent utilizat) și anticoagulant (heparină) ce sunt menținute în cateterul blocat temporar pentru minim 12 ore		

b. Extragerea cateterului	<b>Obligatorie:</b> -dacă există infecție cu <i>S. aureus</i> , <i>Candida</i> , BGN nonfermentativi sau -în caz de asociere de tromboflebită supurată, endocardită, exsudat purulent la locul de inserție, bacteriemie persistentă, șoc septic.
c.Înlocuirea cateterului vascular	Vezi în text

### **B.Extragerea ± Înlocuirea cateterului infectat**

#### a.Păstrarea cateterului infectat

În anumite situații (pacient stabil, care nu are tratament imunosupresor, nu există supurație la locul de inserție, nu are alte dispozitive medicale implantate sau BCV este determinat de bacterii comensale tegumentare) cateterul asociat BCV poate fi păstrat, mai ales dacă înlocuirea sa este dificil de realizat; la acești pacienți, alături de antibioticul sistemic se poate recurge și la terapie antibiotică locală: umplerea cateterului cu antibiotic sau cu taurolidină (un antiseptic frecvent utilizat) și anticoagulant (heparină) care sunt menținute în cateterul blocat temporar pentru minim 12 ore (dacă există posibilitatea administrării tratamentului pe alte linii vasculare). Antibioticele utilizate pentru această administrare locală (lock-therapy) sunt vancomicină, daptomicină, amikacină.

#### b.Extragerea cateterului

Această este recomandată în fiecare BCV, dar devine obligatorie dacă există infecție cu *S. aureus*, *Candida*, BGN nonfermentativi sau în caz de asociere de tromboflebită supurată, endocardită, exsudat purulent la locul de inserție, bacteriemie persistentă, șoc septic.

#### c.Înlocuirea cateterului vascular

Aceasta se face după remiterea manifestărilor de infecție. O înlocuire imediată este acceptabilă doar dacă nu există o altă posibilitate de acces vascular.

### **C.Monitorizarea pacientului**

Hemoculturi de control se vor efectua în următoarele situații

- Infecții cu *S. aureus*, la fiecare 72 de ore, până la negativare
- Infecții cu *Candida*, la fiecare 48 de ore, până la negativare
- Infecții în care se încearcă păstrarea cateterului/camerei implantate oricare etiologie.

Rolul hemoculturilor de control în infecțiile cu BGN nu este bine definit.

Tabelul 2- PRINCIPALELE ANTIBIOTICE FOLOSITE ÎN TRATAMENTUL INFECȚIILOR ASOCIATE CATETERULUI	
ANTIBIOTICE	Doze
Amikacină	Doză de încărcare 25-30 mg/kg IV, apoi 15-20 mg/kg/zi iv
Amoxicilină-clavulanat	2 g/200-400 mg la 6-8 ore iv
Ampicilină	2 g la 4-6 ore iv
Ceftriaxonă	1 g la 12 ore iv
Ceftazidimă	2 g la 8-12 ore iv
Ceftarolină	600 mg la 12 ore iv*
Oxacillin	2 g la 4 ore iv
Colistin	Doză de încărcare 9 MU, apoi 4.5 MU la câte 12 ore iv
Gentamicină	5-7 mg/kg/zi iv
Daptomicină	8-10 mg/kg/zi iv

<b>Vancomicină</b>	Doza de încărcare: 25-30 mg/kg iv, apoi 15 mg/kg/12 ore iv (funcție de evoluția concentrației reziduale serice)
<b>Linezolid</b>	600 mg la câte 12 ore iv
<b>Piperacilină-tazobactam</b>	4,5 g la fiecare 6-8 ore în perfuzie prelungită*
<b>SMX-TMP</b>	160-800 mg de TMP la câte 12 ore iv
<b>Meropenem</b>	1 g la fiecare 8 ore iv *
<b>Imipenem-cilastatin</b>	500 mg la fiecare 6 ore iv*
<b>Levofloxacin</b>	500 mg zilnic iv*
<b>ANTIFUNGICE</b>	Doze
<b>Anidulafungin</b>	Doză de încărcare 200 mg, apoi 100 mg/zi iv
<b>Caspofungin</b>	Doză de încărcare 70 mg, apoi 50 mg/zi iv
<b>Fluconazol</b>	Doză de încărcare 800 mg, apoi 400 mg/zi**
<b>Amfotericina B lipozomală</b>	3-5 mg/kg/zi
<b>Micafungin</b>	100 mg/zi iv
<b>Voriconazol</b>	400 mg la 12 ore, două doze, apoi 200 mg la fiecare 12 ore
*se vor putea administra doze mai mari în cazul unor tulpini cu sensibilitate doză dependentă (vezi tabelul EUCAST)	
** se administrează doze crescute în cazul infecției cu Candida glabrata (800 mg/zi)	

### **Bibliografie**

1. Guenezan J, Drugeon B, Marjanovic N, Mimoz O. Treatment of central line-associated bloodstream infections. Crit Care. 2018; 22: 303. doi: 10.1186/s13054-018-2249-9.
2. Timsit JF, Baleine J, Bernard L et al. Expert consensus-based clinical practice guidelines management of intravascular catheters in the intensive care unit. Ann Intensive Care. 2020; 10: 118. doi: 10.1186/s13613-020-00713-4.
3. Chaves F, Garnacho-Montero J, Del Pozo JL et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: Clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology and the Spanish Society of Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units. Med Intensiva (Engl Ed). 2018; 42: 5-36.
4. Mermel LA, Allon AM, Bouza E et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2009; 49: 1-45. <https://doi.org/10.1086/599376>



## 7.Ghid de tratament antibiotic al endocarditelor infecțioase (Gabriel Adrian Popescu)

### Importanța problemei

Endocarditele infecțioase (EI) au o incidență scăzută la nivel populațional (sub 1/10000), dar în creștere, iar severitatea rămâne una ridicată.

Incidența este în creștere din cauza mai multor persoane la risc (cei protezați valvular sau cu alte dispozitive medicale cardiace, toxicomani; persoanele vârstnice) dar și a creșterii capacității de diagnosticare. În România, conform datelor drg.ro, în 2019 au fost diagnosticate 915 cazuri (4,7/100.000 loc) față de 659 cazuri în 2013.

Severitatea EI este ridicată deoarece diagnosticul este uneori mai dificil de stabilit, iar accesul la terapia optimă limitat (chirurgie cardiacă, tratament antibiotic); aparent în pofida progreselor tehnice, mortalitatea nu a scăzut semnificativ în ultimele două decenii în SUA (1).

### Precizare de termeni

Endocardite infecțioase la plural reprezintă o formulare mai potrivită decât endocardita infecțioasă întrucât există o mare heterogenitate patogenică și etiologică:

- Localizare: EI cord stâng vs EI cord drept
- Tipul de structură afectată: EI pe endocard natural vs EI pe dispozitiv medical (proteză valvulară, sondă de stimulare cardiacă)
- Factori de risc: EI la toxicomani (stafilococică, cu bacili Gram negativi - BGN, fungică, mixtă), EI la vârstnici (enterococică), EI la hemodializați (stafilococică)
- Manifestări clinice: EI cu tablou clinic clasic vs EI cu manifestări atipice
- Etiologie: EI stafilococice, EI streptococice, EI enterococice, EI fungice, altele.

### Diagnosticul EI

#### a) Formularea suspiciunii diagnostice

- Manifestări clinice clasice: suflu cardiac nou apărut sau modificat, (sub)febră prelungită, leziuni cutanate evocatorii
- Toxicoman cu droguri iv, cu febră, eventual manifestări respiratorii, fără altă explicație
- Pacient cu manoperă invazivă cardiacă recentă, febril, fără infecție de plagă operatorie
- Localizări atipice și (sub)febră: abdominal (abcese sau infarctizări splenice), neurologice (AVC la tânăr), osteoarticulare
- Febră și bacteriemie cu bacterii cu tropism endocardic: stafilococi, streptococi, enterococi; febră Q cu persistența febrei sub tratament specific

#### b) Confirmare diagnostică

Stabilirea diagnosticului de EI necesită:

- Demonstrarea leziunii endocardice: ecocardiografic, alte explorări imagistice
- Demonstrarea etiologiei: hemoculturi (3-4 seturi recoltate), teste serologice
- Demonstrarea altor afectări extracardiace: explorări imagistice.

Susținerea diagnosticului de EI poate fi făcută cu ajutorul criteriilor DUKE, modificate, care permit încadrarea în trei categorii: EI certă, probabilă sau EI exclusă (2)

Diagnosticul cert este stabilit

- pe baza datelor de anatomie patologică: vegetații sau abcese intracardiacă cu microorganisme identificate la acest nivel
- pe baza unor criterii clinice, microbiologice și ecografice:
  - două criterii majore
  - un criteriu major și trei minore
  - cinci criterii minore.

Diagnosticul probabil este susținut de

- un criteriu major și un criteriu minor
- trei criterii minore.

Excluderea EI se face dacă se stabilește un diagnostic alternativ sau febra cedează după mai puțin de patru zile de tratament antibiotic.

### 1.Criterii majore

#### a.Microbiologic:

- Două hemoculturi pozitive cu același microorganism relevant pentru EI: stafilococ auriu, streptococi viridans, *Streptococcus bovis*, enterococi, bacterie din grupul HACEK (*Aggregatibacter species*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*)
- Cel puțin trei hemoculturi cu o bacterie colonizatoare tegumentară (sau majoritatea hemoculturilor din mai mult de patru recoltate): stafilococi coagulazo-negativi, *Corynebacterium spp*, *Cutibacterium acnes*, *Bacillus spp*  
Atenție la hemoculturi contaminate - vezi criterii în ghidul de microbiologie!
- Serologie de *Coxiella burnetii*, IgG fază I cu titru mai mare de 1/800.

#### b.Afectare valvulară:

- ecografic: vegetație mobilă sau abces sau dehiscență de proteză valvulară nou apărută. Ecografia cardiacă transesofagiană este de primă intenție în suspiciunea de endocardită, cel puțin în cazul prezenței unui dispozitiv intracardiac.
- clinic: suflu cardiac nou apărut.

### 2.Criterii minore

- factori predispozanți: leziuni valvulare sau protezare valvulară, stimulare cardiacă, utilizare de droguri administrate intravenos.
- Febră ± frisoane
- fenomene vasculare: embolii arteriale, infarcte pulmonare sau cerebrale septice, anevrisme micotice, hemoragii cerebrale, hemoragii conjunctivale, leziuni Janeway
- fenomene imunologice: cutanate, glomerulonefrita, noduli Osler, pete Roth
- microbiologic: hemoculturi pozitive, insuficiente pentru criteriu major sau serologie pentru organisme relevante (*Bartonella*, *Chlamydia*)
- 

#### **Etiologii posibile în funcție de poarta de intrare**

Poarta de intrare posibilă	Agenți etiologic
Cutanată	Stafilococi coagulazo-negativi Stafilococi aurii Streptococ beta hemolitic
Utilizatori droguri i.v	<i>S aureus</i> inclusiv MRSA comunitar Stafilococi coagulazo-negativi Streptococi beta hemolitici

	BGN, inclusiv <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Fungi
Dentară	Streptococi viridans HACEK
Genito-urinar sau digestiv	<i>Streptococcus gallolyticus</i> <i>Enterococcus spp</i> BGN aerobi
Protezare valvulară precoce (< 1 an)	Stafilococ auriu sau coagulazo-negativ BGN <i>Enterococcus spp</i> (după primele 2 luni) <i>Corynebacterium spp</i> Fungi
Protezare valvulară tardivă (> 1 an)	Stafilococ auriu sau coagulazo-negativ Streptococi viridans <i>Enterococcus spp</i>
Contact (zgârietură) de câine sau pisică	<i>Bartonella</i> <i>Pasteurella</i>
Ingestie de lactate nepasteurizate sau contact cu animale de curte contaminate	<i>Coxiella burnetti</i>

### Tratament

Tratamentul EI constă în

- tratament antimicrobian
- susținerea funcțiilor vitale (când este cazul)
- manopere chirurgicale.

Datele existente arată că principala modalitate terapeutică de reducere a letalității este accesul cât mai facil la chirurgie cardiacă pentru pacienții care au o astfel de indicație; reducerea letalității este cu cel puțin 50% (3).

O îngrijire cât mai bună a pacientului cu EI se poate face în centre dedicate, unde există expertiza și dotările necesare pentru a gestiona eficient aceste cazuri (echipă multidisciplinară endocarditis team); beneficiile se pot exprima în diagnostic mai rapid, tratament mai corect individualizat, acces mai rapid la intervenție chirurgicală, cu rezultatul final al unui prognostic semnificativ ameliorat (4,5)

### **Tratament antibiotic inițial în funcție de datele disponibile pentru orientare etiologică**

<b>Date disponibile</b>	<b>Terapie antibiotic recomandata</b>
Valve naturale	<b>Oxacilina</b> 12g/zi - 2g la 4 ore + <b>Ampicilina</b> 12g/zi - 2g la 4 ore + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi <b>SAU</b> <b>Vancomicina + Gentamicină</b> la cei alergici la peniciline
EI pe proteză valvulară, stimulator cardiac	<b>Vancomicină</b> 15-25 mg/kg/zi la 12 ore + <b>Gentamicină</b> 3 mg/kg/zi <b>Rifampicină</b> 450-600 mg la 12 ore (din a 3-a zi de tratament)

ENDOCARDITA CU ETIOLOGIE CUNOSCUTĂ			
Germene	Schema antibiotica	Alternativa/Alergie peniciline	Durata terapiei
Streptococi cu CMI la penicilină până la 0,125 mg/L	* <b>PenicilinaG</b> 12-18 MU/zi ( adm la 4 ore) ± <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	<b>Vancomicina</b> 30 mg/kg/zi (in 2 doze egale) ± <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	4 săpt - BL 2 sapt BL + genta pentru forme fără focare extracardiace, fără indicații de chirurgie (6 săpt pentru EI pe dispozitiv medical)
Streptococi cu CMI la penicilină > 0,125mg/L	<b>Ceftriaxona</b> 1g la 12 ore + <b>Gentamicina</b> 3-5mg/kg/zi	<b>Vancomicina</b> 30 mg/kg/zi (in 2 doze egale) + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	4 sapt - BL 2 sapt - gentamicina (6 săpt pentru EI pe dispozitiv medical)
Stafilococ meticilino-sensibil	<b>Oxacilina</b> 12g/zi (2g la 4 ore) SAU <b>Cefazolin</b> 2g la 8 ore	<b>Vancomicina</b> 30-60 mg/kg/zi (in 2 doze egale) + <b>Gentamicina</b> 3mg/kg/zi	4-6 săptămâni pt BL (minim 6 săpt pe proteză valvulară) 5-7 zile AG
Stafilococ meticilino-rezistent	<b>Vancomicina</b> 30- 60 mg/kg/zi (in 2 doze egale) + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	<b>Daptomicina</b> 8-10mg/kg/zi + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi (Rifampicină 450-600 mg la 12 ore)	4-6 sapt (minim 6 sapt pe proteză valvulară) 5-7 zile AG
Enterococ ampicilino-sensibil	<b>Ampicilina</b> 12g/zi (2g la 4 ore) + <b>Gentamicina</b> ** 3- 5 mg/kg doza unica/zi	<b>Vancomicina</b> 30 mg/kg/zi in 2 doze egale + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	4-6 săpt BL (6 săpt în caz de EI pe proteză valvulară) 2-6 sapt AG
Enterococ ampicilino-rezistent	<b>Vancomicina</b> 30 mg/kg/zi in 2 doze egale + <b>Gentamicina</b> 3 mg/kg/zi	<b>Daptomicina</b> 8-10 mg/kg/zi	6 săpt
<i>Coxiella burnetii</i>	<b>Doxiciclină</b> (200 mg/24 h) + hidroxichlorochină (200–600 mg/24 h)		Minim 18 luni
BGN alții decât HACEK	Beta-lactamine adecvate*** + <b>Gentamicină</b>		6 săpt.
HACEK	<b>Ceftriaxona</b> 1g la 12 ore	<b>Ampicilină</b> 2 g la 4 ore + <b>Gentamicină</b> 3mg/kg/zi	4 săpt (6 săpt. în caz de EI pe dispozitiv)
Fungi	<b>Amfotericina B lipidică</b> 3-5 mg/kg/zi ± <b>Flucitozina</b> 25mg/kg la 6 ore	<b>Caspofungin</b> 150mg/zi SAU <b>Anidulafungin</b> 200mg/zi	6 săpt. după intervenția chirurgicală

\*Atenție pacientii cu afectare neurologică: risc convulsii la doze mari de penicilină

\*\* În caz de rezistență înaltă la gentamicină aceasta va fi înlocuită cu ceftriaxonă 4g/zi

\*\*\*În caz de BGN cu rezistență particulară, consult cu medicul de boli infecțioase

**Doza de vancomicină se ajustează în funcție de concentrația serică reziduală (15-20mg/L)!**

### Observații

1. În cazul endocarditelor pe proteză valvulară sau dispozitive implantabile terapia antibiotică cu betalactamine se prelungește până la minim 6 săptămâni.
2. Pentru endocarditele stafilococice pe proteză valvulară se va adăuga la terapia mai sus menționată și Rifampicina p.o 900-1200mg/zi până la 6 săptămâni (în absența efectelor adverse precum icter, citoliza, diaree cu *C. difficile*)
3. Durata tratamentului se calculează de la dispariția febrei sau de la prima hemocultură de control negativă
4. Monitorizarea eficienței terapiei antibiotice în endocardite se face cu dozarea periodică (la aprox 3-5 zile) a proteinei C reactive.
5. Monitorizarea dozei necesare de vancomicină se face cu nivelul concentrației reziduale de vancomicină la fiecare 3-4 zile.

### Bibliografie

1. Cahill TJ, Baddour LM, Habib G et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol. 2017; 69: 325-344. doi: 10.1016/j.jacc.2016.10.066.
2. Li JS, Sexton DJ, Mick N et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. Clin Infect Dis. 2000; 30: 633-8. doi: 10.1086/313753.
3. Issa N, Dijos M, Greib C et al. Impact of an Endocarditis Team in the Management of 357 Infective Endocarditis, Open Forum Infect Dis. 2016; 3: S1122.
4. Ruch Y, Mazzucotelli JP, Lefebvre F et al. Impact of Setting up an "Endocarditis Team" on the Management of Infective Endocarditis. Open Forum Infect Dis. 2019; 6: ofz308. doi: 10.1093/ofid/ofz308.
5. Kaura A, Byrne J, Fife A et al. Inception of the 'endocarditis team' is associated with improved survival in patients with infective endocarditis who are managed medically: findings from a before-and-after study. Open Heart. 2017; 4: e000699. doi: 10.1136/openhrt-2017-000699.

## 8. Ghid de tratament antibiotic al pneumoniei comunitare (Valeriu Gheorghiu)

### Definiție

Pneumonia comunitară (CAP) este definită ca infecția acută a parenchimului pulmonar la un pacient care a dobândit infecția în comunitate și este asociată cu morbiditate și mortalitate considerabile, în special la pacienții adulți în vârstă și la cei cu comorbidități semnificative.

Diagnosticul este sugerat de istoricul de tuse, dispnee, dureri pleuritice sau declin funcțional sau cognitiv acut, cu modificări ale semnelor vitale (de exemplu, febră, tahicardie) și modificări la examenul clinic pulmonar. Diagnosticul trebuie confirmat prin radiografie toracică. În situații particulare (pacienții instabili din terapie intensivă sau unitate de primiri urgențe) se poate efectua ecografie pulmonară.

### 1. Etiologie:

Cele mai frecvente etiologii bacteriene ale CAP sunt

- *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, speciile de *Legionella*, *Chlamydia pneumoniae* și *Moraxella catarrhalis*.
- În mod particular, frecvența etiologiei pneumococice și cu *Haemophilus influenzae* a scăzut semnificativ acolo unde acoperirea vaccinală este ridicată de mai mulți ani.
- Se recomandă a se lua în calcul factorii de risc pentru a determina necesitatea acoperirii cu terapia antibiotică a patogenilor rezistenți precum *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) și *Pseudomonas aeruginosa*.
- Etiologia virală poate reprezenta un procent important din cauzele pneumoniei comunitare, mai ales în sezoanele epidemice (ex: gripă sezonieră).

