

Stamatina M., Zonda G. I., Păduraru L., Avasiloaiei A. L.
ANTIBIOREZISTENȚA ÎN SECȚIILE DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași, Departamentul Medicină Mamei și a Copilului

SUMMARY

ANTIBIORESISTANCE IN NEONATAL INTENSIVE CARE UNITS

As the ability to support the survival of premature neonates, especially VLBW infants progressed, the spectrum of microorganisms with the potential to cause infection expanded to include opportunistic infecting organisms such as the coagulase-negative staphylococci (CONS). CONS are now the most prevalent infecting organism in the neonatal period, with the highest rate of late-onset infection in neonatal intensive care units. Joining these organisms are E. coli and multidrug-resistant Gram-negative organisms including Pseudomonas, Klebsiella and the fungi. Medical procedures and extensive use of broadspectrum antibiotics have contributed to the selection of antimicrobial-resistant pathogens. Judicious use of antibiotics is increasingly being promoted as a means to limit antimicrobial resistance, to improve quality of care and to prevent infectious complications.

REZUMAT

Pe măsură ce s-au dezvoltat posibilitățile de îngrijire a nou-născuților prematuri și în special a celor cu greutate sub 1500 g la naștere, spectrul microorganismelor cu potențial de a determina infecții neonatale s-a extins, incluzând organisme infectante oportuniste, precum stafilococii coagulazo-negativi (CONS). CONS reprezintă astăzi cel mai prevalent organism infecțios în perioada neonatală, cu cea mai mare rată de infecții cu debut tardiv în unitățile de terapie intensivă neonatală. Alături de acesta se numără E. coli și organisme Gram-negative multirezistente incluzând Pseudomonas, Klebsiella și fungi. Practicile medicale curente și utilizarea extensivă a antibioticelor cu spectru larg au contribuit la selectarea de tulpini multirezistente. Utilizarea restrânsă a antibioticelor este tot mai mult promovată ca o metodă de limitare a antibioerezistenței multiple, de îmbunătățire a calității îngrijirilor și de evitare a complicațiilor infecțioase.

Pe măsură ce s-au dezvoltat posibilitățile de îngrijire a nou-născuților prematuri și în special a celor cu greutate sub 1500 g la naștere, spectrul microorganismelor cu potențial de a determina infecții neonatale s-a extins, incluzând organisme infectante oportuniste precum stafilococii coagulazo-negativi (CONS). CONS reprezintă astăzi cel mai prevalent organism infecțios în perioada neonatală, cu cea mai mare rată de infecții cu debut tardiv în unitățile de terapie intensivă neonatală. Alături de acesta se numără *E. coli* și organisme Gram-negative multirezistente incluzând *Pseudomonas*, *Klebsiella* și fungi. Imaturitatea imunologică a nou-născutului și utilizarea dispozitivelor invazive fac nou-născuții admiși în TINN susceptibili la infecții nosocomiale. Întrucât infecția în perioada neonatală reprezintă o cauză importantă de morbiditate și mortalitate, inițierea antibioterapiei empirice în cazul suspiciunii de infecție poate fi salvatoare. Pe de altă parte, utilizarea prelungită și nejustificată a anti-

bioticelor cu spectru larg selectează bacterii rezistente și crește riscul infecțiilor fungice severe (Stronati și colab., 2007).

Antibioticele reprezintă în prezent cele mai utilizate medicamente în TINN. În țările dezvoltate aproximativ 1% din nou-născuți primesc cel puțin un ciclu de antibioterapie. Studiile epidemiologice arată că utilizarea empirică și prelungită a antibioticelor este în prezent o practică des întâlnită în secțiile de TINN. Agenții folosiți cel mai frecvent sunt gentamicina, ampicilina, vancomicina, cefotaximul și tobramicina, iar în ceea ce privește asocierile terapeutice, cele mai frecvente sunt ampicilină plus gentamicină, urmată de vancomicină plus gentamicină și ampicilină plus cefotaxim. Utilizarea excesivă a antibioticelor este întâlnită mai cu seamă în rândul prematurilor (Stronati și colab., 2007). Colonizarea cu microorganisme rezistente are implicații pentru nou-născutul colonizat, care poate dezvolta infecții,

dar pe de altă parte poate servi drept rezervor de microorganisme rezistente și pentru ceilalți nou-născuți din secție (Mammaia și colab., 2007).

