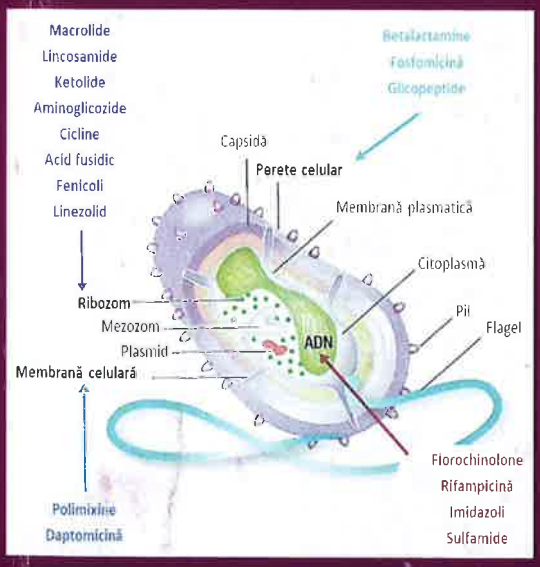
Sub redacția

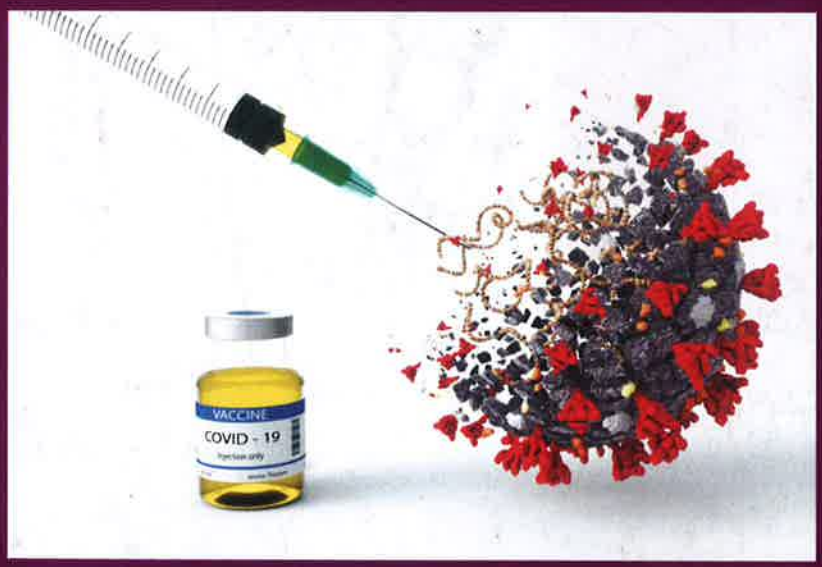
ADRIAN STREINU-CERCEL VICTORIA ARAMĂ PETRE IACOB CALISTRU

BOLI INFECȚIOASE

Curs pentru studenți și medici rezidenți

Volumul 2





Editura Universitară "Carol Davila"
București, 2021

ISBN: 978-606-011-063-7
978-606-011-082-8

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României
Boli infecţioase : curs pentru studenţi şi medici rezidenţi / sub red.: prof. dr. Adrian Streinu-Cercel, prof. dr. Victoria Aramă, prof. dr. Petre Iacob Calistru. - Bucureşti : Editura Universitară "Carol Davila", 2019-2021
2 vol.
ISBN 978-606-011-063-7
Vol. 2. - 2021. - Conţine bibliografie. - ISBN 978-606-011-082-8

I. Streinu-Cercel, Adrian (red.)
II. Aramă, Victoria (red.)
III. Calistru, Petre Iacob (red.)

616.9

Editura Universitară „Carol Davila" Bucureşti a
Universităţii de Medicină şi Farmacie „Carol Davila" Bucureşti
este înscrisă în Nomenclatorul Editurilor de carte medicală
agreate de Colegiul Medicilor din România,
în conformitate cu prevederile Deciziei 12/ 2018.