Factorii de risc pentru *Streptococcus pneumoniae* cu rezistență la antibioticele uzuale:

- Vârsta > 65 de ani
- Terapia antibiotică cu betalactamine, macrolide sau fluorochinolone în ultimele trei până la șase luni
- Etilismul cronic
- Comorbidități
- Imunodepresie prin boală sau terapie
- Istoricul de spitalizare sau îngrijire în centrele rezidențiale
- Expunerea la un copil în centrele de îngrijire de zi

### 2. Criterii de severitate:

Criterii minore:

- Confuzie sau dezorientare
- Hipotensiune care necesită repleție volemică
- Infiltrate multilobare
- $PaO_2/FiO_2 \leq 250$
- Frecvența respiratorie  $\geq 30/\text{min}$
- Uree  $\geq 20 \text{ mg/dl}$
- Criterii minore cu rol prognostic redus:
  - Hipotermie ( $< 36^\circ\text{C}$ )

- Leucopenie (< 4000/mmc)
- Trombocitopenie (< 100.000/mmc)

#### Criterii majore:

- Șoc septic
- Ventilație mecanică invazivă

#### Notă:

- Orice criteriu major este o indicație absolută pentru internarea în unitatea de terapie intensivă.
- Unul sau mai multe criterii minore indică un risc crescut de deces și poate fi adecvată admiterea în unitatea de terapie intensivă.

#### Scorul CURB 65: scor cu valoare prognostică – se atribuie câte 1 punct pentru fiecare criteriu

- **C** (confuzie cu debut nou)
- **U** (uree) > 20 mg/dl
- **R** (frecvența respiratorie) ≥ 30/min
- **B** (TA <90/60 mmHg)
- **65** (vârsta ≥ 65 ani)

Scor	Sensibilitate	Specificitate
≥ 1	98.6% (94.4%)	26.5% (38.3%)
≥ 2	89.1% (72.7%)	52.2% (70.8%)
≥ 3	62.0% (29.1%)	80.8% (90.9%)
≥ 4	29.0%	95.3%

Deși scorul prognostic CURB-65 are o rată fals-negativă mai mare, ceea ce face să nu excludă cu acuratețe ridicată pneumonia comunitară severă, în comparație cu alte criterii de evaluare a severității, specificitatea relativ ridicată asigură într-un procent mai mare un tratament antibiotic adecvat pacienților cu un scor de 3 sau mai mare.

### 3. Teste de diagnostic la pacienții cu suspiciune de pneumonie comunitară în funcție de factorii de risc ai pacientului

Factor de risc	Hemo cultura	Cultura din spută	Antigen urinar de <i>Legionella</i>	Antigen urinar de pneumococ	Teste de diagnostic suplimentar
Etilismul cronic	✓	✓	✓	✓	PCR M. tuberculosis, microscopie și cultură M. tuberculosis
Asplenia	✓			✓	

Infiltrate pulmonare cavitare	✓	✓			PCR M. tuberculosis, microscopie și cultură M. tuberculosis, fungi; a se lua în calcul MRSA
Boala cronică de ficat avansată	✓			✓	
Eșec al tratamentului antibiotic ambulator		✓	✓	✓	Serologie/PCR bacterii atipice ( <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Coxiella burnetii</i> )
Criterii de internare în ATI	✓	✓	✓	✓	Frotiu, cultură și PCR multiplex din aspirat endotraheal sau lavaj bronhoalveolar
Leucopenie	✓			✓	
Pleurezie (> 5 cm) la radiografia pulmonară de profil	✓	✓	✓	✓	Toracenteză și cultură din lichidul pleural sau biopsie pleurală (frotiu Gram, frotiu Ziehl-Neelsen, PCR M. tuberculosis)
Antigen urinar de pneumococ POZITIV	✓	✓			
Boală pulmonară cronică obstructivă/structurală		✓			
Istoric de călătorie în ultimele 2 săptămâni			✓		PCR multiplex pentru virusuri/fungi; evaluare MTB



## 5.Tratament antibiotic

### 1.Pacient fără criterii de internare (tratament ambulator) – regim terapeutic de primă intenție:

**a.fără comorbidități**, fără factori de risc pentru *Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (factorii de risc includ istoricul de colonizare/infecție cu MRSA sau *P. aeruginosa*, istoricul de spitalizare recentă și istoricul de tratament antibiotic în ultimele 90 de zile):

- 1) Amoxicilina po 1 g la 8 ore plus macrolid (Azitromicină po 500 mg în prima zi, apoi 250 mg zilnic încă 4 zile, sau Claritromicină po 500 mg la 12 ore), 5-7 zile,  
sau
- 2) Doxiciclină po 100 mg la 12 ore, 5-7 zile

**b.Comorbidități prezente** (ex: afecțiuni cronice cardiovasculare, respiratorii, hepatice, renale; etilismul cronic, boala neoplazică, asplenia):

- [(Amoxicilină-clavulanat po 875 mg/125 mg la 12 ore, sau Cefpodoximă po 200 mg la 12 ore, sau Cefuroximă po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile) plus macrolid (Azitromicină po 500 mg în prima zi, apoi 250 mg zilnic încă 4 zile, sau Claritromicină po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile)],  
sau
- Moxifloxacină 400 mg la 24 de ore sau Levofloxacină po 500 mg la 12 de ore, 5 zile

### 2.Pacient fără criterii de internare (tratament ambulator) – regim terapeutic alternativ la pacientul cu comorbidități prezente:

- Moxifloxacină po 400 mg la 24 de ore, sau
- Gemifloxacină po 320 mg la 24 de ore, 5-7 zile (dacă este disponibil)
- [(Amoxicilină-clavulanat po 875 mg/125 mg la 12 ore, sau Cefpodoximă po 200 mg la 12 ore, sau Cefuroximă po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile) plus Doxiciclină po 100 mg la 12 ore, 5-7 zile]

TRATAMENT ANTIBIOTIC	
1) Pacient fără criterii de internare (tratament ambulator) – regim terapeutic de primă intenție:	
<i>fără comorbidități</i> fără factori de risc pentru <i>Pseudomonas aeruginosa</i> sau <i>Staphylococcus aureus</i> rezistent la meticilină (factorii de risc includ istoricul de colonizare/infecție cu MRSA sau <i>P. aeruginosa</i> , istoricul de spitalizare recentă și istoricul de tratament antibiotic în ultimele 90 de zile)	▪Amoxicilina po 1 g la 8 ore + macrolid -Azitromicină po 500 mg în prima zi, apoi 250 mg zilnic încă 4 zile <b>SAU</b> Claritromicină po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile <b>SAU</b> ▪Doxiciclină po 100 mg la 12 ore, 5-7 zile
<i>Comorbidități prezente</i> (ex: afecțiuni cronice cardiovasculare, respiratorii, hepatice, renale; etilismul cronic, boala neoplazică, asplenia):	▪Amoxicilină-clavulanat po 875 mg/125 mg la 12 ore <b>SAU</b> Cefpodoximă po 200 mg la 12 ore <b>SAU</b> Cefuroximă po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile + macrolid -Azitromicină po 500 mg în prima zi, apoi 250 mg zilnic încă 4 zile <b>SAU</b> Claritromicină po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile <b>SAU</b> ▪ Fluorochinolone respiratorii -Moxifloxacină 400

		mg la 24 de ore <b>SAU</b> Levofloxacină po 500 mg la 12 de ore, 5 zile	
2) Pacient fără criteriile de internare (tratament ambulator) – regim terapeutic alternativ			
comorbidități prezente:		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Moxifloxacină po 400 mg la 24 de ore <b>SAU</b></li> <li>▪ Gemifloxacină po 320 mg la 24 de ore, 5-7 zile (dacă este disponibil)</li> <li>▪ Amoxicilină-clavulanat po 875 mg/125 mg la 12 ore <b>SAU</b> Cefpodoximă po 200 mg la 12 ore <b>SAU</b> Cefuroximă po 500 mg la 12 ore, 5-7 zile</li> <li style="text-align: center;">+</li> <li>Doxiciclină po 100 mg la 12 ore, 5-7 zile</li> </ul>	
3) Pacient cu criteriile de internare:			
Clasificarea pneumoniei	Regim standard	Acoperire pentru MRSA	Acoperire Ps.aeruginosa
Nonseveră (Scor CURB65 ≤ 2)	<p><b>Beta-lactamină + ciclină sau macrolid:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ampicilină-sulbactam iv 1,5g-3g la 6 h <b>SAU</b> Cefotaximă iv 1g-2g la 8h, <b>SAU</b> Ceftriaxonă iv 1g-2g, <b>SAU</b> Ceftarolină iv 600 mg la 12h</li> <li style="text-align: center;"><b>plus</b></li> <li>Doxiciclină 100 mg la 12 ore <b>SAU</b> macrolid (azitromicină 500 mg sau claritromicină 500 mg la 12h)</li> </ul> <p><b>Alternativă:</b></p> <p><u>Monoterapie cu fluorochinolonă respiratorie:</u> Levofloxacin po 1000 mg Moxifloxacin po 400 mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dacă există istoric de izolare anterioară de MRSA din tractul respirator se adaugă Vancomicină iv 15mg/Kgc la 12 ore sau Linezolid po sau iv 600 mg la 12 ore</li> <li>▪ Dacă există istoric de spitalizare recentă cu tratament antibiotic parenteral și prezența factorilor de risc validați pentru MRSA, se recomandă cultură din secreții respiratorii și tratament doar dacă rezultatul este pozitiv;</li> <li>▪ Dacă rezultat PCR din exsudat nazal pozitiv pentru MRSA se recomandă asociere de tratament activ pe MRSA;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dacă există istoric de izolare anterioară de Ps. aeruginosa din tractul respirator se schimbă beta-lactamina din regimul standard cu una dintre: Piperacilina-tazobactam (4.5 g la 6 h) sau cefepim (2 g la 8 h) sau ceftazidim (2 g la 8 h) sau imipenem (500 mg la 6 h) sau meropenem (1 g la 8 h) sau aztreonam (2 g la 8 h) – dacă este disponibil</li> <li>▪ Dacă există istoric de spitalizare recentă cu tratament antibiotic parenteral și prezența factorilor de risc validați pentru Ps. aeruginosa, se recomandă cultură din secreții respiratorii și tratament doar dacă rezultatul este pozitiv;</li> </ul>
Severă (Scor CURB65 > 3)	<p><b>Beta-lactamină + macrolid SAU Beta-lactamină + fluorochinolonă respiratorie</b></p> <p><u>Opțiuni de beta-lactamine:</u> Ampicilină-sulbactam iv 1,5g-3g la 6 h sau Cefotaximă iv 1g-</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dacă există istoric de izolare anterioară de MRSA din tractul respirator sau</li> <li>▪ dacă există istoric de spitalizare recentă cu tratament antibiotic parenteral și prezența</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dacă există istoric de izolare anterioară de P. aeruginosa din tractul respirator sau</li> <li>▪ dacă există istoric de spitalizare recentă cu tratament antibiotic parenteral și prezența</li> </ul>

	<p>2g la 8h <b>sau</b> Ceftriaxonă iv 1g-2g <b>sau</b> Ceftarolină iv 600 mg la 12h</p> <p><u>Opțiuni de macrolide:</u> Azitromicină 500 mg <b>sau</b> Claritromicină 500 mg la 12h</p> <p><u>Opțiuni de fluorochinolonă respiratorie:</u> Levofloxacină po 1000 mg Moxifloxacină po 400 mg</p>	<p>factorilor de risc validați pentru MRSA se adaugă:</p> <p>Vancomicină iv 15mg/Kgc la 12 ore <b>sau</b> Linezolid po sau iv 600mg la 12 ore</p>	<p>factorilor de risc validați pentru Ps. aeruginosa se schimbă beta-lactamina din regimul standard cu una dintre:</p> <p>Piperacilina-tazobactam (4.5 g la 6 h) <b>sau</b> cefepimă (2 g la 8 h) <b>sau</b> ceftazidimă (2 g la 8 h) <b>sau</b> imipenem (500 mg la 6 h) <b>sau</b> meropenem (1 g la 8 h) <b>sau</b> aztreonam (2 g la 8 h) – dacă este disponibil</p>
--	---	---	--

## 6. Mențiuni

- Doxiciclina este preferată macrolidelor (activitate superioară pe bacterii atipice și risc mai scăzut de diaree cu *Clostridioides difficile*);
- Azitromicina și claritromicina: creșterea ușoară a riscului de aritmie cardiacă;
- Criterii de internare se bazează în general pe evaluarea scorului CURB 65. Astfel, un scor  $\geq 2$  recomandă internarea. Atunci când se decide internarea se va ține cont și de factorii de risc ai pacientului pentru o evoluție nefavorabilă (comorbidități), contagiozitatea în funcție de etiologia probabilă.
- De cele mai multe o durată de 5-7 zile de tratament antibiotic este suficient, însă va fi ghidată de evoluția clinică precum ameliorarea parametrilor vitali (ritm cardiac, frecvență respiratorie, tensiunea arterială, saturația de oxigen și temperatura), starea generală a pacientului (ex: capacitatea de a mânca, statusul mental) și evoluția biologică (scăderea leucocitozei, scăderea procalcitoninei).
- Durată mai mare de tratament antibiotic se recomandă pentru pneumonie complicată de meningită, endocardită și alte infecții profunde.
- Infecția cu alți patogeni, mai puțin frecvenți, care nu sunt acoperiți în aceste recomandări (ex: *Burkholderia pseudomallei*, *Mycobacterium tuberculosis* sau fungii endemici). În prezent probabil virusurile reprezintă o etiologie majoritară, poate chiar prima etiologie a pneumoniilor în sezonul rece în populațiile cu acoperire vaccinală ridicată împotriva infecțiilor pneumococice și a celor cu *Haemophilus influenzae*.

## 7. Bibliografie

1. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2019;200:7, pp e45–e67.
2. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in

adults. *Clin Infect Dis*. 2007;44(suppl 2):S40.

3. Kaysin A, Viera AJ. Community-Acquired Pneumonia in Adults: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2016;94(9):698-706.
4. Sucher A, Knutsen S, Falor C, Mahin T. Updated Clinical Practice Guidelines for Community-Acquired Pneumonia. *US Pharm*. 2020;45(4):16-20.

## 9. Ghid de tratament antibiotic al pneumoniei asociate asistenței medicale (Valeriu Gheorghită)

### 1. Definiții:

- I. **Pneumonia:** apariția unui nou infiltrat pulmonar; dovezi clinice că infiltratul este de origine infecțioasă - febră cu debut nou, spută purulentă, leucocitoză, scăderea oxigenării
- II. **Pneumonia asociată asistenței medicale** (HAP - hospital acquired pneumonia): pneumonie care apare la mai mult de 48 de ore după internare; care nu se afla în perioada de incubație la momentul internării; nu este asociată cu ventilația mecanică;
- III. **Pneumonia asociată ventilației** (VAP - ventilator associated pneumonia): pneumonie care apare la pacienți intubați sau care sunt detubați în primele 48 de ore;
- IV. **Pneumonia asociată asistenței medicale care necesită ventilație mecanică** (vHAP - ventilated hospital-acquired pneumonia): ): pneumonie care apare la mai mult de 48 de ore după internare; care nu se afla în perioada de incubație la momentul internării, dar care necesită ventilație mecanică;
- V. **Traheobronșita asociată ventilației** (VAT - ventilator-associated tracheobronchitis) este o infecție care afectează frecvent pacienții intubați ventilați mecanic cel puțin 48 de ore și se caracterizează prin semne de infecție de căi respiratorii (aspirat bronșic purulent) fără apariția de infiltrate radiologice noi. Mai multe studii au arătat că traheobronșita ar putea fi considerată un proces intermediar care duce la VAT.

Timpul de debut al pneumoniei a fost considerat un factor de risc important pentru agenții patogeni specifici, în principal agenții patogeni multirezistenți (MDR). HAP și VAP cu debut precoce, definite ca apărând în primele 4 zile de spitalizare, au de obicei un prognostic mai bun și sunt mai susceptibile de a fi cauzate de bacterii sensibile la antibiotice decât alte tipuri de pneumonie. HAP și VAP cu debut tardiv ( $\geq 5$  zile de spitalizare) sunt mai susceptibile de a fi cauzate de agenții patogeni MDR și sunt asociate cu creșterea mortalității și morbidității pacienților.

### Criteriile de diagnostic pentru VAT sunt:

Ventilație mecanică  <b>plus</b>  cel puțin două criterii	-Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ sau $> 38^{\circ}\text{C}$ sau -Leucocite $\leq 4000$ or $\geq 12,000/\text{mm}^3$ sau -Tuse sau -Secreții purulente traheobronșice nou apărute sau al căror volum zilnic este în creștere Sau -Raluri bronșice (ronchusuri și wheezing Sau -Frotiu Gram din aspirat traheal care arată $\geq 25$ neutrofile și $\leq 10$ celule epiteliale pe câmp la microscopie optică (x100)
	<b>plus</b> -Absența progresiei infiltratelor radiologice vechi sau absența unor infiltrate pulmonare noi <b>Plus</b> -Culturi pozitive din aspiratul traheal sau PCR multiplex
	<b>Sau</b> Culturi cantitative din secreții prelevate prin periaj protejat $\geq 10^3$ UFC/mm <sup>3</sup> Sau

	Culturi cantitative din lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/mm <sup>3</sup> după cel puțin 48 de ore de ventilație mecanică
--	--

Majoritatea studiilor au demonstrat destul de convingător că VAT este strâns corelată cu VAP în ceea ce privește frecvența, spectrul etiologic, profilul de rezistență, procedurile de diagnostic, morbiditatea și costurile asociate.

Deși nu s-a demonstrat în mod clar o asociere între VAT și evoluția nefavorabilă, este rezonabil să presupunem că lipsa tratamentului antibiotic la pacienții cu VAT va conduce la apariția mai frecventă a cazurilor de VAP, ceea ce va determina probabil creșterea mortalității. Pentru evitarea consumului excesiv și inutil de antibiotice, fără beneficii clinice, terapia cu antibiotice trebuie luată în considerare numai la pacienții cu VAT și șoc septic și / sau deficit de oxigenare. Unul dintre principalele argumente în favoarea tratamentului VAT este că absența sau întârzierea tratamentului antibiotic ar conduce probabil la o evoluție clinică mai severă (progresia către VAP, durata spitalizării în secția ATI, durata ventilației mecanice), altfel evitată cu o terapie antibiotică precoce. Cu toate acestea, analizate împreună, dovezile sugerează că terapia cu antibiotice pentru VAT poate scurta durata ventilației mecanice, deși nu este sigur dacă îmbunătățește alte rezultate clinice (mortalitatea).