În TINN CONS reprezintă cel mai frecvent patogen implicat în infecțiile cu debut tardiv. Majoritatea stafilococilor coagulazo-negativi (CONS) dobândiți în spital sunt rezistenți la oxacilină, gentamicină, rifampicină, eritromicină și clindamicină, astfel că opțiunile de tratament sinergic pentru acest patogen sunt limitate (Patel & Saiman, 2010). Rezistența CONS la penicilină, peniciline de semisinteză și gentamicină a devenit o problemă, astfel că infecția cu CONS metilino-rezistent necesită utilizarea antibioticelor din grupa glicopeptidelor. Pe de altă parte, utilizarea excesivă a vancomicinei este un factor de risc important pentru apariția tulpinilor rezistente (*Enterococcus* și *S. aureus*), astfel că CDC (Center for Disease Control and Prevention - Centrul pentru controlul și prevenția bolilor) recomandă evitarea administrării empirice și restricționarea utilizării sale la pacienții cu infecții dovedite cauzate de microorganisme rezistente la peniciline.

S. aureus metilino-rezistent (MRSA) este un patogen de importanță critică în secțiile de TINN, fiind asociat cu infecții endemice și epidemice. În plus, epidemiologia MRSA s-a modificat, acesta devenind de la un patogen exclusiv dobândit în spital, un patogen cu distribuție largă în comunitate, capabil de a cauza infecții la indivizi imunocompetenți. În mod similar, clonele de MRSA dominante în secțiile de TINN sunt în schimbare, de la clone asociate cu mediul de spital, la clone dobândite în comunitate (Carey și colab., 2010). Sursele de MRSA sunt reprezentate de nou-născuții colonizați din secțiile de TINN, membrii personalului medical, suprafețele și materialele contaminate și membrii familiei, incluzând transmiterea verticală consecutivă colonizării ano-vaginale materne în cursul sarcinii (Chen și colab., 2006). Deși tulpinile de MRSA dobândite în spital sunt frecvent multidrog-rezistente în alte populații de pacienți, tulpinile din TINN tind să fie mai susceptibile, însă această susceptibilitate variază în funcție de contextul epidemiologic local (Patel & Saiman, 2010). Până în prezent nu au fost descrise tulpini de CONS sau *S. aureus* rezistente la vancomicină sau cu sensibilitate intermediară la aceasta, în populațiile din TINN (Singh și colab., 2005).

Tipic, infecțiile cu MRSA în secțiile de TINN se manifestă ca și infecții tegumentare, conjunctivite și infecții de cateter venos/arterial, dar pot apărea și alte infecții cu caracter invaziv. Tulpinile de MRSA comunitare au devenit o cauză semnificativă de infecție în unitățile de TINN. Ca și tulpinile MRSA de spital, acestea determină tipic infecții tegumentare și ale țesuturilor moi, dar pot cauza și bacteriemie, pneumonie sau meningită (Healy și colab., 2004). Infecțiile cu MRSA comunitar au determinat pusee epidemice

în secții de nou-născuți normali, incluzând infecții tegumentare la nou-născuți la termen sănătoși și mastită și infecții post-partum la mame (Fortunov și colab., 2006).

Enterococii sunt patogeni mai puțin frecvenți decât stafilococii în secțiile de terapie intensivă neonatală, însă recent au fost descrise tulpini rezistente la ampicilină și chiar la vancomicină. Manifestări ale infecției cu specii de enterococ rezistent la vancomicină (ERV) includ bacteriemia, meningita și endocardita (Patel & Saiman, 2010).