### Criteriile de diagnostic pentru VAP sunt:

Ventilație mecanică  plus  cel puțin un criteriu	-Temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ sau $> 38^{\circ}\text{C}$ sau -Leucocite $\leq 4000$ or $\geq 12,000/\text{mm}^3$ plus (cel puțin un criteriu) -Tuse sau dispnee sau tahipnee sau - Spută purulentă nou apărută sau spută modificată ca volum sau aspect Sau - Raluri crepitante/subcrepitante sau raluri bronșice Sau - Afectarea schimburilor gazoase
	plus - Aspect radiologic sugestiv de pneumonie Plus - diagnostic etiologic (absența diagnosticului etiologic nu exclude VAP)
	Culturi pozitive din aspiratul traheal $\geq 10^5$ UFC/mm <sup>3</sup> sau PCR multiplex sau Culturi cantitative din secreții prelevate prin periaj protejat $\geq 10^3$ UFC/mm <sup>3</sup> sau Culturi cantitative din lavajul bronhoalveolar $\geq 10^4$ UFC/mm <sup>3</sup> după cel puțin 48 de ore de ventilație mecanică

### 2.Etiologie:

1. spectru etiologic și profilul de rezistență bacteriană este extins și variabil de la o țară la alta, de la o regiune la alta, de la un spital la altul și de la o secție de terapie intensivă la alta;
2. cei mai frecvenți patogeni bacterieni sunt: bacilii Gram negativi non-fermentativi (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp), *Enterobacterales* (ex: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*), coci Gram pozitivi (*Staphylococcus aureus* metilinosensibil și metilinoresistent);
3. majoritatea infecțiilor sunt polimicrobiene;
4. patogenii virali și fungii sunt mai rar implicați la pacienții fără condiții de imunodepresie;

### 3. Factori de risc pentru patogeni multidrog rezistenți (MDR):

FACTORII DE RISC PENTRU PATOGENI MDR (ghiduri europene)	FACTORII DE RISC PENTRU PATOGENI MDR (ghiduri americane)
Pacienți cu risc crescut	Pacienți cu risc crescut
<p>Șoc septic; Istoric de tratament antibiotic; Istoric de spitalizare prelungită recentă (mai mult de 5 zile); Colonizare anterioară cu patogeni MDR; Prevalența crescută a patogenilor MDR conform datelor de microbiologie din unitatea sanitară respectivă (<math>\geq 25\%</math>);</p>	<p><i>Pentru HAP, VAP, MRSA și Pseudomonas aeruginosa:</i> –Istoric de tratament antibiotic în ultimele 90 de zile;</p> <p><i>Alte riscuri adiționale pentru VAP:</i> –Șoc septic la momentul diagnosticului de VAP; –Sindrom de detresă respiratorie anterior diagnosticului de VAP; –Mai mult de 5 zile de spitalizare anterior diagnosticului VAP; –Terapie acută de substituție renală anterior debutului VAP;</p>

### 3. Factorii de risc pentru MRSA VAP/HAP:

- Istoric de tratament antibiotic în ultimele 90 de zile;
- Prevalența MRSA în unitatea sanitară > 20% sau necunoscută;
- Istoric de colonizare sau infecție cu MRSA;
- Utilizator de droguri cu administrare intravenoasă (IV);
- Pneumonie necrotizantă;
- Spitalizare prelungită, fără cunoașterea statusului de colonizare cu MRSA;
- Istoric de internare în centre de îngrijire pe termen lung.

### 4. Tratament antibiotic - principii generale de tratament:

- 1) Tratamentul antibiotic trebuie corect selectat, instituit precoce, în doze optime, ideal după prelevarea culturilor din produse patologice;
- 2) Utilizarea datelor de microbiologie locală pentru ghidarea terapiei antibiotice empirice;
- 3) În alegerea tratamentului antibiotic empiric se va ține cont de istoricul alergic, istoricul de tratament antibiotic în ultimele 90 de zile, comorbiditățile pacientului;
- 4) Se aplică principiul de dezescaladare după identificarea etiologiei și evaluarea sensibilității (în general în primele 48-72 de ore);
- 5) Optimizarea tratamentului antibiotic în funcție de datele disponibile referitoare la parametrii de farmacocinetică și farmacodinamică;
- 6) Antibioticele cu spectru îngust pot fi utilizate la pacienții cu HAP sau VAP cu debut precoce și ori de câte ori riscul de rezistență bacteriană și mortalitate este considerat a fi scăzut;
- 7) Antibioticele cu spectru larg cu acoperire pe *Pseudomonas aeruginosa* și alte bacterii producătoare de ESBL (inclusiv *Acinetobacter* spp acolo unde prevalența este crescută) se recomandă la pacienții cu :
  - HAP/VAP cu debut precoce care dezvoltă șoc septic;

- HAP/VAP la pacienții internați în spitalele unde rata de prevalență a patogenilor MDR este crescută ( $\geq 25\%$ );
  - La pacienții cu alți factori de risc pentru patogeni MDR;
  - Acoperirea pe MRSA se recomandă în unitățile spitalicești în care prevalența este  $\geq 25\%$ ;
- 8) Tratament antibiotic empiric combinat la pacienții cu:
- risc ridicat de HAP / VAP cauzat de bacili Gram negativi MDR și șoc septic
  - se va include acoperirea pe MRSA dacă există prevalență crescută a MRSA în unitatea spitalicească;
  - se va continua terapia combinată dacă se identifică bacili Gram negativi non-fermentativi pandrogrezistenți (PDR) sau cu rezistență extinsă (XDR) sau Enterobacterales rezistente la carbapeneme (CRE);

TRATAMENT ANTIBIOTIC EMPIRIC PENTRU PACIENȚII CU RISC CRESCUT		
Pacienți cu risc crescut de infecție cu patogeni MDR și/sau $\geq 15\%$ mortalitate în secția ATI	Fără criteriile de șoc septic	Monoterapie antibiotică activă pe BGN (dacă este activă la $> 90\%$ din izolatele bacteriene din secția ATI) $\pm$ tratament antibiotic pentru MRSA
	Criterii de șoc septic	Terapie antibiotică combinată, cu acoperire inclusiv pe Ps. aeruginosa $\pm$ tratament antibiotic pentru MRSA

## 5. Tratamentul antibiotic empiric pentru HAP

TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC PENTRU HAP		
Fără risc crescut de deces* Fără risc MRSA**	Fără risc crescut de deces* Factori de risc pentru MRSA**	Risc crescut de deces* Tratament antibiotic în ultimele 90 de zile
Unul dintre următoarele AB:	Unul dintre următoarele AB:	Unul dintre următoarele AB:
Piperacilina/tazobactam 4.5 g IV la 6h	Piperacilina/tazobactam 4.5 g IV la 6h	Colistin iv 9MU (3MU la 8h sau 4,5MU la 12h)
Cefepimă sau ceftazidimă 2 g IV la 8h	Cefepimă sau ceftazidimă 2 g IV la 8h	Ceftazidimă-avibactam iv (cu durată de 2h) 2,5g la 8h
Levofloxacină 750 mg IV la 24h	Levofloxacină 750 mg IV la 24h	Ceftolozan-tazobactam iv (cu durată de 1h) 3g la 8h – prevalență peste 25% a Ps. aeruginosa rezistent la carbapeneme
Ciprofloxacina 400 mg IV la 8h	Ciprofloxacina 400 mg IV la 8h	Meropenem 2 g IV la 8h (infuzie cu durată de 3h)
Imipenem 500 mg IV la 6h	Imipenem 500 mg IV la 6h	Amikacină 15-30 mg/kgc IV la 24 h
Meropenem 1 g IV la 8h	Meropenem 1 g IV la 8h	Gentamicină 5-7 mg/kgc IV la 24 h
	<b>Plus</b> unul dintre: Vancomicină (concentrația serică țintă 15-20 mg/ml) Linezolid 600 mg IV la 12h	<b>Plus</b> unul dintre: Vancomicină (concentrația serică țintă 15-20 mg/ml) Linezolid 600 mg IV la 12h
* Risc crescut de deces include: nevoie de suport ventilator din cauza HAP sau șoc septic; ** Factorii de risc pentru infecția cu MRSA includ: istoricul de tratament antibiotic IV în ultimele 90 de zile, prevalența MRSA în unitatea sanitară $> 20\%$ sau necunoscută sau istoric de colonizare sau infecție cu MRSA		



## 6. Tratamentul antibiotic empiric pentru VAP:

6. TRATAMENTUL ANTIBIOTIC EMPIRIC PENTRU VAP:		
Tratament antibiotic inițial	Risc pentru MRSA	Risc pentru BGN XDR
	Se adaugă unul dintre:	
<p><b>a. Dacă prevalența rezistenței la carbapeneme a BGN în ATI este &gt;25%</b></p> <p>Colistin* iv 9MU (3MU la 8h sau 4,5 MU la 12h)  <b>SAU</b>            Ceftazidimă-avibactam iv 2,5g la 8h (cu durată de 2h),            (activ pe carbapenemaze de tip KPC și majoritatea OXA 48);  <b>SAU</b>            Ceftolozan-tazobactam iv 3g la 8h (cu durată de 1h)</p> <p><b>b. Dacă prevalența este &lt; 25%</b></p> <p>Imipenem 500 mg IV la 6h  <b>SAU</b>            Meropenem 1 g IV la 8h</p>	<p>Vancomicină* (concentrația serică țintă 15-20 mg/ml)            Linezolid 600 mg IV la 12h</p>	<p>Colistin iv 9MU (3MU la 8h sau 4,5MU la 12h)</p> <p>Tigeciclină: 100-200 mg doză de încărcare, apoi după 12 ore încă 50-100 mg, ulterior 50-100 mg la 12h, iv;</p> <p>Ceftazidimă-avibactam iv, 2,5g la 8h, cu durată de 2h (activ pe carbapenemaze de tip KPC și majoritatea OXA 48);</p> <p>Ceftolozan-tazobactam iv 3g la 8h (cu durată de 1h);</p> <p>-Se preferă asocierea a cel puțin două antibiotice active (beta-lactamină cu inhibitor de beta-lactamază și colistin sau tigeciclină în doză crescută);</p> <p>-Ca alternativă, în cazul prevalenței crescute a tulpinilor cu CMI la meropenem sub 8 (16) mcg/ml se poate asocia colistin iv și meropenem 2g iv la 8h, cu infuzie prelungită de 3 ore;</p> <p>-Se poate opta pentru colistin (1-3MU la 8h) sau tobramicină inhalator în asociere la schema de bază, în cazul tulpinilor sensibile;</p> <p>-Se pot folosi și aminoglicozide în combinație cu betalactamine sau tigeciclină (amikacina 15-30 mg/kgc iv la 24h sau gentamicina 5-7 mg/kg iv la 24h)</p>
*se aplică doze de încărcare		

## 7. Tratamentul antibiotic țintit în funcție de etiologie:

7. TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ȚINTIT ÎN FUNCȚIE DE ETIOLOGIE:	
Agent etiologic	Antibiotic
Staphylococcus aureus MS	Oxacilina, Cefazolin
Staphylococcus aureus MR	Vancomicina, Linezolid
Pseudomonas spp	<p>În funcție de sensibilitate;</p> <p>Colistin iv 9MU (3MU la 8h sau 4,5MU la 12h)            Ceftolozan-tazobactam iv 3g la 8h (cu durată de 1h)            Ceftazidimă-avibactam iv 2,5g la 8h (cu durată de 2h)            Aminoglicozide (amikacină iv 15-30 mg/kg la 24h,            tobramicină sau gentamicină 5 mg/kg la 24h )</p> <p>Se evită pe cât posibil utilizarea aminoglicozidelor și polimixinelor</p>
Enterobacterales producătoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL)	În funcție de sensibilitate (de preferat carbapenem: ertapenem, meropenem sau imipenem-cilastatin)
Acinetobacter spp	<p>Colistin iv 9MU (3MU la 8h sau 4,5MU la 12h)            Tigeciclină*: 100-200 mg doză de încărcare, apoi după 12 ore încă 50-100 mg, ulterior 50- 100 mg la 12h, iv</p> <p>În cazul tulpinilor XDR, în funcție de sensibilitate, se va asocia colistin iv și tigeciclină iv în doză dublă;</p> <p>Ampicilina-sulbactam*, iv 3g la 6h – în combinație cu colistin și/sau tigeciclină;</p> <p>Rifampicină* 450 mg la 12h – în combinație cu colistin și/sau tigeciclină;</p> <p>În funcție de sensibilitate, se poate asocia și colistin inhalator (1-3 MU la 8h);</p> <p>*conform EUCAST pentru aceste antibiotice nu există suficiente dovezi privind activitatea antimicrobiană și nu se testează rezistența</p>
Bacili Gram negativi rezistenți la carbapeneme – în funcție de sensibilitate și tipul carbapenemazei (ex: clasificare Ambler A - KPC, B – IMP, VIM, NDM, D – OXA 48)	<p>Colistin iv 9 MU (3MU la 8h sau 4,5MU la 12h)</p> <p>Tigeciclină: 100-200 mg doză de încărcare, apoi după 12 ore încă 50-100 mg, ulterior 50- 100 mg la 12h, iv;</p> <p>Ceftazidimă-avibactam iv, 2,5g la 8h cu durată de 2h, (activ pe carbapenemaze de tip KPC și majoritatea OXA 48);</p> <p>Meropenem-vaborbactam iv, 4 g la 8h cu durată de 3h (activ pe carbapenemaze de tip KPC);</p> <p>Imipenem/cilastatin-relebactam iv, (500/500-250 mg) la 6 h cu durată de 30 min (activ pe carbapenemaze de tip KPC);</p>

	<p>-Se preferă asocierea a cel puțin două antibiotice active (beta-lactamină cu inhibitor de beta-lactamază și colistin sau tigeciclină în doză crescută);</p> <p>-Ca alternativă, în cazul tulpinilor cu CMI la meropenem sub 8 (16) mcg/ml se poate asocia colistin iv și meropenem 2g iv la 8h, cu infuzie prelungită de 3 ore;</p> <p>-Se poate opta pentru colistin sau tobramicină inhalator în asociere la schema de bază, în cazul tulpinilor sensibile;</p> <p><b>Terapie de salvare (în cazul tulpinilor rezistente la carbapeneme și colistin):</b></p> <p>- ceftazidimă/avibactam și aztreonam ± meropenem 2g la 8h, în infuzie cu durată de 3h (în cazul tulpinilor cu CMI la meropenem sub 8 (16) mcg/ml producătoare de metalobetalactamaze și alte carbapenemaze – în general OXA-48)</p> <p>- asociere de două carbapeneme (meropenem 2g la 8h, iv în infuzie cu durată de 3h și ertapenem 1-2g)</p>
Stenotrophomonas maltophilia	<p>Trimetoprim-sulfametoxazol 15 mg/kg pentru trimetoprim (fracționat în 2 sau 3 administrări)</p> <p>±</p> <p>fluorochinolonă* (ciprofloxacină 400 mg iv la 12h sau moxifloxacină 400mg iv la 24h sau levofloxacină 750mg iv la 24h)</p> <p>*conform EUCAST fluorochinolonele nu se testează</p>

## 8. Mențiuni:

- a. Durata tratamentului antibiotic în pneumonia asociată ventilației (VAP) – aproximativ 7 până la 8 zile la pacienții fără imunodeficiență, fibroză chistică, empiem, abces pulmonar, cavitație sau pneumonie necrotizantă și cu un răspuns clinic bun la terapie;
- b. În cazul etiologiilor cu bacili Gram-negativi rezistenți la carbapeneme se recomandă prelungirea duratei terapiei până la 14-15 zile.
- c. Se aplică aceeași recomandare și pentru pneumonia asociată asistenței medicale (HAP);
- d. Nu este recomandată determinarea seriată de rutină a nivelului seric al procalcitoninei (PCT) - aduce beneficii minime asupra scurtării tratamentului cu antibiotice la pacienții cu un răspuns bun la tratamentul inițial;
- e. Nici inițierea și nici durata tratamentului antibiotic nu ar trebui să depindă exclusiv de valoarea PCT;
- f. Determinarea seriată a nivelurilor serice ale PCT poate fi efectuată împreună cu evaluarea clinică în circumstanțe clinice specifice pentru a scurta durata tratamentului cu antibiotice:
  - Tratament antibiotic inițial inadecvat
  - Pacienți sever imunocompromiși (neutropenie sau transplant de celule stem)
  - Agenți patogeni MDR (Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp. rezistent la carbapeneme, Enterobacterales rezistente la carbapeneme)

- Tratament antibiotic de linia a doua (de exemplu: colistină, tigeciclină)

**Bibliografie:**

1. Torres A, Niederman MS, 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 Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep 10;50(3):1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017. PMID: 28890434.
2. 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 Sep 1;63(5):e61-e111. doi: 10.1093/cid/ciw353. Epub 2016 Jul 14. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 May 1;64(9):1298. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Oct 15;65(8):1435. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2017 Nov 29;65(12):2161. PMID: 27418577; PMCID: PMC4981759.
3. American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. pp 388–416, 2005. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.
4. Rello J, Solé-Lleonart C, Rouby JJ, et al. Use of nebulized antimicrobials for the treatment of respiratory infections in invasively mechanically ventilated adults: a position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Sep; 23(9):629-639.
5. Koulenti D, Arvaniti K, Judd M, Lalos N, Tjoeng I, Xu E, Armaganidis A, Lipman J. Ventilator-Associated Tracheobronchitis: To Treat or Not to Treat? *Antibiotics (Basel)*. 2020 Jan 31;9(2):51. doi: 10.3390/antibiotics9020051. PMID: 32023886; PMCID: PMC7168312.
6. Zaragoza, R., Vidal-Cortés, P., Aguilar, G. et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care* 24, 383 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03091-2>.

## 10. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor intraabdominale (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

Infecțiile intraabdominale sunt de multe ori o consecință a lezării barierei reprezentată de mucoasa integră a tractului gastrointestinal, permițând astfel ca bacterii intestinale să fie translocate în cavitatea abdominală. Microbiota colonului este frecvent implicată în infecțiile intraabdominale. Afecțiunile asociate la acest nivel sunt: apendicită, diverticulită, adenocarcinom, boală inflamatorie intestinală, fistule ale unor anastomoze efectuate în antecedente. Principalii germeni implicați în astfel de infecții sunt *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, streptococi, enterococi, bacterii anaerobe, în special *Bacteroides fragilis* (7).

Administrarea recentă a terapiei antimicrobiene precum și potențialele expuneri la bacterii MDR în cadrul asistenței medicale, produc modificări ale microbiotei intestinale, iar infecțiile intraabdominale asociate asistenței medicale implică mult mai frecvent prezența unor germeni multirezistenți. Alături de bacterii pot fi implicate diverse specii de *Candida*, în special la pacienții cu expunere anterioară la antibiotice, afecțiuni imunodeprimante, infecții recurente (7).

Intervențiile chirurgicale și drenajul percutan sunt o componentă importantă a demersului diagnostic și controlului procesului septic, în multe cazuri, în contextul managementului infecțiilor intraabdominale. De asemenea, permit prelevarea produselor patologice și astfel efectuarea testărilor microbiologice necesare determinării germenilor implicați (frotiu Gram, culturi pentru aerobi/anaerobi, fungi, micobacterii). Frotiul colorat Gram poate oferi informații despre germenii implicați și poate contribui la selectarea terapiei antibiotice, în special în situațiile în care culturile rămân negative (7).

### Terapia antimicrobiană inițială

Alegerea regimului și spectrului antimicrobian în cazul infecțiilor intraabdominale trebuie să țină cont de anumiți factori de risc ai pacientului pentru o evoluție severă sau infecție cu germeni multirezistenți (1):

- Vârsta peste 70 ani
- Prezența comorbidităților: infecție HIV, diabet zaharat dezechilibrat, boală renală cronică, imunosupresie prin tratament, neutropenie, neoplasm
- Severitate crescută a afecțiunii: peritonită difuză, sepsis, șoc septic
- Întârzierea intervenției chirurgicale peste 24h
- Imposibilitatea obținerii unui drenaj eficient al diverselor colecții
- Infecții asociate asistenței medicale
- Colonizare cu bacterii multirezistente (1)

În cazul **infecțiilor intraabdominale comunitare ușoare-medii**, la pacienții fără factori de risc pentru rezistență antimicrobiană, este necesară alegerea antibioterapiei cu spectru care să acopere streptococi, enterobacteriaceae și anaerobi. Nu este necesară acoperirea enterococilor, cu excepția următoarelor situații:

- identificarea enterococului prin cultură din produsul patologic de la locul infecției

- identificarea enterococului în hemocultură
- la pacienții cu risc crescut pentru endocardită infecțioasă (1).

Se poate recurge inclusiv la antibioterapie orală în anumite situații (de exemplu diverticulită necomplicată): fluorochinolonă + metronidazol sau monoterapie cu ampicilina-sulbactam (1). Totuși, există un grad ridicat de rezistență a *E. coli* și la fluorochinolone, motiv pentru care se recomandă administrarea acestora cunoscând profilul local de rezistență antimicrobiană al acestor germeni, ca terapie alternativă la pacienții cu reacții anafilactice la betalactamine. De asemenea, trebuie ținut cont de faptul că tratamentul cu fluorochinolone reprezintă un factor de risc pentru infecția cu *Clostridioides difficile*, mai ales cea determinată de ribotipul 027.

În cazul **infecțiilor intraabdominale comunitare severe** sau la pacienții cu risc crescut de rezistență antimicrobiană, este necesară lărgirea spectrului antimicrobian al tratamentului administrat, prin utilizarea unui antibiotic cu activitate împotriva enterococilor și BGN, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa* și enterobacterii rezistente la cefalosporinele non-antipseudomonas (1, 2).

**Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) intraabdominale** pot fi determinate și de bacterii cu un grad foarte ridicat de rezistență antimicrobiană. Spectrul de activitate trebuie să includă în aceste cazuri: streptococi, enterococi, BGN rezistenți la cefalosporine de generația a 3-a non-antipseudomonas. La pacienții cu risc crescut pentru infecții cu MRSA (colonizați cu MRSA sau cu expunere semnificativă la antibiotice), se recomandă adăugarea vancomicinei la schema terapeutică. În general nu este necesară acoperirea enterococilor VRE, cu excepția pacienților cu transplant hepatic cu infecție intraabdominală cu sursă hepato-biliară și a pacienților colonizați cu enterococ VRE – în aceste situații se poate asocia linezolid sau daptomicină la schema terapeutică (1,2). Datele din România, conform rapoartelor CARMIN evidențiază că în intervalul 2012-2019 procentul de *Enterococcus faecium* VRE, implicat în infecții invazive, a crescut semnificativ, de la 3% la peste 35%.

Asocierea unui agent antifungic se recomandă pacienților aflați la risc pentru infecții cu *Candida spp.*: imunodeprimați, antibioterapie cu spectru larg administrată pentru o perioadă mai lungă de timp, perforații ale tractului digestiv superior, perforații intestinale recurente, pancreatită tratată chirurgical, colonizare masivă cu *Candida spp.*, levuri identificate pe frotiul colorat Gram efectuat din lichidul peritoneal (2). Se poate administra fluconazol (în cazul pacienților cu severitate scăzută a infecției și risc scăzut de rezistență), voriconazol (suspiciune de *Candida spp.* rezistente la fluconazol) sau echinocandine (caspofungin, anidulafungin, micafungin). La pacienții critici se recomandă administrarea echinocandinelor de primă intenție (1).

Utilizarea aminoglicozidelor în tratamentul infecțiilor cu localizare intraabdominală se face punând în balanță riscurile (toxicitate crescută a acestora) și beneficiile (risc minim de a declanșa infecții cu *Clostridioides difficile*).

Nu se recomandă administrarea amfotericinei B ca terapie empirică în cazul infecțiilor intraabdominale, din cauza toxicității foarte ridicate (1,2).

Tigeciclina se recomandă a se administra numai în cazul infecțiilor cu bacterii multirezistente sau în coinfecții bacteriene la pacienții cu ICD (2).

<p><b>Infecții intraabdominale comunitare ușoare/medii</b></p>	<p>-ampicilină-sulbactam *</p> <p>-piperacilină-tazobactam</p> <p>-ertapenem (doar dacă există risc de infecții cu BGN ESBL)</p> <p>-cefuroximă sau ceftriaxonă ** sau cefotaximă</p> <p>+ metronidazol</p> <p>alergie la betalactamine:  <b>moxifloxacină sau ciprofloxacină + metronidazol</b></p> <p>*<b>ampicilina-sulbactam</b> trebuie utilizată doar cunoscând profilul local de rezistență a <i>E. coli</i> la aceasta</p> <p>** se va administra cu atenție în infecțiile de căi biliare deoarece poate produce sludge biliar</p> <p>*** regimurile bazate pe cefalosporine, care nu au activitate pe enterococ, nu se vor administra în cazul pacienților cu risc crescut de infecții cu enterococ sau la cei cu factori de risc pentru endocardită infecțioasă.</p>
<p><b>Infecții intraabdominale comunitare severe</b></p>	<p>-piperacilină-tazobactam</p> <p>-imipenem-cilastatin } +**vancomicină/linezolid</p> <p>-meropenem* }</p> <p>-ertapenem*</p> <p>-ceftazidimă sau cefepim + metronidazol</p>
	<p>*în cazul pacienților cu risc crescut de infecții cu germeni producători de ESBL ( colonizare sau infecție în antecedente) se recomandă utilizarea carbapenemelor</p> <p>** in functie de factorii de risc, modul de producere (după laparatomie /nu) sau factori de risc pentru infecție VRE (<b>linezolid</b>)</p>
<p><b>Infecții intraabdominale asociate asistenței medicale</b></p>	<p>-imipenem-cilastatin</p> <p>-meropenem</p> <p>-piperacilină-tazobactam</p> <p>-tigeciclină</p> <p>-ceftazidimă sau cefepimă + metronidazol</p> <p>+ vancomicină / teicoplanină sau linezolid***</p> <p>± fluconazol sau echinocandină****</p> <p>risc crescut de <i>Klebsiella</i> ESBL: <b>carbapenemă/tigeciclină</b>;</p> <p>risc crescut de <i>Klebsiella</i> CRE: <b>aminoglicozid + colistin/ tigeciclină</b> sau</p> <p><b>ceftazidim-avibactam</b> (dacă există date privind circulația izolatelor producătoare de KPC)</p> <p>risc crescut de <i>P. aeruginosa</i> MDR-XDR:  <b>ceftolozan-tazobactam + aminoglicozid/colistin</b></p>

	risc crescut de <i>Acinetobacter</i> MDR, XDR, PDR: <b>aminoglicozid+colistin±tigeciclină</b>
	*în cazul pacienților cu risc crescut de infecții cu germeni producători de ESBL ( colonizare sau infecție în antecedente) se recomandă utilizarea carbapenemelor **la cei colonizați cu BGN MDR, se poate asocia terapia cu un aminoglicozid sau se poate utiliza o combinație nouă de betalactamină cu inhibitor de betalactamază (ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam) în combinație cu metronidazol. *** enterococ VRE identificat ****caspofungin, anidulafungin, micafungin
Adaptat după (1, 6)	

Sursa și momentul recoltării sunt critice pentru identificarea agentului etiologic prin cultură și testarea sensibilității la diverse antimicrobiene. Culturile obținute la câteva zile de la momentul inițierii antibioticoterapiei, mai ales cele Sursa și momentul recoltării sunt critice pentru identificarea agentului etiologic prin cultură și testarea sensibilității la diverse antimicrobiene. Culturile obținute la câteva zile de la momentul inițierii antibioticoterapiei, mai ales cele recoltate din fistule cronice, vor reflecta cel mai probabil bacterii colonizatoare care au dezvoltat rezistență la regimul antimicrobian utilizat și care nu reprezintă în mod obligatoriu germenele ce cauzează infecția (1).

Odată ce starea clinică a pacientului o permite, se poate realiza trecerea la terapie antibiotică orală, dacă agentul etiologic s-a dovedit a fi sensibil la antibioticele cu administrare orală. Se pot utiliza următoarele scheme: **amoxicilină-acid clavulanic** 875/125 mg la 8 sau 12 ore po sau **levofloxacină\*** sau **ciprofloxacină\*** + **metronidazol** 500 mg la 8 ore po (\*în doza adecvată pentru izolatul bacterian (vezi RCP-ul produsului și recomandările EUCAST)

### Durata tratamentului

În general se recomandă administrarea terapiei antimicrobiene timp de 5-7 zile, cu excepția cazurilor în care nu s-a putut obține controlul chirurgical al sursei.

Nu este recomandată administrarea antibioticoterapiei profilactice în cazul pacienților cu pancreatită acută necrotică fără a se stabili clar diagnosticul de infecție (1, 2).

Se recomandă administrarea antibioticoterapiei timp 7 zile în cazul pacienților cu bacteriemie secundară infecțiilor intraabdominale, la care s-a obținut chirurgical controlul sursei și care prezintă hemoculturi de control negative (2).

### Infecțiile intraabdominale în populația pediatrică

În cazul infecțiilor intraabdominale ușoare-medii la copii cu vârsta peste o lună, sunt indicate ca regimuri antimicrobiene cele din tabelul de mai jos.



INFECȚIILE INTRAABDOMINALE ÎN POPULAȚIA PEDIATRICĂ		
infecții intraabdominale ușoare-medii la copii cu vârsta peste o lună	<b>cefuroximă sau ceftriaxonă sau cefotaximă</b> + <b>metronidazol</b>  <b>ertapenem</b> (peste vârsta de 3 luni)	
infecții intraabdominale severe la copii cu vârsta peste o lună sau infecții asociate asistenței medicale	<b>piperacilină-tazobactam</b> sau <b>imipenem-cilastatin</b> sau <b>meropenem</b>	
	} ± <b>vancomicină/linezolid*</b>  <b>ceftazidimă sau cefepimă + metronidazol ± vancomicină/linezolid*</b>	
	*in situațiile în care este identificat VRE sau MRSA	
la copil cu reacții alergice severe la betalactamine se recomandă regimuri cu <b>aminoglicozide + metronidazol</b>		
durata recomandată pentru administrarea terapiei antimicrobiene la copii cu vârsta peste o lună cu infecții intraabdominale la care s-a obținut chirurgical controlul sursei este de 5 zile (2).		
La copiii cu vârsta mai mică de o lună	<b>-ampicilină + gentamicină + metronidazol/clindamicină</b> <b>-ampicilină + cefotaximă + metronidazol/clindamicină</b> <b>-meropenem</b>	
	în cazul suspiciunii de infecție cu enterococ rezistent la peniciline sau MRSA: se va înlocui <b>ampicilină</b> cu <b>vancomicină (2)</b>	
	În cazul suspiciunii de infecție cu <i>Candida spp.</i> se pot utiliza: <b>fluconazol</b> sau <b>amfotericină B (2)</b>	
Durata recomandată pentru administrarea terapiei antimicrobiene la nou-născuții cu infecții intra-abdominale este de 7-10 zile (2)		
Dozele antimicrobiene recomandate în infecțiile intraabdominale		
Antibioticul	Doză adulți	Doză pediatrică
<b>Ampicilină sulbactam</b>	3 g iv la 6-8 ore	200 mg/kg/zi iv la 6 ore
<b>Piperacilină-tazobactam</b>	3,375 g iv la 6 ore sau 4,5 g la 6 ore în șocul septic sau în risc crescut de infecție cu BGN nonfermentativi	200-300mg/kg/zi iv <b>piperacilină</b> administrată la 6-8 ore
<b>Ertapenem</b>	1g iv la 24 ore	15 mg/kg iv la 12 ore, de la vârsta de 3 luni
<b>Imipenem-cilastatin</b>	500 mg iv la 6 h/ 1g iv la 8 ore	60-100 mg/kg/zi iv la 6 ore
<b>Meropenem</b>	1 g iv la 8 ore	60 mg/kg/zi iv la 8 ore
<b>Cefuroximă</b>	1.5g iv la 8 ore	150 mg/kg/zi iv la 8 ore
<b>Cefotaximă</b>	1-2g iv la 6-8 ore	150-200 mg/kg/zi iv la 6-8 ore
<b>Ceftriaxonă</b>	1-2g iv la 12-24 ore	50-75 mg/kg/zi iv la 12- 24 ore
<b>Ceftazidimă</b>	2g iv la 8 ore	150 mg/kg/zi iv la 8 ore
<b>Cefepim</b>	2g iv la 8-12 ore	100 mg/kg/zi iv la 12 ore

<b>Ciprofloxacină</b>	400 mg iv la 12 ore	20-30 mg/kg/zi iv la 12 ore
<b>Levofloxacină</b>	750 mg iv la 24 ore	
<b>Moxifloxacină</b>	400 mg iv la 24 ore	
<b>Tigeciclină</b>	100mg iv doză încărcare, apoi 50mg la 12 ore	
<b>Gentamicină</b>	5-7mg/kg iv la 24 ore	3-7.5 mg/kg/zi iv la 24 ore
<b>Amikacină</b>	15-20 mg/kg iv la 24 ore*	15-22.5 mg/kg/zi iv la 12-24 ore
<b>Vancomicină</b>	15-20mg/kg iv la 8-12 ore	40 mg/kg/zi iv la 6-12 ore
<b>Linezolid</b>	600 mg la 12 ore iv/po	10 mg/kg iv la 8 ore, copii cu vârsta sub 12 ani
<b>Metronidazol</b>	500 mg iv la 8 ore	30-40 mg/kg/zi iv adm la 8 ore
* EUCAST propune creșterea dozei de <b>amikacină</b> la 25-30 mg/kg x1/zi		

### Bibliografie

1. J. S. Solomkin *et al.*, "Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: Guidelines by the surgical infection society and the infectious diseases society of america," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, no. 2. pp. 133–164, Jan. 15, 2010, doi: 10.1086/649554.
2. J. E. Mazuski *et al.*, "The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection," doi: 10.1089/sur.2016.261.
3. O.Benea, L. Gavrilu, C. Popescu, G. Popescu, ""Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018", București 2018
4. "David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S., M.D. Saag - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (2018) - libgen.lc.pdf." .
5. A. C. Cheston B. Cunha, *Antibiotic Essentials*, Seventeenth Edition. 2020.
6. D. Nelson Elizabeth Barnett *et al.*, *Nelson Pediatric Antimicrobial Therapy*. 2019.
7. Uptodate.com, Antimicrobial approach to intra-abdominal infections in adults , Last accessed on 2nd of June, 2021

## 11. Ghid de terapie antibiotică în boala diareică acută (Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

Boala diareică acută (BDA) reprezintă o importantă problemă de morbiditate și mortalitate la nivel global. În țările în curs de dezvoltare BDA este o cauză majoră de deces la copil, în anumite zone defavorizate atingând un procent de până la 50% dintre decese. Un procent de 15-20% dintre decesele copiilor până la vârsta de 5 ani la nivel global, este atribuit bolilor diareice acute, ocupând locul al doilea între cauzele de deces la această grupă de vârstă, după pneumonii (6,7).

Clasificarea BDA în funcție de mecanismul patogenic:

**A. Diaree prin mecanism secretor (toxic)** – noninflamatorie, este produsă prin enterotoxine preformate în aliment sau produse în organism de microorganismele care se multiplică și rămân la suprafața celulelor epiteliale fără să penetreze mucoasa la nivelul segmentului proximal al intestinului subțire (6,7).

Clinic: scaune lichidiene, voluminoase, care poate determina deshidratare severă. Alte simptome asociate: greață, vărsături, dureri abdominale difuze; de regulă în afebrilitate. Nu se regăsesc leucocite în proba de materii fecale (6,7).

Etiologie:

1. Bacterii: *Vibrio cholerae*\*, *E. coli enterotoxigenă (ETEC)*, *E. coli enteropatogen (EPEC)*, asociate cu diareea călătorului, diaree acută la copil în țările în curs de dezvoltare, *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *S. aureus*, *E coli enteroagregantă (EAEC)* (6,7).

2. Virusuri\*\* : rotavirusuri (epidemii sezoniere) cea mai frecventă cauză de gastroenterită la copil, norovirusuri (focare epidemice la copii și adulți, determină diaree lichidiană, vărsături cu debut la 24 – 48 ore de la expunere), adenovirusuri, astrovirusuri (6).

3. Paraziți\*\* : *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* (6).

\* În holeră scaunele sunt voluminoase, cu aspect de „zeamă de orez” și se succed la intervale foarte scurte de timp (6)

\*\*determină modificări fiziologice intestinale, deși nu sunt de obicei enterotoxice, prin inducerea de toxine care inhibă funcția celulară.

**B. Diaree prin mecanism inflamator (citotoxic)** Aspectul patologic al scaunelor reduce cantitativ, cu sânge, mucus sau puroi, la care se asociază clinic tenesme, dureri abdominale colicative și febră; în materiile fecale sunt prezente leucocite polimorfonucleare (PMN). Localizare la nivelul colonului (6).

Etiologie:

1. Bacterii: *Shigella spp.*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *E.coli enterohemoragic (EHEC)*, *E. coli enteroinvaziv (EIEC)*, *Clostridioides difficile*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Vibrio parahaemolyticus* (6)

2. Paraziți : *Entamoeba histolytica* (6)

**C. Diaree prin mecanism invaziv:** bacteriile au capacitatea de a străbate mucoasa intestinală intactă; leziunile sunt induse la nivelul porțiunii distale a intestinului subțire (6).

Clinic: febră înaltă, bacteriemie; scaune reduce cantitativ, cu prezența PMN-urilor în scaun.

Etiologie: *Salmonella typhi* sau *S. paratyphi* (febră tifoidă), *Yersinia enterocolitica* (6)

**D. Diaree prin mecanism mixt**: determinată de enterobacterii, care lezează mucoasa intestinală prin mecanism inflamator, la care uneori se adaugă și secreția de toxine.

Clinic: se caracterizează prin prezența scaunelor voluminoase și apariția febrei (7).

În cazul pacienților care prezintă febră și scaune diareice cu prezența de mucus, sânge sau puroi se recomandă testarea pentru enteropatojeni cu scopul administrării tratamentului etiologic: *Salmonella enteritidis*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp*, *Yersinia enterocolitica*, *EHEC*, *C. difficile* (1)

Posibilitatea de febră tifoidă trebuie luată în considerare la orice persoană febrilă, cu sau fără diaree, cu istoric de călătorie în zonă endemică sau care a consumat alimente preparate de o persoană cu istoric de călătorie în zonă endemică(1).

Patologia cronică asociată, de tipul hemoglobinopatiilor, hemocromatoză predispune la infecții cu *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella spp*.

Este indicată efectuarea hemoculturilor în următoarele cazuri: copii cu vârsta mai mică de 3 luni, persoane cu semne clinice de sepsis sau cu suspiciunea de febră enterală, imunodeprimați, persoane cu anemie hemolitică (1).

O testare completă etiologică (determinare de virusuri, bacterii, paraziți) trebuie efectuată în contextul unor epidemii de boală diareică, nefiind necesară prezența febrei sau a scaunelor cu sânge. (1)

În cazul sindromului diareic în context de IAAM sau în cazul diareilor comunitare la pacienții cu factori de risc se recomandă testare pentru detecția toxinelor produse de *Clostridioides difficile* (1). La copiii cu vârsta sub 2 ani această testare se face în mod excepțional, dacă nici o altă etiologie nu a fost identificată și există factori de risc (vezi ghidul de ICD).

La pacienții cu infecție HIV/SIDA, principalii agenți cauzali ai bolii diareice sunt: *Cryptosporidium*, *CMV*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, *Salmonella spp*, *Campylobacter*, *Shigella spp*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Mycobacterium avium-complex*, *Isospora/Cyclospora spp*.

Bărbații din categoria MSM prezintă un risc ridicat de infecții cu *G. lamblia*, *E. histolytica*, *Campylobacter jejuni*, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, HSV (1).

În cazul ambelor categorii de pacienți este necesară testarea completă microbiologică, iar în cazul unor rezultate negative și scaune diareice persistente în ciuda terapiei antimicrobiene, se recomandă efectuarea unei colonoscopii/rectosigmoidoscopii (1).

### **Tratament în BDA**

1. Rehidratare orală – se recomandă utilizarea soluțiilor de rehidratare orală, în special în cazul copiilor și a vârstnicilor. Adulții tineri pot ține sub control deshidratarea prin consumul de apă, sucuri, supe, băuturi electrolitice pentru sportivi, biscuiți cu sare. În cazul deshidratării severe sau a vărsăturilor persistente, este necesară administrarea de fluide pe cale intravenoasă, administrare de antiemetice. Tratament suportiv, simptomatic asociat, dietă.
2. Medicație antidiareică: silicați (diosmectina), antisecretorii (racecadrolil) nu influențează motilitatea intestinală și reduce secreția intestinală de apă și electroliți.

3. Terapia cu antidiareice ce inhibă motilitatea intestinală de tip loperamid poate agrava boala, în cazul microorganismelor invazive, este contraindicată. Poate crește astfel absorbția toxinei Shiga, crescând riscul de sindrom hemolitic-uremic. Crește de asemenea riscul de agravare al infecției cu *C. difficile* (3, 7).

4. **Terapia empirică antibiotică** utilizată până la sosirea rezultatului culturilor/testelor de diagnostic molecular (amplificare genică) este indicată la copii cu vârsta sub 3 luni, persoane imunocompetente cu febră, durere abdominală, scaune diareice cu sânge – tablou sugestiv infecției cu *Shigella*, pacienți cu istoric recent de călătorie și febră sau semne de sepsis, pacienți imunodeprimați. Se recomandă utilizarea unei fluorochinolone sau azitromicină. În cazul copiilor se poate utiliza o cefalosporină de generația a 3-a sau Azitromicină (1).