Creșterea antibioretistenței bacililor gram-negativi (BGN) este un motiv particular de îngrijorare, deoarece multe instituții au raportat o proporție crescută a infecțiilor de cateter cauzate de aceștia BGN devin tot mai rezistenți la antibiotice, putând fi uneori pan-rezistenți (rezistenți la toate antibioticele convenționale). Datele provenite din bilanțurile epidemiologice efectuate în spitale arată rate alarmante ale rezistenței la ampicilină și gentamicină printre patogenii frecvent implicați în sepsisul neonatal. Astfel, s-a raportat o rezistență la gentamicină în proporție de 71% pentru *Klebsiella* și de 50% pentru *E. coli*, ceea ce sugerează că asocierea ampicilină plus gentamicină recomandată de OMS pentru tratamentul sepsisului neonatal nu mai este eficientă în majoritatea cazurilor (Thaver și colab., 2009).

De asemenea, este îngrijorătoare apariția unor patogeni producători de β -lactamaze cu spectru extins (BLSE), care a dus la rezistența la cefalosporine de generația a III-a, inclusiv cefotaxim, ceftriaxonă și ceftazidim, precum și la aztreonam (Patel & Saiman, 2010). *Klebsiella pneumoniae* și *E. coli* sunt cele mai predispușe de a dezvolta tulpini producătoare de BLSE, dar aceste enzime au fost notate de asemenea și la alte specii. Rezistența crescută la cefalosporine de generația a III-a a speciilor de *Klebsiella* și *E. coli* este dobândită prin producție de BLSE mediată de plasmide. Întrucât aceste plasmide transferabile mai prezintă și alte gene care conferă rezistență, aceste tulpini sunt frecvent rezistente și la alți agenți antimicrobieni, precum aminoglicozidele (Alipourfard & Nili, 2010). Utilizarea excesivă a antibioticelor, în special a cefalosporinelor de generația a III-a reprezintă un factor de risc major în selectarea tulpinilor BLSE. Și mai amenințătoare sunt carbapenemazele produse de *K. pneumoniae* (CKP), deși încă neprevalente în populația pediatrică, ce hidrolizează agenții carbapenemici, precum meropenem și imipenem, care reprezintă tratamentul de elecție în cazul patogenilor producători de BLSE.

Unii BGN au devenit rezistenți la toate antibioticele de primă linie, fiind susceptibili doar la polimixină B și/sau tigeciclină, un derivat de tetraciclină. Rezistența la quinolone și tetraciline este rară la patogenii izolați de la pacienții din unitățile de TINN, probabil pentru că acești agenți sunt rareori utilizați la această populație (Patel & Saiman, 2010).

Rezistența la antibiotice a bacteriilor este caracterizată prin trei mecanisme majore:

- ☞ Achiziția unei enzime care alterează structura unui antibiotic, astfel făcând agentul incapabil de a se lega de situsul țintă de acțiune.

- ☞ Mutațiile apărute la nivelul situsului țintă al bacteriei, care împiedică legarea antibioticului (ex.: mutații ale proteinei de legare a penicilinei, ADN giraza, sau a proteinelor implicate în biosinteza ergosterolului).

- ☞ Modificările influxului pe calea pompelor de eflux multidrog, care îndepărtează antibioticul de pe microorganism, sau modificări ale porinelor, care împiedică intrarea antibioticului în celulele bacteriene.

Microorganismele suferă mereu mutații, unele silențioase, unele letale, iar unele conferind un avantaj selectiv. Bacteriile sunt de asemenea averse de a achiziționa ADN de la alte bacterii, care poate fi localizat pe plasmide ce poartă frecvent gene pentru rezistență multiplă. Astfel, mutațiile care determină rezistență la antibiotic sunt extrem de dorite din punctul de vedere al bacteriilor (Patel & Saiman, 2010).

Utilizarea restrânsă a antibioticelor este tot mai mult promovată ca o metodă de prevenire a antibiotic-resistenței multiple și de îmbunătățire a calității îngrijirilor. Centrul pentru Controlul și Prevenția Bolilor din SUA (CDC) a inițiat în 2010 un program menit să combată amenințarea rezistenței la antibiotice în unitățile de TI (Arjun Srinivasan, Atlanta, comunicat personal, martie 2010). Această campanie are 4 concepte majore:

- ☞ management antibiotic la timpul potrivit,
- ☞ selecția, administrarea și restrângerea adecvată a antibioticelor,
- ☞ accesul la expertiză în utilizarea antibioticelor
- ☞ îmbunătățirea monitorizării datelor și a transparenței.