#### 5. **Terapia etiologică antiinfecțioasă:**

Tratamentul cu antibiotic se administrează în funcție de agentul etiologic cauzal și presupune utilizarea preparatelor neresorbabile din tractul digestiv sau a celor cu acțiune sistemică cu scopul de a reduce intensitatea și durata simptomatologiei, diminuarea riscului de bacteriemie la pacienții cu factori de risc, precum și de limitare a transmiterii interumane (7).

- În diareea prin mecanism secretor, la pacienții cu status imunitar bun, nu se recomandă administrarea tratamentului antibiotic, cu excepția: holera, enterocolita acută cu *Salmonella* cu mecanism mixt la pacienții cu factori de risc asociați (vârste extreme, imunosupresie, formă severă de boală, implanturi protetice cardiace, vasculare, osoase). Durata tratamentului este de 5 zile (1, 6).

- În cazul diareei prin mecanism inflamator, terapia antiinfecțioasă s-a dovedit a fi eficientă în cazul infecțiilor cu *Shigella spp.* și în formele severe de infecție cu *Campylobacter*, scurtând durata simptomelor și diminuând posibilitatea de apariție a complicațiilor (1,6).

- În cazul infecției cu *Salmonella nontyphi*, terapia antimicrobiană nu s-a dovedit a avea efect semnificativ asupra duratei bolii; tratamentul antibiotic trebuie administrat numai în cazul persoanelor cu vârsta peste 50 ani, sugari, persoane cu proteze valvulare sau proteze articulare, femei însărcinate, persoane imunocompromise (1,6).

- În cazul infecției cu *E. coli* enterohemoragic (EHEC), terapia antibiotică nu are efect asupra duratei sau severității simptomelor, iar anumiți agenți antimicrobieni pot crește riscul de apariție a sindromului hemolitic-uremic (SHU) prin eliberarea toxinei Shiga-like, în special la copiii cu vârstă mai mică de 10 ani (1,6).

- Deși unele tulpini de *Shigella dysenteriae* pot produce toxină Shiga asociată cu apariția (SHU), în cazul acestora nu s-a observat creșterea incidenței acestui sindrom dacă este administrat tratament antibiotic (1,6).

- Utilizarea unui anumit antibiotic trebuie ghidată de identificarea patogenului responsabil de apariția bolii.

- Nu se recomandă tratament cu fluorochinolone în infecțiile autolimitante. Tratamentul cu fluorochinolone se utilizează doar dacă nu există altă alternativă terapeutică, din cauza efectelor adverse posibile și a riscului de dezvoltare a diareei cu *C. difficile*.

- Tratamentul cu antibiotic în enterocolita cu *Campylobacter jejuni* se administrează în cazul formelor severe, hemoragice sau cu durata mai mare de 7 zile a simptomatologiei (7).

TERAPIA ANTIBIOTICĂ ÎN BOALA DIAREICĂ ACUTĂ				
Agentul cauzal	Opțiuni terapeutice	Tratament recomandat	Doza	Durată
<i>Vibrio cholerae</i>	<b>Doxiciclina</b> <b>Azitromicina</b> <b>Ciprofloxacina</b>	<b>Doxiciclina</b>  <b>Azitromicina</b>	>12 ani: 300 mg po 8-12 ani: 4 mg/kg po  Adulți: 1 g po Copii: 20 mg/kg	Priză unică  Priză unică
<i>Salmonella nontyphi*</i>	Fluorochinolone TMP-SMX Azitromicina Cefalosporine de gen. a 3-a	<b>TMP-SMX</b>  <b>Azitromicina</b>  <b>Cefiximă</b>  <b>Ceftriaxonă</b>  <b>Ciprofloxacina</b>  <b>Levofloxacina</b>	Adulți: 800/160 mg la 12h po Copii: 8 mg/kg/zi po TMP în 2 prize  Adulți: 1g po prima zi, apoi 500mg/zi 5-7 zile Copii: 10 mg/kg/zi po 5-7 zile  200 mg la 12 h po sau 400 mg priză unică Copii: 8 mg/kg/zi po în 2 prize sau priză unică  Adulți: 1g/ 2g la 24h iv Copii: 75 mg/kg/zi iv  Adulți: 500 mg la 12h po  Adulți: 500 mg la 24h po	3-5 zile (7 zile)***
<i>Shigella spp. **</i>	Fluorochinolone** Cefalosporine gen 3-a Azitromicină TMP-SMX	<b>Ceftriaxonă</b>  <b>Cefiximă</b>  <b>Azitromicină</b>  <b>Ciprofloxacina</b>	Adulți: 1/2g la 24h iv/im Copii: 75mg/kg/zi iv/im  Adulți: 200mg la 12h po Copii: 8mg/kg/zi po  Adulți: 500 mg la 24 ore po Copii: 10mg/kg/zi po  Adulți: 500mg la 12h po /750mg la 24h po Copii: 10- 30mg/kg/zi în 2 prize	3-5 zile  3-5 zile  3-5 zile

		<b>Levofloxacină</b>	Adulți: 500mg la 24h po	
<i>Campylobacter jejuni</i>	Azitromicină Fluorochinolone	<b>Azitromicină</b>	Adulți: 1000 mg, priză unică Copii: 10mg/kg/zi po	5 zile
<i>Yersinia spp.*</i>	TMP/SMX Fluorochinolone Cefalosporine Aminoglicozide	<b>TMP/SMX</b>  <b>Ceftriaxonă</b> <b>Gentamicină</b>	Adulți: 800/160mg la 12h po Copii: 8mg/kg/zi po TMP în 2 prize	7 zile

\*doar în cazul prezenței factorilor de risc sau formelor severe, dacă diareea are mecanism inflamator sau mixt. La copil mimează apendicita.

\*\*există un grad mare de rezistență a *Shigella spp.* la fluorochinolone, azitromicină, trimetoprim-sulfametoxazol; în SE Asiei și Africa - atenție la pacienții cu diaree dizenteriformă întorși recent din acele zone!

\*\*\* la pacienții imunodeprimați

#### TRATAMENTUL ANTIBIOTIC ÎN BOALA DIAREICĂ ACUTĂ CU *E. COLI*

<b>Tulpina <i>E. coli</i></b>	<b>Epidemiologie</b>	<b>Recomandări de tratament</b>
<i>E. coli</i> enterotoxigenică (ETEC)	sugari și copii mici în țările în curs de dezvoltare	Diareea călătorului: <b>TMP/SMX</b> <b>Azitromicină</b>
<i>E. coli</i> enteropatogen (EPEC)*	Copii cu vârsta între 6 luni - 2 ani Epidemii în secții de nou-născuți și sugari	<b>TMP/SMX</b> <b>Azitromicină</b>
<i>E. coli</i> enteroinvazivă (EIEC)	Cazuri sporadice/ focare epidemice după consum de alimente contaminate	Doar în formele severe de boală: <b>azitromicină,</b> <b>ceftriaxonă,</b> <b>fluorochinolone</b>
<i>E. coli</i> producător de toxină Shiga (STEC) Subtip O 157:H7 sau altele	Crește riscul de apariție a sindromului hemolitic-uremic	Nu se recomandă administrarea antibioticelor și inhibitorilor de motilitate intestinală.
<i>E. coli</i> enteroagregantă (EAEC) <i>E. coli</i> difuz aderentă (DAEC)	Copil 1-5 ani, diaree trenantă Diareea călătorului Diareea cronică, SIDA	<b>Azitromicină</b>

Adaptat după: Tratat de boli infecțioase, sub redacția Emanoil Ceaușu, Ed. Medicală București, 2020, pag. 1119-1272

\*În zonele endemice rezistența la tratament antimicrobian a devenit o problemă.

ANTIBIOTICE UTILIZATE ÎN FEBRA TIFOIDĂ		
Antibiotic	Doze	OBSERVAȚII
<b>Cefalosporine de generația a III-a</b> <b>ceftriaxonă</b>  <b>cefiximă</b>	Adult: 1-2g/zi iv, 14 zile <i>Copii:</i> 75mg/kg/zi (max 2g/zi) iv sau im, 14 zile  Adult: 200 mg po la 12h, timp de 7-14 zile <i>Copii:</i> 8 mg/kg/zi po în 2 prize, 7-14 zile	-Reprezintă o alternativă în cazul tulpinilor cu susceptibilitate scăzută la fluorochinolone; -Se pot administra ca terapie empirică în zonele cu tulpini rezistente la fluorochinolone.
<b>Fluorochinolone</b> <b>ciprofloxacină</b>  <b>ofloxacină</b> (dacă este disponibilă)	500 mg po/400 mg iv la 12h - timp de 7-14 zile  400 mg po/iv la 12h – timp de 7 -14 zile	-în formele ușoare de boală se pot administra cure de 5-7 zile; -în formele severe care necesită spitalizare și terapie parenterală se recomandă 10-14 zile -Nivel crescut/în creștere al rezistenței la chinolone; se pot folosi azitromicină, carbapeneme (CDC pentru cazurile care vin din Pakistan)
Macrolide <b>azitromicină</b>	Adult:1000 mg/zi po prima zi apoi 500 mg/zi, pentru 5-7 zile sau 1000 mg/zi po 5-7 zile (8) <i>Copii:</i> 10mg/kg/zi, 7 zile	
Alte opțiuni <b>amoxicilină</b> <b>ampicilină</b> <b>trimetoprim/sulfametoxazol</b>	1g po la 8 h, 14 zile 2g iv la 6h, 14 zile 160mg/800mg la 6h-14 zile	Primele antibiotice utilizate în febra tifoidă, majoritatea tulpinilor sunt rezistente în prezent. Trebuie utilizate numai în cazul sensibilității tulpinilor identificate.
ERADICAREA PORTAJULUI SALMONELLA TYPHI/PARATYPHI		
<b>ciprofloxacină</b>  <b>amoxicilină</b>	500-750 mg. po. la 12h, 28 zile  2g po. la 8 ore, 4-6 săpt.	

Adaptat după(1,3,5,7)



## Diareea călătorului

**Principali agenți etiologici** implicați sunt bacterii: *E. coli enterotoxigen*, (aproximativ 1/3 cazuri) *E. coli enteroagregant*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Vibri parahaemolyticus*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Yersinia enterocolitica* virusuri (rotavirus, norovirus, astrovirus), protozoare – în special *Giardia lamblia* (4).

**Terapie antibiotică recomandată** este prezentată în tabelul de mai jos.

DIAREEA CĂLĂTORULUI – AGENȚI ETIOLOGICI		
Bacterii	Virusuri	Protozoare
<i>E. coli</i> enterotoxigen (aprox 1/3 cazuri), <i>E. coli</i> enteroagregant <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Salmonella spp.</i> , <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Aeromonas</i> , <i>Plesiomonas</i> <i>Yersinia enterocolitica</i>	rotavirus norovirus astrovirus	în special <i>Giardia lamblia</i>
TERAPIE ANTIBIOTICĂ RECOMANDATĂ		
Antibiotic	Doza	Observații
<b>Rifaximină</b>	≥12 ani: 200 mg la 8h po, 3 zile	NU se administrează în cazul scaunelor dizenteriforme sau diaree însoțită de febră
<b>Azitromicină</b>	1000 mg po – priză unică sau 500 mg/zi po – 3 zile Copii: 10mg/kg/zi - 3 zile	De preferat în cazul scaunelor dizenteriforme sau diaree însoțită de febră, turiștilor din Asia de SE*, gravidelor
<b>Levofloxacină</b>	500 mg po – o singură doză sau timp de 3 zile	3 zile dacă simptomele nu se remit după 24h
<b>Ciprofloxacină</b>	750 mg po – priză unică sau 500 mg la 12h po – 3 zile	3 zile dacă simptomele nu se remit după 24h
<b>Ofloxacina</b>	400 mg po – o singură doză sau timp de 3 zile	3 zile dacă simptomele nu se remit după 24h
*Azitromicina este antibioticul preferat în Asia de Sud-Est din cauza rezistenței foarte crescute a <i>Campylobacter</i> la fluorochinolone.		
Nu se recomandă chimioprofilaxia antibiotică în cazul turiștilor.		

Adaptat după(1,3,5,7)

Nu se recomandă chimioprofilaxia antibiotică în cazul turiștilor. Se poate lua în considerare în cazul persoanelor imunocompromise, pacienților cu boli inflamatorii intestinale, celor cu patologii cronice cardiace, renale, care ar putea fi decompensate de o eventuală deshidratare. Antibioticul de elecție în

acest caz este rifaximina (3).

Agenții care inhibă motilitatea intestinală (ex. loperamid) se pot utiliza în cazul diareei turiștilor, formă ușoară sau moderată și în asociere de terapie antibiotică în cazul formelor severe. Nu se utilizează în cazul Diareei sangvinolente, însoțită de febră (3,5).

Schemele de terapie antibiotică sunt adaptate după ghidurile OMS și CDC privind antibioterapia în diverse boli diareice acute, fiind de asemenea bazate pe profilul de rezistență cunoscut în regiune.

### **Bibliografie**

1. L. Shane *et al.*, “2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 65, no. 12. Oxford University Press, pp. e45–e80, Dec. 15, 2017, doi: 10.1093/cid/cix669.
2. M. S. Riddle, H. L. DuPont, and B. A. Connor, “ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 111, no. 5, pp. 602–622, May 2016, doi: 10.1038/ajg.2016.126.
3. M. S. Riddle *et al.*, “Guidelines for the prevention and treatment of travelers’ diarrhea: a graded expert panel report,” *J. Travel Med.*, vol. 24, no. suppl\_1, pp. S57–S74, Apr. 2017, doi: 10.1093/jtm/tax026.
4. O. Benea, L. Gavrilu, C. Popescu, G. Popescu, “Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018”, București 2018
5. “Travelers’ Diarrhea - Chapter 2 - 2020 Yellow Book | Travelers’ Health | CDC.” <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/preparing-international-travelers/travelers-diarrhea> (accessed Mar. 29, 2021)
6. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition, 2010
7. Tratat de boli infecțioase, sub redacția Emanoil Ceausu, Ed. Medicală București, 2020
8. Uptodate.com, Treatment and prevention of enteric (typhoid and paratyphoid) fever, Last accessed on 27th of May, 2021

## 12. Ghid de terapie antibiotică în infecțiile ginecologice

(Anca Cristina Drăgănescu, Gabriel Adrian Popescu)

Infecțiile din sfera genitală cuprind leziunile cutaneomucoase (cel mai frecvent produse de infecții cu transmitere sexuală), vulvo-vaginitele și cervicitele, endomiometrita postpartum, boala inflamatorie pelvină, salpingite, abcese tubo-ovariene.

**Leziunile ulcerative genitale** sunt cel mai frecvent cauzate de *Treponema pallidum* (sifilis), HSV 1 și 2 (herpes genital), *Chlamydia trachomatis* (*Lymphogranuloma venereum*), *Haemophilus ducreyi* (șancroid), *Klebsiella granulomatis* (granulomul inghinal). Acestea reprezintă un important subiect de sănătate publică din cauza gradului foarte ridicat de transmisibilitate. Defectele epiteliale de la acest nivel, precum și inflamația prezentă în zona respectivă sunt de asemenea factori de risc pentru transmiterea infecției HIV precum și a altor infecții cu transmitere sexuală (HBV, uneori HCV sau HAV) (1).

Limfadenopatiile inghinale însoțesc frecvent leziunile produse de infecții cu transmitere sexuală, însă pot apărea în orice patologie inflamatorie regională. Limfadenopatiile inghinale bilaterale nedureroase sunt caracteristice pentru sifilis. Limfadenopatia asociată infecției herpetice este în general bilaterală și dureroasă. Limfogranulomatoza veneriană și șancroidul sunt însoțite de adenopatii masive, dureroase, care pot fi atât unilaterale cât și bilaterale. Adesea prezintă zonă de fluctuență centrală care netratată, va fistuliza spontan (1).

Decizia de administrare a unui tratament empiric în acest tip de infecții se face luând în considerare mai mulți factori: examenul clinic (aspectul leziunilor, sensibilitatea locală, prezența adenopatiilor, prezența unor secreții vaginale), locația geografică sau călătoriile recente unde au întreținut relații sexuale, medicație recentă (2).

Toți contactii sexuali ai pacienților diagnosticați cu o boală cu transmitere sexuală trebuie notificați, testați și tratați în funcție de agentul etiologic și momentul expunerii. Indicațiile de tratament al contactilor sexuali conform CDC sunt:

- Șancroid – contactii sexuali cu 10 zile anterior debutului simptomatologiei
  - Lymphogranuloma venereum – contactii sexuali cu 60 zile anterior debutului simptomatologiei
  - Pacienții diagnosticați cu sifilis primar, sifilis secundar sau sifilis latent precoce, contactii din ultimele 90 zile anterior diagnosticului trebuie tratați indiferent de rezultatul testelor serologice; cei care au avut contact sexual cu aceștia cu peste 90 zile în urmă, vor fi tratați doar în cazul testelor serologice pozitive, cu excepția cazurilor în care acestea nu sunt imediat disponibile, iar posibilitatea urmăririi pacientului este redusă, situație în care se va administra tratament antibiotic.
- (2)

Pentru diagnosticul și orientarea etiologiei **vaginitelor și cervicitelor** – trebuie luați în considerare mai mulți factori: vârsta, debutul simptomelor, aspectul, cantitatea și mirosul secrețiilor, iritații externe, dispareunie, durere abdominală, istoric sexual, alte afecțiuni asociate (DZ, infecție HIV, neoplasme), medicație administrată (1). Agenții etiologici implicați se regăsesc în tabelul de mai jos.

Vulvovaginita candidozică necomplicată apare sporadic la femei fără un istoric recent de candidoză

vaginală și fără alte afecțiuni ce pot compromite răspunsul imunitar al pacientei (DZ, infecție HIV, tratament cronic imunosupresiv). În această situație, cea mai eficientă este administrarea unei doze unice de **Fluconazol** 150 mg po. De asemenea, se pot utiliza și preparate topice cu antifungice, cu rezultate favorabile (3).

**Nu este indicat tratamentul antifungic în cazul femeilor asimptomatice care au culturi vaginale pozitive pentru *Candida spp.* (colonizare)! (3).**

Vulvovaginita candidozică complicată apare la paciente cu afecțiuni cronice ce pot compromite răspunsul imun (DZ, infecție HIV/SIDA, neoplazii, tratament imunosupresiv), femei însărcinate; în aceste situații este utilă și efectuarea de culturi din secreția vaginală. De obicei, aceste paciente necesită tratament cu fluconazol 150 mg po timp de 7-14 zile sau 150 mg po administrat la 72 ore – 3 zile și terapie de întreținere la cele cu recurențe frecvent, fluconazol 150 mg po/săptămână timp de 6 luni(3). O situație particulară este când este identificată *C. glabrata* care este nereactivă la tratament cu azoli, când se pot folosi preparate topice locale timp de 14 zile(3). Femeile însărcinate vor fi tratate cu preparate topice antifungice cel puțin 7 zile; agenții antifungici din clasa azolilor neputând fi administrați pe parcursul sarcinii (3).

În cazul vaginitelor simptomatice se recomandă tratamentul antiinfecțios menționat cu scopul ameliorării simptomatologiei și al reducerii inflamației locale care crește riscul de achiziție a bolilor cu transmitere sexuală (în special HIV și herpes simplex). Nu se recomandă tratamentul partenerilor sexuali (2).

Femeile însărcinate asimptomatice cu istoric personal de naștere prematură sau avort spontan au indicație de tratament.

Cervicitele infecțioase sunt în general endocervicite produse de *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* sau mai rar, *Mycoplasma genitalium*. Se manifestă prin secreție vaginală purulentă, metroragie, durere abdominală inferioară, sângerare după contact sexual, fără disconfort vulvar. Caracteristic infecției cu *Trichomonas vaginalis* este aspectul cervixului asemănător cu o căpșună („strawberry cervix”).

Nu se recomandă utilizarea fluorochinolonelor în infecțiile produse de *N. gonorrhoeae* (grad de rezistență foarte ridicat) (4).

**Endomiometrita postpartum** reprezintă cea mai comună cauză de febră puerperală. Principalii factori de risc sunt: nașterea prin operație cezariană după ruperea membranelor, travaliul prelungit, vaginita, examinări vaginale repetate în timpul travaliului (1).

Este o infecție plurimicrobiană, cei mai frecvenți germeni implicați fiind streptococi de grup B, enterococi, *G.vaginalis*, *E.coli*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella bivia*, peptostreptococi, *Ureaplasma urealyticum*. *Chlamydia trachomatis* a fost asociată cu o formă de endomiometrită tardivă, ce apare între 2 zile și 6 săptămâni postpartum la femeile care au avut o naștere vaginală. Diagnosticul este sugerat de apariția febrei de obicei a doua sau a treia zi postpartum, durere abdominală inferioară, sensibilitate uterină, întârzierea reluării tranzitului intestinal (1).

**Boala inflamatorie pelvină (BIP)** apare prin ascensiunea germenilor de la nivelul vaginului și endocervixului la nivelul endometrului și mucoasei trompelor uterine. Factorii de risc asociați cu

boala inflamatorie pelvină sunt; multipli parteneri sexuali, vârsta (adolescentele prezintă risc mai crescut de BIP), dispozitivele contraceptive intrauterine (cresc riscul de BIP fără transmitere sexuală în prima lună după inserție) (1).

Agenții etiologici frecvent implicați: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, anaerobi, bacili gram-negativi, streptococi, mycoplasme (2). Femeile cu boală inflamatorie pelvină confirmată prezintă de obicei și vaginită bacteriană concomitentă(2).

Tratamentul empiric trebuie luat în considerare la toate femeile tinere, cu viață sexuală activă și femeile cu risc crescut pentru infecții cu transmitere sexuală dacă sunt întrunite următoarele criterii: sensibilitate pelvină la examinarea bimanuală cu sau fără manipularea cervixului, leucocite observate la examinarea microscopică a secreției vaginale (2).

TERAPIA ANTIBIOTICĂ ÎN INFECȚIILE GINECOLOGICE			
Afecțiunea	Agenți etiologici	TRATAMENT RECOMANDAT	Durata terapiei
Vaginită	<i>Candida spp.</i>	<b>Fluconazol</b> 150 mg po*	doză unică
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<b>Tinidazol</b> 2g po <b>Metronidazol</b> 2g po <b>Metronidazol</b> 500 mg la 12h po + Ovule 1-2/zi **	doză unică doză unică 7 zile 7 zile
	Bacteriană ( <i>Gardnerella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Mycoplasma</i> )	Tinidazol 1g po la 24h sau Metronidazol 500 mg la 12h po sau Clindamicină 600mg x 2/zi po +/- ovule (metronidazol, clindamicină)	5 zile 7 zile 7 zile
Cervicită	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ***	Ceftriaxonă <150kg: 1g im/iv >150kg:2 g iv  <i>Alergie cefalosporine:</i> Gentamicină 240 mg im + Azitromicină 2g po Spectinomycină (dacă este disponibilă)	doză unică doză unică  doză unică doză unică
	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i> <i>Mycoplasma genitalium</i>	Doxiciclină 100mg la 12h po Azitromicină 1g po sau Moxifloxacină 400mg (dacă nu există ameliorare cu cele menționate anterior)	7 zile doză unică 7 zile
	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tinidazol 2g po Metronidazol 2g po Metronidazol 500 mg la 12h po + Ovule 1-2/zi**	doză unică doză unică 7 zile
	Etiologie necunoscută	Ceftriaxonă <150kg: 1g im/iv >150kg:2 g iv + Doxiciclină 100mg po la 12h (7 zile) sau Azitromicină 1g po (doză unică)	doză unică

Șancroid	<i>Haemophilus ducreyi</i>	Ceftriaxonă 250mg im Azitromicină 1g po Fluorochinolona po ****	doză unică doză unică 3 zile
Limfogranuloma venereum	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Doxiciclină 100mg po la 12h	21 zile
Endomiometrita postpartum	Polimicrobiană: Streptococi de grup B Enterococi <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>E.coli</i> <i>Bacteroides spp.</i> <i>Prevotella bivia</i>	Clindamicină 900mg iv la 8h + Gentamicină 5mg/kgc/zi iv Ampicilină-sulbactam 3g iv la 6h Piperacilină-tazobactam 3.375g iv la 6h	Până la ameliorare clinică (fără sensibilitate uterină, afebrilitate 48h)
Boală inflamatorie pelvină, abces tubo-ovarian	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Gardnerella vaginalis</i> <i>Mycoplasma genitalium</i> Anaerobi Streptococi BGN	<i>Fără necesitatea internării:</i> Ceftriaxona <150kg: 1g im/iv >150kg: 2g + Doxiciclină 100 mg po la 12h + Metronidazol 500 mg po la 12h  <i>Pacient internat:</i> Moxifloxacină 400mg iv/24 ore sau Ampicilină-sulbactam 3g iv la 6h/ Piperacilină-sulbactam 4.5g iv la 8h/Ertapenem 1 g iv la 24h + Doxiciclină 100 mg po la 12h  <i>Alergie la betalactamine:</i> Clindamicină 900mg iv la 8h + Gentamicină 5mg/kgc/zi iv	Doză unică  14 zile 14 zile  14 zile, monoterapie 14 zile 14 zile 14 zile 14 zile  14 zile
<p>*Cele care nu răspund după administrarea dozei unice vor fi tratate cu fluconazol 150mg po la 72h, 2 sau 3 doze (3)</p> <p>**Dacă simptomatologia persistă după administrarea în priză unică</p> <p>***Nu se vor administra fluorochinolone din cauza rezistenței crescute a <i>N. gonorrhoeae</i> la acestea</p> <p>****Ciprofloxacină 500mg la 12h/ levofloxacină 500 mg la 24h/ moxifloxacină 400mg la 24h</p> <p>Adaptat după (2-6,7)</p>			

### Bibliografie

1. M. J. B. John E. Bennett, Raphael Dolin, *Mandell, Douglas and Bennett s Principles and Practice of Infectious Diseases*, Ninth Edit. 2019.
2. K. A. Workowski, G.A. Bolan, Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015, MMWR 2015.3;64: pag72-75
3. P. G. Pappas *et al.*, "Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 201 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clin. Infect. Dis.*, vol. 62, no. 4, pp. e1– e50, 2015, doi: 10.1093/cid/civ933.
4. S. St Cyr ., L.Barbee, K.A.Workowski, Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020, MMWR Morb Mortal WKly Rep 2020, 2020.Dec 18;69(50):1911-1916.
5. "David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Henry F. Chambers, Michael S., M.D. Saag - The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2018 (2018) - libgen.lc.pdf." .
6. B. A. C. Cheston B. Cunha, *Antibiotic Essentials*, Seventeenth<sup>th</sup> Ed. 2020.
7. O.Benea, L. Gavrilu, C. Popescu, G. Popescu, "Ghidul Angelescu Terapie Antimicrobiană 2018", București 2018

## 13.Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor cu *Clostridoides difficile*

(Gabriel Adrian Popescu)

### **Importanța problemei**

Infecțiile cu *Clostridoides difficile* (ICD) sunt frecvente în România; în sistemul național de supraveghere au fost raportate mai mult de 10000 de cazuri anual în perioada prepandemică, 2017-2019 (1). ICD au origine preponderent nosocomială, dar există o pondere semnificativă și de infecții comunitare. În perioada 2015-2019 ICD au fost IAAM cel mai frecvent raportate în țara noastră (1). O problemă serioasă este dominanța ribotipului 027 în România, mai contagios și care generează forme mai severe de boală (2).

### **Diagnostic**

**a).orientarea clinică:** esențială pentru inițierea rapidă a izolării pacientului și a terapiei adecvate

Datele sugestive pentru diagnosticul de ICD sunt:

- diaree nosocomială fără alte cauze sau diaree post-antibiotică cu origine comunitară
- mai ales la un pacient vârstnic, în sezonul rece
- mai ales dacă pacientul a primit antibiotice, imunosupresoare sau antisecretorii gastrice
- dacă nu aparține unui focar de boală diareică acută din comunitate.

### **b).diagnosticul etiologic**

ICD se manifestă numai în cazul producerii toxinelor, de aceea diagnosticul are drept scop evidențierea prezenței acestora.

Indicații de testare: se testează doar materii fecale neformate, la pacienți cu cel puțin 3 scaune în ultimele 24 de ore, incluzând:

- toți pacienții la care diareea a apărut după 48 de ore de la internare
- pacienții care au avut spitalizări recente sau tratament la domiciliu cu antibiotice, antisecretorii gastrice, imunosupresoare

Pacienții cu factorii de risc amintiți se testează și dacă tabloul clinic constă în ileus brusc instalat sau megacolon toxic.

#### Teste diagnostice

- evidențierea prezenței toxinelor B și/sau A în materii fecale
- PCR care evidențiază prezența genelor care codifică gena pentru toxina B, în cazul în care probabilitatea pretest este ridicată

### **c).forme de manifestare**

ICD poate fi un episod izolat sau recidivant; se consideră recidivă situația în care simptomatologia reapare la mai puțin de opt săptămâni de la întreruperea tratamentului pentru episodul anterior.

Severitatea episodului de ICD depinde de terenul patologic preexistent și de manifestările actuale, dar nu este încă uniform definită. Mai multe criterii au fost utilizate pentru a defini severitatea bolii:

1)manifestări clinico-biologice de severitate

- febră, frisoane
- mai mult de 10 scaune zilnic
- semne de hipoperfuzie tisulară
- semne de ileus sau de peritonită
- leucocitoză peste 15000/mmc

- creșterea nivelului creatininei serice cu minim 50% față de nivelul bazal
- creșterea nivelului lactatului seric
- megacolon, îngroșarea peretelui colonic, ascită demonstrate imagistic (radiografie, CT-abdominal)
- colită pseudomembranoasă (endoscopic) (1,4)

## 2) starea pacientului anterior ICD

- vârsta peste 65 de ani, imunodepresii
- pacient aflat la momentul debutului în ATI
- afecțiuni cronice importante; cașexie/hipoalbuminemie

Dintre formele severe sunt considerate fulminante cele care:

- au semne de șoc
- au disfuncții de organe vitale
- au ileus, megacolon toxic sau perforație intestinală

### Profilaxia primară

Profilaxia primară are ca scop să blocheze cele două etape patogenice ale ICD: colonizarea intestinală și declanșarea manifestărilor clinice.

Dintre factorii declanșatori ai manifestărilor clinice, utilizarea antibioticelor este cel mai frecvent; există o ierarhizare a riscului de a declanșa ICD:

- Risc major: fluorochinolone, cefalosporine gen 2-5, carbapeneme
- Risc mediu: peniciline, cefalosporine gen 1, macrolide și clindamicină, rifampicină, cotrimoxazol
- Risc redus: tetraciline, aminoglicozide, glicopeptide, colistin, linezolid, daptomicină. Importanța limitării consumului de AB cu risc

### Principii de tratament

▪ *Îndepărtarea factorului declanșator: dacă pacientul urmează un tratament antibiotic*

- Dacă evoluția infecției inițiale permite, acesta se întrerupe
- Dacă este necesară continuarea tratamentului infecției inițiale se înlocuiește cu un antibiotic cu un risc mai redus de a selecta *C. difficile*

▪ *Tratament antibiotic adecvat*

### Tratamentul primului episod

Tratament adecvat conform formei de boală conform tabelului nr.1

<b>Tabel nr 1 - Tratament antibiotic al primului episod de boala</b>		
<b>Forma de boală</b>	<b>Antibiotic</b>	<b>Durață</b>
Formă ușoară-medie	<b>vancomicină</b> po, 125 mg la 6 ore	10 zile
Formă severă	<b>vancomicină</b> po, 125 mg la 6 ore sau <b>fidaxomicină</b> 200 mg la 12 ore	10 zile
Megacolon toxic	<b>vancomicină</b> 500 mg la 6 ore PLUS <b>metronidazol</b> 500 mg pev la 8 ore și/sau <b>vancomicină</b> 250-1000mg la 6-12 ore, prin clismă conțenționată	



## Tratamentul recidivei

Tratamentul recidivelor se face funcție de numărul recidivei și a riscului de a recidiva boala (conform tabelului nr 2).

Evoluția favorabilă nu apare înainte de zilele 3-5 ale tratamentului.

Tabel nr 2 - Tratamentul recidivei		
Forma de boală	Antibiotic	Durață
Prima recidivă, fără risc sporit de a mai recidiva	<b>vancomicină</b> po, 125 mg la 6 ore sau <b>fidaxomicină</b> 200 mg la 12 ore	10 zile
Prima recidivă, cu risc important de a mai recidiva și următoarele recidive	<b>vancomicină</b> 125 mg la 6 ore, 14 zile, apoi 125 mg la 12 ore, pentru 7 zile, 125 mg pe zi, alte 7 zile, 125 mg odată la două zile, timp de 2-4 săptămâni  <b>fidaxomicină</b> 200 mg la 12 ore, 5 zile, apoi 200 mg/zi, alte 20 de zile	durață mai mare de timp, cu doze progresiv descrescătoare

## Observații

1. Fidaxomicina nu are un efect semnificativ superior vancomicinei în cazurile de ICD cu ribotip 027
2. De evitat inhibitorii motilității intestinale care pot întârzia orientarea diagnostică și pot da sentimentul unei false evoluții favorabile

▪*Tratament chirurgical:* în cazul megacolonului toxic; ameliorarea prognosticului depinde de precocitatea intervenției chirurgicale.

- a. Colectomie (sub)totală
- b. Ileostomie cu lavaj colonic cu vancomicină

▪*Tratament suportiv:* corectarea deshidratării, dezechilibrelor electrolitice, profilaxia trombozelor profunde, corectarea disfuncțiilor de organ când apar

## **Profilaxie secundară**

Infecția cu *C difficile* (ICD) recidivează frecvent, cu o rată de 25% (28). Pentru a reduce această rată ridicată de recidive este recomandată:

a) *eliminarea colonizării* cu *C difficile* la un pacient cu microbiota intestinală alterată; de aceea:

- se administrează vancomicină sau fidaxomicină pentru perioade prelungite de timp față de durata de tratament a episodului inițial (29)
- se poate încerca recolonizarea intestinală cu floră nepatogenă, care să concureze cu *C difficile* la acest nivel: transplant de microbiotă fecală, administrare de probiotice

b) *evitarea factorilor declanșatori.* În condițiile în care un pacient care a avut ICD necesită continuarea sau reluarea expunerii în următoarele săptămâni la un factor declanșator (un tratament antibiotic sau cure citostatice repetate), se poate administra concomitent acestora de vancomicină oral, 125 mg la 12 ore (x).

Două situații mai frecvent descrise sunt:

- pacienții oncologici, la care profilaxia secundară va fi instituită la fiecare sesiune de chimioterapie și va fi menținută pe toată perioada acesteia
- pacienții cu ICD și o infecție bacteriană concomitentă, la care se continuă antibioterapia după terminarea tratamentului pentru ICD; profilaxia secundară se va menține pe toată perioada în care pacientul primește antibiotic

Eficiența acestei intervenții este discutată, dar poate fi una dintre modalitățile de a elimina riscul de recidive repetate la pacienții cu factori de risc imposibil de eliminat (30, 31).

## Bibliografie

1. Popescu GA, Szekely E, Codiță I, Tălăpan D, Șerban R, Ruja G. Ghid diagnostic, tratament și prevenire *Clostridium difficile*, editia a 2-a. Accesat la 14 iunie 2021 [Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile - Ghiduri, protocoale și proceduri \(cnscbt.ro\)](http://cnscbt.ro)
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* Infection in Adults and Children. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; 66: e1–e48
3. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clin Microbiol Infect*. 2018; 24: 1051-4. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.020.
4. Crobach MJ, Planche T, Eckert C et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22 Suppl 4: S63-81. doi: 10.1016/j.cmi.2016.03.010.
5. Kelly CR, Fischer M, Allegretti JR et al. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116: 1124-1147. doi: 10.14309/ajg.0000000000001278

## 14. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor urinare (Gabriel Adrian Popescu)

### Importanța problemei

Infecțiile urinare reprezintă foarte probabil cele mai frecvente infecții bacteriene îngrijite în ambulatoriu, dar și reprezintă și localizări frecvente ale infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM). Un alt factor de interes este abuzul de antibiotice, corelat cu recoltarea de uroculturi fără indicație medicală și identificarea astfel a numeroase colonizări urinare pentru care se administrează nejustificat antibiotice.

### Diagnosticul infecțiilor urinare

Situațiile care pot fi identificate sunt: bacteriurii asimptomatice, infecții urinare joase sau înalte, complicate sau nu. Criteriile utilizate pentru a diferenția între aceste situații sunt clinice, de laborator și imagistice.

#### a) Colonizare vs infecție

Prezența unei uroculturi pozitive ridică problema atribuirii unei semnificații acestei situații, întrucât infecțiile urinare se tratează, în timp ce bacteriuriile asimptomatice de regulă nu se tratează cu antibiotic.

- în absența unei simptomatologii compatibile cu infecția urinară și a unor modificări imagistice sugestive de colecții (peri)renale, se consideră că este o bacteriurie asimptomatică. La pacientul purtător de sondă urinară, bacteriuria și prezența unei urini tulburi nu este suficientă pentru încadrarea ca infecție.
- prezența unei simptomatologii sugestive și/sau a modificărilor imagistice sugestive de colecții (peri)renale semnifică infecție urinară.

#### b) Infecție joasă vs infecție înaltă

Diferențierea între cele două localizări este importantă pentru a alege antibioticele potrivite: antibioticele "urinare", cu difuzie foarte bună urinară și minimă în restul organismului, sunt opțiunile de elecție pentru infecțiile urinare joase, respectiv antibioticele "sistemice", cu concentrare sangvină activă, sunt utilizate în infecții urinare înalte și prostatite acute.

#### Criterii de diferențiere:

- clinic: polakiurie, urini tulburi, durere micțională în absența leucoreei (infecții joase), respectiv febră, frisoane, dureri lombare (infecție înaltă)
- laborator: leucocitoză cu neutrofilie, teste de inflamație modificate, cilindri leucocitari în infecțiile înalte, nu și în cele joase
- imagistic: distensie pielocaliceală, rinichi de volum crescut (infecție înaltă), colecție evidențiată (abces renal sau perirenal)

#### c) Episod izolat infecțios vs infecție recidivantă

Se consideră că au infecții urinare recidivante pacienții cu minim trei episoade anual (minim două episoade în șase luni).