Studierea biomarkerilor a demonstrat că aceste principii sunt relevante: interleukina-8 și CRP au fost utilizate cu succes pentru ghidarea inițierii antibioticoterapiei, iar procalcitonina a fost utilizată pentru ghidarea duratei tratamentului (Patel & Saiman, 2010).

Achiziția antibiotic-resistenței poate fi consecința presiunii selective datorată fie antibioticelor, fie unui rezorv de patogeni rezistenți. Potențialele rezervoare de patogeni rezistenți au fost descrise atât pentru germeni gram-negativi, cât și pentru MRSA, și includ nou-născuții infectați sau colonizați din TINN, ai căror patogeni sunt transmiși prin intermediul mâinilor personalului medical, membrii ai personalului medical colonizați, transmitere verticală sau postnatală de la mamă, transmitere postnatală de la alți membri ai familiei, mediul spitalicesc contaminat, soluții infuzabile contaminate intrinsec (în cursul producerii) sau extrinsec (în timpul preparării) sau nutriția parenterală (Patel & Saiman, 2010).

Factorii de risc pentru infecții cauzate de MRSA includ greutatea mică la naștere, secreția oculară și colonizarea individuală a nou-născutului cu MRSA, dar și rata globală a colonizării cu MRSA în secția de TINN (Huang și colab., 2006; Sakaki și colab., 2009).

Factorii de risc pentru infecția cu *K. pneumoniae* producătoare de BLSE includ ventilația mecanică, greutate < 1500 g, nutriția parenterală și tratament anterior cu cefalosporine de generația a treia (Huang și colab., 2007).

Utilizarea judicioasă și dezvoltarea de strategii adecvate de intervenție și protocoale pentru reducerea folosirii antibioticelor trebuie să devină obiectivul principal în toate secțiile de TINN. Alegerea celui mai bun regim antibiotic trebuie să fie orientată în funcție de vârsta nou-născutului, de semnele clinice și de farmacocinetica medicamentului, optându-se pentru agentul cu spectrul cel mai restrâns.

Este acceptat faptul că o penicilină sau o penicilină de semisinteză (ampicilină) împreună cu un aminoglicozid acoperă microorganismele implicate în sepsisul precoce (SGB, enterococi, Enterobacteriaceae, *Listeria monocytogenes*), fiind considerat regimul empiric cel mai bun (Cotten, 2015).

Pentru tratamentul sepsisului neonatal tardiv sus-picionat (cauzat în principal de CONS, Enterobacteriaceae, *Pseudomonas* și fungi) majoritatea autorilor sunt de acord că cel mai bun regim empiric este o penicilină antistafilococică (oxacilină, flucloxacilină, cloxacilină) asociată cu un aminoglicozid, vancomicina fiind restricționată doar la cazurile demonstrate microbiologic a fi determinate de CONS sau MRSA (Sivanandan et al, 2011).

Nu este recomandată inițierea terapiei empirice cu un antibiotic cu spectru larg precum o cefalosporină de generația a III-a sau un carbapenem, acestea fiind restricționate doar la cazuri particulare. Cefalosporinele de generația a III-a sunt eficiente împotriva majorității patogenilor gram-negativi, concentrațiile terapeutice în LCR sunt atinse rapid și sunt de 50-100 de ori mai mari decât concentrația minimă inhibitorie (CMI) (aminoglicozidele ating concentrații în LCR doar 2,5xCMI). Pentru tratamentul meningitei neonatale, înainte de a avea rezultatul culturilor, o combinație de 3 antibiotice (ampicilină/aminoglicozid/cefalosporină de generația a III-a) poate fi o opțiune.

Carbapenemele (imipenem, meropenem și ertapenem) nu trebuie folosite empiric, administrarea lor recomandându-se a fi limitată la infecțiile severe dovedite microbiologic a fi cauzate de organisme rezistente la alte antibiotice. Linezolid, o oxazolidindionă, la fel de eficient ca și vancomicina împotriva organismelor rezistente la β -lactamine, pare a fi bine tolerată de nou-născuți, utilizarea sa în TINN fiind în curs de investigare în studii clinice.