#### d) Infecții "necomPLICATE" vs infecții "complicate"

Infecțiile necomPLICATE sunt cele care apar la paciente cu condițiile următoare:

- în afara sarcinii
- în absența unor factori favorizanți ai infecției urinare, locali (malformații sau

disfuncționalități ale tractului urinar) sau sistemici (comorbidități)

### **Etiologia infecțiilor urinare**

Etiologia infecțiilor urinare este dominată de *Escherichia coli* (care determină 80-90% din episoadele izolate de infecții bacteriene și chiar din totalul infecțiilor comunitare). Alături de acestea mai sunt implicați:

- rareori alte *Enterobacterales*
- enterococi, stafilococi
- bacili Gram-negativi nonfermentativi în infecții urinare asociate asistenței medicale
- rareori *Candida spp* (cel mai adesea este colonizare urinară)

### **Tratamentul în funcție de forma de manifestare**

<b>Tratament</b>			
<b>Forma de manifestare</b>	<b>Indicații</b>	<b>Antibiotic</b>	<b>Durată</b>
Bacteriurie asimptomatică	-nu se tratează - <u>situații de excepție</u> : ▪ înainte de intervenții urologice cu secționarea mucoasei urinare; ▪ la gravide	<b>Nitrofurantoin</b> 200-400 mg/zi  <b>Fosfomicină-trometamol</b> 3g, monodoză, doar preoperator	durată scurtă (2-7 zile)
Cistite necomplicate	Urocultura se recoltează în caz de recidivă	<b>Nitrofurantoin</b> 100 mg la 8-12 ore  <b>Fosfomicină-trometamol</b> 3g doză unică	3-5 zile
Cistite complicate	Necesită recoltare de urocultură  la gravidă	<b>nitrofurantoin</b> <b>TMP/SMX</b> <b>beta-lactamine</b> <b>fluorochinolone</b>  <b>nitrofurantoin</b> <b>fosfomicină-trometamol</b> <b>cefalosporinele orale</b> sunt utile mai ales către finalul sarcinii (când nu se utilizează nitrofurantoin)	
Infecții înalte necomplicate		<b>gentamicină</b> 5mg/kg <b>ceftriaxonă</b> 1-2g/zi  <b>po: cefalosporină</b> <b>TMP/SMX</b> <b>fluorochinolone</b>	7-10 zile, cu trecere la antibiotic oral îndată ce este posibil

Infecții înalte complicate	<i>E coli</i> , alți BGN MDR enterococi  BGN producători de ESBL	<b>Gentamicină</b> 5mg/kg/zi + <b>Ampicilină</b> 1g iv la 4-6 ore <i>alternativa: pip-tazobactam:</i> 3,375 g iv la 6 ore <b>carbapenemă</b>	7-14 zile + drenarea abceselor
Prostatite acute	<i>E coli</i> <i>Chlamydia</i> <i>Ureaplasma</i>	<u>Fluorochinolonă-</u> <b>ciprofloxacină, levofloxacină</b>  <u>Betalactamină (cefalosporină</u> <b>gen3, piperacilină-tazobact)</b> <b>+ doxiciclină</b> <b>+/- gentamicină</b>	2-6 săptămâni în raport cu evoluția clinică și de prezența abceselor prostatice

#### Erori frecvente

- Recoltarea uroculturilor și tratamentul bacteriuriei asimptomatice la diabetici, vârstnici (mai ales instituționalizați), pacienți cu transplant renal, înainte de protezare articulară, sondați urinar
- Utilizarea fluorochinolonelor ca primă linie terapeutică în bacteriurii asimptomatice
- Utilizarea fluorochinolonelor în cistite necomPLICATE

#### **Bibliografie**

1. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan Italy 2021. ISBN 978-94- 92671-13-4. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
2. Benefits and Harms of Treatment of Asymptomatic Bacteriuria: A Systematic Review and Meta-analysis by the European Association of Urology. Eur Urol. 2017; 72: 865-68. doi: 10.1016/j.eururo.2017.07.014.
3. Nicolle LE, Gupta K, Bradley SF et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Asymptomatic Bacteriuria: 2019 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2019; 68: e83-e110. doi: 10.1093/cid/ciy1121.
4. Gupta K, Hooton TM, Naber KG et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clin Infect Dis. 2011; 52: e103-20. doi: 10.1093/cid/ciq257.

## 15. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor severe în UPU (șoc septic, sepsis) (Gabriel Adrian Popescu)

### **Orientare diagnostică**

Sepsis – infecție severă care pune în pericol viața pacientului; o orientare rapidă la un pacient cu sindrom infecțios cert/probabil se poate baza pe scorul qSOFA (vezi în tabel)

Soc septic – infecție severă care impune utilizarea de vasopresoare pentru a menține TA medie peste 65 mm Hg întrucât nu se corectează prin reumplere vasculară și la care lactatul seric este de peste 2 mmol/L.

### **Atitudinea inițială (primele 30-60 de minute)**

- Asigurarea unei bune oxigenări: eliberarea căilor aeriene, administrare de oxigen suplimentar – inclusiv IOT și ventilație mecanică dacă este cazul
- obținerea unei linii de acces venos, periferic sau central
- recoltarea de teste de laborator uzuale: hemoleucogramă, coagulogramă cu D-dimeri, teste de biochimie inclusiv **lactat seric**
- **lactat seric** peste 2 mmol/L indică o severitate sporită; monitorizarea sa furnizează indicații privind evoluția clinică
- gazometrie arterială
- imagistica necesară pentru evaluare focare septice posibile, fără a reprezenta o cauză de întârziere administrarea tratamentului
- **recoltare de probe microbiologice:**

▪ hemoculturi (minim două seturi din vene diferite); dacă există suspiciunea de infecție de cateter venos (vezi protocolul respectiv) se recoltează și hemoculturi pe cateterul respectiv

▪ alte teste în funcție de tabloul clinic care indică localizarea unui posibil focar septic:

- tract respirator inferior: ex spută; în plus detecție antigen urinar pneumococ și Legionella, PCR gripă și SARS CoV2 (în funcție de situația epidemiologică)
- tract urinar: uroculturi, test Stansfeld-Webb
- plăgi cu secreții purulente: examen frotiu și culturi din puroi aspirat (nu tampon din suprafața plăgii)
- meninge: examen LCR (latex-aglutinare, PCR multiplex, culturi)
- intestinal: coproculturi, detecție toxine *C. difficile*, detecție toxină shiga-like în diaree hemoragică
- osteoarticular: culturi din lichid articular sau din țesutul osos/colecții periosoase extras la intervenție ortopedică
- pleural, peritoneal: lichid extras prin puncție sau intraoperator
- **determinarea procalcitoninei**

### **Terapia inițială**

-**reumplerea patului vascular**: la pacienții cu hipoperfuzie tisulară se administrează până la 30 ml/kg de cristaloiți în primele trei ore, dacă nu există edem pulmonar acut; monitorizare astfel încât TA medie peste 65 mmHg, diureză peste 30 ml/oră, PVC 8-12 mm Hg; se continuă până la atingerea parametrilor sau până la apariția edemului pulmonar care determină stoparea administrării

-**prima doză de antibiotic**: de preferat în prima oră pentru șocul septic

- pentru pacienții fără șoc septic cu posibil sepsis: de îndată ce medicul curant consideră că există o cauză infecțioasă a suferinței actuale
- doza maximă per administrare întrucât volumul de distribuție este sporit uneori prin

- alegerea antibioticului depinde de focare septice identificate, particularități ale pacientului (alergii, insuficiență renală sau hepatică, graviditate), istoric recent al pacientului (colonizări bacteriene, tratament antibiotic), originea infecției (comunitară sau IAAM), prezența de dispozitive medicale invazive potențial contaminate/cu risc de infecție
- în șocul septic se administrează antibiotice active împotriva:
  - o MRSA: vancomicină
  - o *Enterobacterales*: carbapeneme
  - o Bacili Gram-negativi nonfermentativi (alții decât *Pseudomonas*): colistin, tigeciclină; dacă există suspiciune de *Pseudomonas*: colistin, ceftazidim-avibactam, cefotolozan-tazobactam
- antifungic la neutropenici: voriconazol (risc *Aspergillus*), echinocandine (risc *Candida*)

**-control mecanic al focarelor septice:** se continuă explorările pentru identificarea focarelor septice; când sunt identificate și este posibilă drenarea lor, se drenează colecțiile septice din spații închise abordabile și se recurge la îndepărtarea dispozitivelor medicale potențial infectate; ideal în primele 6-12 ore (tabel nr 2).

Tabelul 1 - SCORUL qSOFA	
PARAMETRU	VALOARE
Presiune arterială sistolică sub 100 mm Hg	1
Frecvență respiratorie crescută (peste 22/min)	1
Stare de conștientă afectată (scor Glasgow sub 14)	1

**Interpretare:**  
**dacă prin însumarea punctelor din tabel se obține o valoare de 2 sau 3 puncte la un pacient cu un sindrom infecțios cert/probabil, riscul de deces în timpul spitalizării este crescut; necesită evaluare pentru sepsis (lactat seric, calcul scor SOFA)**

**Tabelul 2 – Măsurile imediate la pacienți cu șoc septic/sepsis**

Orientare diagnostică	Atitudinea inițială (primele 30-60 de minute)	Terapia inițială
Sepsis – infecție severă care pune în pericol viața pacientului; o orientare rapidă la un pacient cu sindrom infecțios cert/probabil se poate baza pe scorul qSOFA (vezi în tabel)	<b>Asigurarea unei bune oxigenări:</b> eliberarea căilor aeriene, administrare de oxigen suplimentar (inclusiv IOT și ventilație mecanică dacă este cazul);  obținerea unei linii de acces venos, periferic sau central	<b>reumplerea patului vascular:</b> la pacienții cu hipoperfuzie tisulară se administrează până la 30 ml/kg de cristalizi în primele trei ore, dacă nu există edem pulmonar acut; monitorizare TA medie peste 65 mmHg, diureză peste 30 ml/oră, PVC 8-12 mm Hg;
Șoc septic – infecție severă care impune utilizarea de vasopresoare pentru a	recoltarea de teste de laborator uzuale:	<b>prima doză de antibiotic:</b> de preferat în prima oră pentru șocul septic, iar pentru pacienții cu sepsis, fără șoc

<p>menține TA medie peste 65 mm Hg întrucât nu se corectează prin reumplere vasculară și la care lactatul seric este de peste 2 mmol/L.</p>	<p>hemoleucogramă, coagulogramă cu D-dimeri, teste de biochimie, inclusiv lactat seric (<b>lactat seric</b> peste 2 mmol/L indică o severitate sporită, iar monitorizarea sa furnizează indicații privind evoluția pacientului), gazometrie arterială</p> <p>imagistica necesară pentru evaluare focare septice posibile, fără a reprezenta o cauză de întârziere administrarea tratamentului</p> <p>recoltare de probe pentru diagnosticul etiologic: <b>hemoculturi</b> (minim două seturi din vene diferite); dacă există suspiciunea de infecție de cateter venos (vezi protocolul respectiv) se recoltează și hemoculturi pe cateterul respectiv; determinarea procalcitoninei; detecție de antigene și/sau acizi nucleici</p>	<p>septic: de îndată ce medicul curant consideră că există o cauză infecțioasă a suferinței actuale <u>doza maximă</u> per administrare întrucât volumul de distribuție este sporit uneori prin reumplerea patului vascular și unde este cazul se recurge la <u>doză de încărcare</u> <u>alegera antibioticului</u> depinde de focare septice identificate, particularități ale pacientului (alergii, insuficiență renală sau hepatică, graviditate), istoric recent al pacientului (colonizări bacteriene, tratament antibiotic), originea infecției (comunitară sau IAAM), prezența de dispozitive medicale invazive potențial contaminate/cu risc de infecție</p> <p>în șocul septic se administrează antibiotice active împotriva:</p> <p>MRSA: vancomicină</p> <p><i>Enterobacterales</i>: carbapeneme</p> <p>BGN nonfermentativi (alții decât <i>Pseudomonas</i>): colistin, tigeciclină;</p> <p>suspiciune de <i>Pseudomonas</i>: colistin, ceftolozan-tazobactam</p> <p>antifungic la neutropenici: voriconazol (risc <i>Aspergillus</i>), echinocandine (risc <i>Candida</i>)</p> <p><b>control mecanic al focarelor septice:</b> se continuă evaluarea pentru identificarea focarelor septice și drenarea lor; se drenează colecțiile septice din spații închise abordabile și se recurge la îndepărtarea dispozitivelor medicale potențial infectate (ideal în primele 6-12 ore)</p>
---	---	---

### Bibliografie

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801-10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.



2. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017; 43: 304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
3. IDSA Sepsis Task Force. Infectious Diseases Society of America (IDSA) POSITION STATEMENT: Why IDSA Did Not Endorse the Surviving Sepsis Campaign Guidelines. *Clin Infect Dis.* 2018; 66: 1631-5. doi: 10.1093/cid/cix997.

## 16. Ghid de tratament antibiotic al infecțiilor neonatale (Anca Cristina Drăgănescu)

Infecțiile din perioada neonatală reprezintă o problemă importantă de morbiditate și mortalitate. Incidența infecțiilor, rata de mortalitate sunt crescute la prematuri, în special la cei cu greutate foarte mică la naștere, sub 1500 g (1).

Infecția nou-născutului se poate produce în utero, intrapartum sau postpartum, fiind determinată de o mare varietate de agenți patogeni, bacterii, virusuri, fungi sau protozoare (vezi tabel mai jos). Manifestările clinice secundare infecției nou-născutului sunt influențate de momentul expunerii, de virulența agentului patogen, poarta de intrare sau statusul imun (1,5,6,7).

Infecții în utero (transplacentar)	Infecții intrapartum	Infecții postpartum
<p>Apar ca urmare a infecțiilor clinice și subclinice ale mamei</p> <p>Virusuri: CMV; HIV; HSV, HCV; HBV; VZV; Parvovirus B19</p> <p>Bacterii: <i>Treponema pallidum</i>, <i>Listeria monocytogenes</i>, <i>Mycobacterium tuberculosis</i></p> <p>Protozoare: <i>Toxoplasma gondii</i>, Malaria</p>	<p>Bacterii: Streptococ grup B, Bacili Gram-negativi: <i>E. Coli</i>, <i>Serratia spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i> <i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i> <i>L. monocytogenes</i>, <i>Neisseria gonorrhoeae</i>, <i>Chlamydia trachomatis</i></p> <p>Virusuri: HIV; HSV; HVB; HCV</p>	<p>Bacterii: Stafilococi coagulazo negativi Bacili Gram-negativi: <i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Serratia spp.</i>, <i>Enterobacter spp.</i>, <i>Pseudomonas spp.</i>, <i>Citrobacter spp.</i>, <i>Salmonella spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <p>Enterococi Streptococ grup B</p> <p>Virusuri: gripale, paragripale, adenovirusuri, rotavirusuri ce pot determina infecții asociate asistenței medicale</p> <p>Fungi: <i>Candida spp</i> în special, determină infecții sistemice în secțiile terapie intensivă nou-născuți</p>

Adaptat după (1,4,5,6,7)

Incidența infecțiilor neonatale este influențată de o serie de factori legați de: modul nașterii, vârsta mamei, statusul vaccinal al mamei, infecțiile materne sau factori ce țin de mediu (prevalența microorganismelor în comunitate, locul nașterii, status socio-economic) (5). Incidența sepsisului neonatal cu debut precoce determinat de streptococul de grup B, conform datelor prezentate de CDC, a scăzut după recomandările de screening al gravidei, profilaxia intrapartum a infecției și prevenția secundară. În schimb este în creștere incidența sepsisului neonatal cu debut precoce de altă etiologie în special la nou-născutul cu greutate foarte mică la naștere, sub 1500 grame (1,7).

Incidența infecțiilor SNC este de 3 ori mai mare la prematurii diagnosticați cu sepsis, comparativ cu nou-născutul la termen (1,7).

Evaluarea nou-născutului cu suspiciune de infecție sau sepsis include detalii legate de istoricul sarcinii și naștere pentru identificarea factorilor de risc, identificarea condițiilor asociate care pot favoriza

apariția sepsisului, examenul clinic și determinările de laborator.

Infecțiile nou-născutului pot fi împărțite după vârsta debutului simptomelor astfel:

**1. Infecții neonatale cu debut precoce:** în primele 48-72 ore de viață ale nou-născutului (până la 5 zile după unii autori) (1,7), și implică transmiterea verticală de la mamă. Unii agenți patogeni pot fi transmiși transplacentar, pe cale hematogenă, alții în momentul nașterii, prin pasaj transvaginal, ducând la colonizarea pielii, nazofaringelui sau orofaringelui, ombilic și conjunctivă (1,7). Trauma suprafețelor mucoase poate determina infecția (7). Formele clinice de prezentare în infecția neonatală cu debut precoce cuprind: bacteriemia asimptomatică, pneumonia, sepsisul și/sau meningita (1). Debutul simptomatologiei în sepsisul neonatal precoce se poate instala brusc, cu prezența disfuncției respiratorii, cu prognostic rezervat, având în vedere posibilitatea evoluției către o formă fulminantă de boală cu instalarea cu șocului septic și risc de deces (1,7).

Rata de fatalitate este mult crescută pentru prematurii cu greutate sub 1500 g comparativ cu nou născuții la termen, în sepsisul cu debut precoce determinat de streptococul de grup B (7).

Etiologia sepsisului neonatal cu debut precoce: streptococ de grup B (*Streptococcus agalactiae*), *E. coli*, streptococi de grup viridans (*Streptococcus oralis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*), enterococi, *Listeria monocytogenes*, stafilococi, alți bacili Gram- negativi (*Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Haemophilus spp.*), anaerobi (*B. fragilis*), fungi (*Candida spp.*) (1,6,7).

Evaluarea riscului de infecție neonatală cu debut precoce după naștere presupune identificarea factorilor de risc materni și neonatali precum și identificarea indicatorilor clinici și de laborator ai infecției neonatale (1).

#### **Factori de risc materni/gestaționali pentru sepsisul neonatal:**

- Infecție suspectată sau confirmată la un alt copil în cazul unei sarcini multiple
- Colonizare cu streptococ de grup B , bacteriurie sau infecție în sarcina actuală
- Infecție invazivă cu streptococ de grup B la un copil anterior
- Naștere prematură, sub 37 săptămâni gestație
- Febra intrapartum peste 37,5-38 C, când există suspiciunea/confirmarea infecției bacteriene
- Corioamniotită
- Ruptura membranelor, peste 18 ore înainte de o naștere prematură
- Ruptura confirmată a membranelor cu mai mult de 24 de ore înainte de debutul travaliului (1,6,7)

#### **Indicatori clinici pentru infecție neonatală:**

- Tahipnee, apnee, geamăt
- Instabilitatea cardiovasculară: tahicardia, hipotensiune, bradicardie, șoc
- Indicația de resuscitare cardio-pulmonară, ventilație mecanică
- Variația de temperatură: peste 38.5 sau sub 36 grade C/instabilitatea temperaturii
- Oligurie
- Leziuni cutanate/țesut celular subcutanat: peteșii, scleredem
- Manifestări gastrointestinale: refuzul alimentației, vărsături, aspirat gastric excesiv, meteorism abdominal, ileus
- Manifestări generale
- Hipertensiune pulmonară persistentă la nou-născuți

- Icter în 24 de ore de la naștere
- Semne de encefalopatie neonatală
- Modificarea tonusului muscular
- Iritabilitate, letargie, areactivitate (1,6,7)

#### **Criterii de laborator**

Hemograma completă:

- Nr. leucocite: Leucocitoză peste 20.000/mm<sup>3</sup>, cu predominanța PMN imature  
Leucopenie sub 5000/mm<sup>3</sup> PMN sub 1500/mm<sup>3</sup>
- Repetarea nr. de leucocite la 12–24 ore este mai predictivă pentru infecție comparativ cu efectuarea unei singure determinări la naștere
- Trombocitopenie, coagulare anormală: PT, PTT, INR valori crescute, hipofibrinogenemie în forme severe
- Valori crescute ale CRP
- Procalcitonina ≥ 2 ng/ml (cut-off-ul pentru procalcitonina în sepsisul neonatal nu a fost clar definit, datele actuale publicate sunt controversate). Creșterea PCTQ în primele 48 ore de viață nu este utilă pentru screeningul sepsisului cu debut precoce, deoarece în mod normal se pot înregistra valori crescute; în schimb poate fi utilă ca marker de infecție bacteriană în sepsisul cu debut tardiv (7).
- Variații ale glicemiei: hiperglicemia (>180 mg/dL ori 10 mmol/L) sau hipoglicemia (< 45 mg/dL ori 2.5 mmol/L)
- Acidoza metabolică: exces baze (BE) <-10 mEq/L sau acid lactic > 2 mmol/L
- Hemocultura pozitivă

(\*) Există beneficii clinice în administrarea tratamentului la nou născuții cu suspiciune de sepsis, în ciuda culturilor negative (În 18–33 % din cazuri cu hemoculturi negative este confirmată prezența sepsisului după autopsie) (7).

- Puncție lombară, examen LCR: Examen citologic, frotiu, biochimie, reacție latex- aglutinare, cultura LCR

În ceea ce privește nou-născuții asimptomatici cu suspiciunea de sepsis cu debut precoce există controverse legate de efectuarea puncției lombare (1,7). PL se efectuează după unii autori nou-născuților asimptomatici cu hemocultura pozitivă și celor simptomatici cu hemoculturi negative, cu tratament empiric pentru sepsis clinic (1).

Multe instituții recomandă efectuarea puncției lombare doar la nou-născuții cu semne clinice de sepsis, infecție SNC (7).

Prematurii cu greutate foarte mică la naștere, sub 1500 g, au indicație pentru efectuarea puncției lombare, deoarece pot avea meningită fără semne de sepsis (7).

Se recomandă efectuarea PL și ex. LCR la nou-născuții cu suspiciune înaltă de sepsis, stabili clinic, înainte de administrarea antibioterapiei; în cazul nou-născuților cu instabilitate clinică, se amână efectuarea puncției lombare (1).

Conform Academiei Americane de Pediatrie (AAP), nou născuții cu sepsis cu debut tardiv au indicație pentru efectuarea puncției lombare cu scopul identificării prezenței meningitei (1).