Utilizarea profilactică a vancomicinei în doze mici pentru prevenția infecțiilor nosocomiale de cateter

venos central s-a demonstrat că reduce incidența sepsisului nosocomial, dar întrucât puține beneficii clinice au fost demonstrate pentru nou-născuții VLBW și având în vedere că există date insuficiente care să stabilească riscul dezvoltării organismelor rezistente, autorii nu recomandă în prezent profilaxia de rutină cu vancomicină. O abordare alternativă a profilaxiei infecțiilor nosocomiale de CVC este „flush-ul antibiotic” sau „blocajul antibiotic”, care presupune blocarea CVC de 2-3 ori pe zi timp de 20 sau 60 de minute cu ser fiziologic sau ser heparinat care conține vancomicină. În ciuda dovezilor inițiale privind eficiența acestei tehnici în reducerea infecțiilor de cateter venos central, există câteva chestiuni care trebuie clarificate până la validarea acestei metode prin trialuri clinice mari, și anume: 1) timpul ideal de așteptare și concentrațiile optime de medicament, 2) posibile incompatibilități între anumite antibiotice și heparină, 3) posibilitatea ca o parte din antibiotic să ajungă în torentul circulator sau să precipite în lumenul cateterului, 4) riscul apariției bacteriilor rezistente și 5) toxicitatea medicamentelor administrate.

În concluzie, prevenirea apariției tulpinilor multi-rezistente implică implementarea de protocoale adecvate de utilizare a antibioticelor în toate secțiile de TINN și restricționarea administrării antibioticelor cu spectru larg doar la cazurile de strictă necesitate.

Bibliografie:

1. Alipourfard I, Nili NY. Antibigram of Extended Spectrum Beta-lactamase (ESBL) producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from Hospital Samples Bangladesh. *J Med Microbiol* 2010; 04(01): 32-36.
2. Carey A.J., Della-Latta P., Huard R., et al. Changes in the molecular epidemiological characteristics of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31(6):613–9.
3. Chen K.T., Huard R.C., Della-Latta P., et al. Prevalence of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pregnant women. *Obstet Gynecol* 2006; 108(3 Pt 1):482–7.
4. Cotten CM. Antibiotic Stewardship. Reassessment of Guidelines for Management of Neonatal Sepsis. *Clin Perinatol* 2015; 42(1): 195–206.
5. Fortunov R.M., Hulten K.G., Hammerman W.A., et al. Community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and near-term previously healthy neonates. *Pediatrics* 2006; 118(3):874–81.
6. Healy C.M., Hulten K.G., Palazzi D.L., et al. Emergence of new strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a neonatal intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2004; 39(10):1460–6.
7. Huang Y., Zhuang S., Du M. Risk factors of nosocomial infection with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in a neonatal intensive care unit in China. *Infection* 2007; 35(5):339–45.
8. Huang Y.C., Chou Y.H., Su L.H., et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006; 118(2):469–74.
9. Mammina C., Di Carlo P., Cipolla D., et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 2007; 35(4):222–30.
10. Patel S.J., Saiman L. Antibiotic Resistance in Neonatal Intensive Care Unit Pathogens: Mechanisms, Clinical Impact, and Prevention Including Antibiotic Stewardship. *Clin Perinatol* 2010; 37:547–563.
11. Sakaki H., Nishioka M., Kanda K., et al. An investigation of the risk factors for infection with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among patients in a neonatal intensive care unit. *Am J Infect Control* 2009; 37(7):580–6.
12. Singh N., Leger M.M., Campbell J., et al. Control of vancomycin-resistant enterococci in the neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26(7):646–9.
13. Sivanandan S, Soraisham AS and Swarnam K. Choice and Duration of Antimicrobial Therapy for Neonatal Sepsis and Meningitis. *International Journal of Pediatrics* 2011; 2011: 1-9; doi:10.1155/2011/712150.
14. Stronati M, Borghesi A, Decembrino L, Bollani L. Antibiotics in Neonatal Intensive Care Units (NICUs). *Journal of Chemotherapy* 2007; 19(2 Suppl): S52-S55.
15. Thaver D, Ali SA, Zaidi AK. Antimicrobial resistance among neonatal pathogens in developing countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28(1 Suppl): S19-21.