- Radiografia pulmonară: evidențiază modificări focale sau difuze radiografice persistente, aspect de pneumonie neonatală, (la cei cu simptomatologie respiratorie). Deficitul primar sau secundar de surfactant se asociază în mod special pneumoniei neonatale determinate de streptococul de grup B (1).

**Infecțiile neonatale cu debut tardiv:** după primele 72 de ore de viață și până până la 90 zile de viață (1). Acestea pot fi infecții comunitare sau infecții asociate asistenței medicale. Transmiterea orizontală are un rol semnificativ în sepsisul cu debut tardiv.

Patogenia transmiterii nosocomiale poate fi explicată prin: patologia asociată și statusul imun al nou-născutului, prevalența microorganismelor din secțiile de terapie intensivă neonatală, manevrele și tehnicile invazive utilizate în îngrijirea nou-născutului. Afectarea integrității barierei funcționale a pielii și intestinului permit invazia germenilor oportuniști și infecție secundară, nou-născutul și în special prematurul având cea mai mare susceptibilitate la infecții (6), astfel încât sepsisul poate fi împărțit în două categorii distincte: sepsisul cu debut tardiv al nou-născutului la termen, în comunitate și sepsisul cu debut tardiv al prematurului în secțiile de terapie intensivă neonatologie, sepsisul asociat asistenței medicale. Pentru prematurii din secțiile de terapie intensivă, cu greutate foarte mică la naștere (VLBW), din motive epidemiologice este definit ca sepsis cu debut după 72 de ore de viață (1,7).

Focare identificabile asociate cu bacteriemia în sepsisul cu debut tardiv: meningita, conjunctivita, osteoartritele, omfalita, pneumonia (1,7).

Factorii de risc pentru infecția cu streptococ de grup B, sunt legați tot de colonizarea nou-născutului de la mamă și mai puțin probabil din mediul de spital (1,7).

*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (MSSA, MRSA), enterococii și bacteriile gram negative (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*), *Listeria monocytogenes*, bacterii anaerobe (*B. fragilis*) pot fi de asemenea implicați în infecțiile neonatale cu debut tardiv (1,7).

Febra, refuzul alimentației, modificarea stării generale, letargia sunt semne clinice sugestive pentru sepsisul cu debut tardiv (1).

Infecțiile de tract urinar sub vârsta de 1 lună se complică cu bacteriemie, până la 20-30% cazuri, având ca agenți etiologici bacteriile gram negative (1).

De obicei, infecția cu *Listeria monocytogenes* se complică cu meningită, cu debut la 30 de zile de viață (1).

Factori de risc pentru sepsisul cu debut tardiv la nou-născutul cu greutate la naștere sub 1500 g sunt: greutatea sub 750 g, prezența cateterului venos central, întârzierea nutriției enterale, ventilația mecanică, alimentația în exces, displazia bronhopulmonară, duct arterial persistent, enterocolita ulceronecrotică (1,6). Rata de mortalitate este mare, până la 30% în infecțiile fungice și respectiv 40% în infecțiile cu bacterii gram-negative (1,7).

Agenți etiologici: stafilococi coagulazo-negativi, (în unele raportări până la 50% cazuri, stafilococ auriu (MRSA, MSSA), alți coci gram pozitiv (enterococ, streptococ de grup B), bacterii gram negative, (*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*), *Listeria monocytogenes*, bacterii anaerobe (*B. fragilis*), fungi (*Candida albicans*, *Candida parapsilosis*) (1,5,7).

Cunoașterea și conștientizarea variației locale a agenților etiologici legați de sepsisul cu debut tardiv au un rol important în stabilirea conduitei terapeutice, respectiv a tratamentului empiric pentru nou-născutul cu suspiciune de sepsis cu debut tardiv (1).

### **Tratamentul infecțiilor nou-născutului:**

- Tratamentul trebuie instituit imediat, odată ce s-a suspionat clinic o posibilă infecție și probele pentru examen bacteriologic au fost prelevate. Sunt recomandate hemoculturile respectând volumele de sânge (vezi ghid microbiologie). Probele recoltate din zone colonizate (de ex. exsudat faringian/nazal) nu oferă diagnostic etiologic concludent (1).

- Alegerea antibioticului este determinată de paternul afecțiunii și de agenții patogeni frecvent implicați la aceasta vârstă, precum și variația locală a agenților etiologici și profilul de sensibilitate al acestora (1,2,3).
- Tratamentul empiric cu cefalosporine nu acoperă infecția cu *Listeria monocytogenes* (1,2).
- Pentru suspiciunea de meningită bacteriană: asocierea cefalosporinei gen a-3-a cu ampicilină sau penicilină cu aminoglicozid (1,2).
- Meropenemul are indicație de tratament alternativ, unde dictează profilul de rezistență locală (3,5,7).
- Ceftazidima, piperacilina-tazobactam, plus aminoglicozid se administrează în cazul leziunilor necrotice cutanate sugestive pentru *Pseudomonas aeruginosa* (5).
- Terapia empirică antifungică este luată în considerare pentru nou-născuții cu greutate sub 1500 g (VLBW) care au primit anterior tratament antibiotic, cu risc pentru infecție fungică invazivă (enterocolită ulceronecrotică), cu colonizarea mucoaselor cu *Candida albicans* (5).
- Prelevarea probelor de control se face după 24-48 ore de la inițierea terapiei; persistența culturilor pozitive impune schimbarea antibioticului, investigații complementare, schimbarea cateterului preexistent (3,5,7).

#### Discuții:

- Selecția antibioticului, doza și durata tratamentului trebuie individualizate (1,2,3).
- În general în majoritatea infecțiilor nou-născutului, tratamentul antibiotic se administrează 5-7 zile după răspunsul clinic adecvat. Durata tratamentului meningitei este de 14-21 zile după negativarea culturilor (1,3,4,5,7).  
La 36 ore de la inițierea antibioticoterapiei în cazul unui nou-născut care prezintă factori de risc și criterii clinice posibil sugestive pentru sepsis neonatal precoce se recomandă oprirea terapiei antibiotice dacă starea clinică a nou-născutului este bună, culturile sunt negative și dacă 2 valori ale proteinei C reactive în dinamică, la 24 ore, sunt negative (2,9).
- Ventriculita se asociază frecvent meningitei nou-născutului. Pot apărea complicații de tipul hemoragiei, tromboză, infarct, din cauza fenomenelor vasculitice. Hematoamele subdurale și abcesele cerebrale sunt întâlnite în evoluția meningitei (5).
- În caz de suspiciune de enterocolită ulceronecrotică se impune asocierea unui antibiotic activ pe bacterii anaerobe (9).
- Recomandările privind dozele de antibiotic iau în considerare funcția renală, hepatică, starea de hidratare a nou-născutului (3).
- Doze mai mari de antibiotic/durata prelungită a tratamentului pot fi necesare în infecțiile osteoarticulare, infecții cu microorganisme mai puțin sensibile, când concentrația antibioticelor poate fi scăzută în unele țesuturi (infecții SNC, abcese cerebrale) sau la pacienții imunocompromiși (1,3,4,5,7).
- Monitorizarea toxicității la antibiotice și monitorizarea concentrației serice pentru aminoglicozide și vancomicină au un rol important (3).
- În managementul infecțiilor neonatale cu germeni ESBL se recomandă colaborare cu medicul infecționist (1,2).

TRATAMENTUL CU ANTIMICROBIENE LA NOU-NĂSCUȚI ÎN FUNCȚIE DE AFECȚIUNI ȘI AGENTUL ETIOLOGIC			
Diagnostic	Antibiotic	Durată	Observații
Sepsisul cu debut precoce	<b>Ampicilină</b> + <b>Gentamicină</b>	10 zile în sepsis fără focar	Terapia empirică a infecțiilor nozocomiale bazată pe profilul etiologic și de sensibilitate al germenilor
În sepsis cu debut tardiv	<b>Vancomicină</b> + <b>Gentamicină</b>		
Meningită nou-născut	Dacă se suspicionează meningita, se asociază <b>Cefotaximă</b>  <b>Ampicilină</b> + <b>Cefotaximă/Cefepimă</b>  <b>Meropenem*</b>		
Streptococ grup B	<b>Ampicilină/Penicilina G</b> + <b>Gentamicină</b>  <b>Ceftriaxonă*</b>	10-14 zile pentru sepsis  14-21 zile meningită după negativarea culturilor  28 zile - osteomielită	Tratamentul infecțiilor recurente ca și primoinfecția, se recomandă testarea sensibilității la Penicilină  Infecțiile osteoarticulare ce implică articulațiile umărului și șoldului necesită suplimentar drenaj chirurgical
	*Cu excepția cazului când a primit deja o doză de calciu iv! (risc de complicații cardiorespiratorii prin apariția precipitatelor insolubile) *hiperbilirubinemie		
<i>S. aureus</i>			<b>**Cefazolina</b> nu pătrunde în LCR
MSSA	<b>Oxacilină</b> sau <b>Cefazolină**</b>	10-14 zile sepsis	
MRSA	<b>Vancomicină</b> <b>Linezolid, Ceftarolină,</b> <b>Clindamicină</b>  <b>Teicoplanina</b> + <b>Gentamicina</b>	14-21 zile meningită	În sepsisul tardiv neonatal sau suspiciune de sepsis de CVC
<i>S. epidermidis/</i> alți stafilococi coagulazonegativi	<b>Vancomicină</b> <b>Oxacilină /Cefazolină</b>  <b>Rifampicină</b> dacă culturile sunt persistent pozitive <b>Linezolid</b> <b>Ceftarolină</b>	7 zile sepsis  14 zile meningită	

Streptococ grup A	<b>Ampicilină/Penicilină + Gentamicină</b>	10-14 zile bacteriemie 21 zile meningită	
<i>Listeria monocytogenes</i>	<b>Ampicilină + Gentamicină</b>	10-14 zile bacteriemie 14-21 zile meningită	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Ceftazidimă sau Piperacilina- tazobactam + Tobramicină sau gentamicină</b>  <b>Meropenem + Aminoglicozid</b>	14 zile sepsis 21 zile meningită	<b>Piperacilina – tazobactam</b> nu ar trebui utilizat în infecții SNC
<i>E. coli</i> (galactozemia ar fi de luat în considerare în sepsisul determinat de <i>E. Coli</i> )	<b>Cefotaximă/Cefepimă / Ampicilină + Gentamicină Meropenem*</b>	14 zile sepsis 21 zile meningită	Sepsis fără meningită de preferat <b>Gentamicină</b> , în zonele cu rată înaltă ESBL <i>E. Coli</i>  Sepsis cu meningită, de preferat Cefalosporinele
	*Meropenem în zone cu rată înaltă: 10 % <i>E. coli</i> ESBL *Meropenem - <i>Klebsiella pn. MDR</i> .		
<i>Enterococcus spp</i>	<b>Ampicilină+ Gentamicină</b>  <b>Vancomicină + Gentamicină</b> (în caz de rezistență la Ampicilină) <b>Linezolid</b> (în caz de rezistență la Vancomicină)	10 zile sepsis 21 zile meningită	<i>Enterococcus VRE</i> , o problemă importantă în secțiile TI adulți; au fost descrise epidemii în secțiile de terapie intensivă neonatală
	*În anul 2019, în România, au fost înregistrați doi copii cu vârsta sub 1 an cu <i>E. faecium</i> în hemoculturi, ambele VRE. Pentru 2018 nu s-au înregistrat cazuri de copii sub 1 an cu infecție <i>E. faecium</i> .		
Enterobacter, Citrobacter	<b>Cefepimă</b> (dacă este disponibilă) sau <b>Meropenem și Gentamicină</b>	14 zile sepsis  21 zile meningită	<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Enterobacter sakazaki</i> predispun la apariția abceselor cerebrale
<i>Bacteroides fragilis</i>	<b>Metronidazol/ Meropenem Clindamicină</b> ca alternativă		
Adaptat după Bradley, John S. Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics, 2019. (1,2,3)			

#### INFECȚII PULMONARE LA NOU NĂSCUT

Diagnostic	Antibiotic	Durață	Observații
Terapie empirică pentru infiltratele debut precoce, în primele 24-72 ore după naștere	<b>Ampicilină și Gentamicină</b> sau <b>Cefotaximă</b> sau <b>Cefepimă</b>	10 zile 7 zile pentru nn considerați cu risc scăzut	



Pneumonia de aspirație	<b>Ampicilina și Gentamicină</b>	7-10 zile	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Ceftazidim și Tobramicină sau Gentamicină</b>	10-14 zile	
<i>Bordetella pertussis</i>	<b>Azitromicină</b> po 10 mg/kg  <i>alternativă</i> -pentru sugarii > 1 lună <b>Claritromicină,</b> - pentru sugarii >2 luni <b>TMP/SMX</b>	5 zile*  7 zile  14 zile	
Microorganisme atipice <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamidia trachomatis</i>	<b>Clindamicină</b> po/iv <b>Azitromicină</b> po 10 mg/kg	10 zile 5 zile	

<b>REGIM DE DOZE DE TRATAMENT ANTIBIOTIC CU ADMINISTRARE PARENTERALĂ PENTRU NOU- NĂSCUȚI</b>			
Antibiotic	Doză		Observații
<b>Ampicilină</b>	50 mg/kg/doză la 12 ore	vârsta 0-7 zile și G ≤ 2000 g	În meningite, doza totală /24 ore 300 mg/kg/zi divizată la 6 sau 8 ore în funcție de vârstă, greutate
	75 mg/kg/doză la 12 ore	vârsta 8-28 zile și G ≤ 2000 g	
	50mg/kg/doză la 8 ore	vârsta 0-7 zile și G >2000g	
	50mg/kg/doză la 8 ore	vârsta 8-28 zile și G >2000g	
<b>Penicilina G</b>	50.000 UI/kg la 12 ore	vârsta 0-7 zile	sepsis cu streptococ grup B
	50.000 UI/kg la 8 ore	vârsta 8-28 zile	
	100.000 UI/kg/ la 6 ore	vârsta 0-28 zile	meningită cu streptococ grup
<b>Cefotaximă</b>	50 mg/kg/doză la 12 ore	vârsta ≤ 7 zile	
	50 mg/kg/doză la 8 ore	vârsta >7 zile	
<b>Cefepim</b>	50 mg/kg/doză la 12 ore	vârsta 0-28 zile, G > 2000g	
	30 mg/kg/doza la 12 ore	vârsta 0-28 zile, G ≤ 2000 g	
<b>Ceftazidimă</b>	50 mg/kg / doză la 12 ore	vârsta ≤ 7 zile	
	50 mg/kg/doză la 8 ore	vârsta >7 zile	
<b>Gentamicină (2)</b>	5 mg/kg/doza la 36 ore	vârsta 0-10 zile, VG 30-34 sapt	
	5 mg/kg/doza la 24 ore	vârsta >10 zile, VG 30-34 sapt	
	4 mg/kg/doză la 24 ore	vârsta < 7 zile, VG ≥35 săpt.	
	5 mg/kg/doza la 24 ore	vârsta >7 zile, VG ≥35 săpt.	
<b>Meropenem (2)</b>	20 mg/kg/doză la 12 ore	sepsis VG <32 săptămâni	
	30 mg/ kg /doză la 8 ore	sepsis VG >32 săptămâni	
	40 mg/kg/doză la 8 ore	meningită	
<b>Clindamicină</b>	5 mg/kg/doză la 8 ore	vârsta 0-7 zile și G ≤ 2000 g	
	5 mg/kg/doză la 8 ore	vârsta 8-28 zile și G ≤ 2000 g	

	7 mg/kg la 8 ore (2) 9 mg/kg la 8 ore	vârsta 0-7 zile și G >2000g vârsta 8-28 zile și G >2000g	
<b>Vancomicină</b>	15 mg/kg/doză la 24 ore 10 mg/kg/doză la 12 ore 15 mg/kg/doză la 12 ore 15 mg/kg/doză la 24 ore 15 mg/kg/doză la 12 ore 10 mg/kg/doză la 8 ore	≤7 zile și <1200 g ≤7 zile și >1200g ≤7 zile și 1200- 2000g >7 zile și <1200g >7zile si 1200-2000g > 7 zile și >2000g	
<b>Linezolid</b>	10 mg/kg/doză la 8 ore		
Teicoplanina	16mg/kg doză de încărcare apoi 8mg/kg/doză la 24 ore – doză de întreținere.		Doza de întreținere se va iniția la 24 ore de la doza de încărcare
Metronidazol	15mg/kg doza de încărcare, urmată la 24h de doza de întreținere 7.5mg/kg/doză zilnică  15mg/kg doză de încărcare, urmată la 12 h de doza de întreținere 7.5mg/kg/doză la 12 ore  15mg/kg doză de încărcare , urmată la 8h de doza de întreținere de 7.5mg/kg/doză la 8h	Sub 26 săptămâni VG  26-34 săptămâni VG  Peste 34 săptămâni VG	În suspiciunea de enterocolită ulceronecrotică <b>PLUS</b> Cefotaximă 50mg/kg la 12 ore (nou-născut <6 zile) 50mg/kg la 8 ore (nou-născut de 7-20 de zile) 50mg/kg la 6 ore (nou-născut de 21-28 de zile) <b>PLUS</b> Gentamicină 5mg/kg la 36 de ore
(adaptat după: Cloherty and Stark's manual of neonatal care, ed 8, 2016 si Bradley, John S. Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics,2019) (1,2,3,11)			

<b>INFECȚII DE TRACT URINAR</b>			
<b>Afecțiuni</b>	<b>Antibiotic</b>	<b>Durață</b>	<b>Observații</b>
Terapie empirică	<b>Ampicilină + Gentamicină</b>  <b>Ampicilină + Cefotaximă/Cefepimă</b>	7-10 zile	Pentru refluxul vezicoureteral primar se recomandă profilaxie antibiotică continuă în caz de istoric de ITU febrilă (7).
Terapia orală este acceptabilă în cazul nou-născutului asimptomatic, uroculturi sterile			
<i>E. coli,</i> <i>Enterobacter,</i> <i>Serratia spp,</i> <i>Klebsiella</i>	<b>Ampicilină iv</b>  <b>Cefotaximă/Cefepimă sau Gentamicină</b>		Pentru bacteriile sensibile  În absența abceselor perirenale
	<b>Ampicilină+/- Gentamicină</b>		Până la sterilizarea uroculturilor

	<b>Vancomicină+ Gentamicină</b>		Rezistență la Ampicilină
<i>Enterococcus spp</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<b>Ceftazidimă im/iv sau Tobramicină im/iv</b> <b>Meropenem /Cefepimă</b>	7-10 zile	În absența abceselor renale

Adaptat după (2,3,7)

### **Bibliografie**

1. Cloherty, John P., Eric C. Eichenwald, and Ann R. Stark, eds. Manual of neonatal care. Lippincott Williams & Wilkins, ed 2008
2. Cloherty, John P., Eric C. Eichenwald, Anne R. Hansen, Camilia R. Martin and Ann R. Stark, eds. Manual of neonatal care. Lippincott Williams & Wilkins, ed. 2021
3. Bradley, John S. Nelson's pediatric antimicrobial therapy. American Academy of Pediatrics, 2019
4. Török, Estée, Ed Moran, and Fiona Cooke. Oxford handbook of infectious diseases and microbiology. Oxford University Press, 2016
5. Sharland, Mike, et al., eds. "Manual of childhood infections: the blue book." (2016)
6. Engorn, Branden, and Jamie Flerlage. The Harriet lane handbook E-book. Elsevier Health Sciences, 2020
7. Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs, Tricia Lacy Gomella, Fabien G. Eyal, Fayez Bany-Mohammed,
8. Hideshy Miyakita et. all. Guidelines for the medical management of pediatric vesicoureteral reflux, 1st of April, 2020, "International Journal of Urology, Vol. 27, Issue 6, p. 480-490"
9. NICE Guideline, Neonatale infection antibiotics for prevention and treatment, 28 apr. 2021
10. MCN for Neonatology West of Scotland Neonatal Guideline. Antibiotic Guidelines for the Neonatal Unit, March 2023
11. NHS Clinical Guideline. Antibiotics on the Neonatal Unit. Trust Antimicrobial StewardshipGroup/Neonatal Guide Group, August 2021