LISTA DE AUTORI
(în ordine alfabetică)

ARAMĂ Victoria
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

ARAMĂ Ștefan Sorin
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Fiziopatologie și Imunologie

CALISTRU Petre Iacob
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș"

CRĂCIUN Maria Dorina
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Epidemiologie

CRISTEA Cristiana
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș"

FLORESCU Simin-Aysel
Conferențiar Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș"

GAVRILIU Liana-Cătălina
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

HRISTEA Adriana
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

IACOB Simona Alexandra
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

JIPA Raluca Elena
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

LEUȘTEAN (ȘARAN) Anca
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

MIRON Victor Daniel
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Pediatrie II - Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu"

MOROTI-CONSTANTINESCU Valentina Ruxandra
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

MUNTEANU Daniela-Ioana
Fost Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

NICULAE Cristian Mihail
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

OLARIU Mihaela Cristina
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

OPREA Anca Cristiana
Conferențiar Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase II – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr.Victor Babeș"

PIȚIGOI Daniela
Conferențiar Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Epidemiologie

POPESCU Gabriel-Adrian
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

POPESCU Ramona Ștefania
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

PREOȚESCU Liliana Lucia
Șef Lucrări
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

RĂDULESCU Mihaela Andreea
Asistent Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

SĂNDULESCU Oana
Conferențiar Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

STREINU-CERCEL Adrian
Profesor Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

STREINU-CERCEL Anca
Conferențiar Universitar
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila" București
Facultatea de Medicină
Disciplina Boli Infecțioase I – Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof.Dr. Matei Balș"

CUPRINS

Capitolul 1. Antibiotice 1
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Capitolul 2. Terapia antivirală 144
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu, As. Univ. Dr. Anca Leuștean (Șaran)

Capitolul 3. Infecția cu SARS-COV-2 (COVID-19) 176
As. Univ. Dr. Cristian-Mihail Niculae, Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea

Capitolul 4. Terapia antifugică 192
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Dr. Anca Leuștean (Șaran)

Capitolul 5. Terapia antiparazitară 201
Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu

Capitolul 6. Vaccinurile și vaccinarea 210
Conf. Univ. Dr. Daniela Pițigoi, Șef Lucrări Dr. Maria Dorina Crăciun

Capitolul 7. Seruri și imunoglobuline 233
Conf. Univ. Dr. Daniela Pițigoi, Șef Lucrări Dr. Maria Dorina Crăciun

Capitolul 8. Terapii nonetiologice în bolile infecțioase 244
Șef Lucrări Dr. Simona Alexandra IACOB

Capitolul 9. Sepsisul 262
Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu

Capitolul 10. Hepatitele acute virale 282
Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel, Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, Șef Lucrări Dr. Mihaela Cristina Olariu

Capitolul 11. Infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) 332
Conf. Univ. Dr. Anca Cristiana Oprea

Capitolul 12. Boli diareice acute infecțioase 360
Șef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

Capitolul 13. Febra tifoidă 386
Șef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

Capitolul 14. Tetanosul 393
Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu, As. Univ. Dr. Victor Daniel Miron, Prof. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Capitolul 15. Antraxul 408
Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

Capitolul 16. Rabia 419
As. Univ Dr. Victor Daniel Miron, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu,
Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Capitolul 17. Febra butonoasă 431
Șef Lucrări Dr. Cristiana Cristea

Capitolul 18. Leptospiroza 436
Șef Lucrări Dr. Cristiana Cristea

Capitolul 19. Trichineloza 442
Șef Lucrări Dr. Valentina Ruxandra Moroti-Constantinescu

Capitolul 20. Boala Lyme 446
Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Raluca Elena Jipa

Capitolul 21. Bolile infecțioase asociate călătoriilor 459
Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea

Capitolul 22. Infecțiile cutanate și de părți moi 468
As. Univ. Dr. Ramona Ștefania Popescu, Conf. Univ. Dr. Anca Streinu-Cercel,
Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

Capitolul 23. Diagnosticul diferențial al exantemului febril 476
As. Univ. Dr. Ramona Ștefania Popescu, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

Capitolul 24. Diagnosticul diferențial al sindromului mononucleozic 487
As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu

Capitolul 25. Infecțiile fungice invazive 495
Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, Dr. Daniela-Ioana Munteanu

Capitolul 26. Infecțiile asociate asistenței medicale (IAAM) 519
Prof. Univ. Dr. Gabriel-Adrian Popescu, Șef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

Capitolul 27. Infecțiile la pacienții imunodeprimați 526
Conf. Univ. Dr. Anca Streinu-Cercel

Capitolul 28. Infecțiile tractului urinar 537
Șef Lucrări Dr. Liliana Lucia Preoțescu

Capitolul 29. Infecția cu Helicobacter pylori 543
As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu
Prof. Univ. Dr. Ștefan Sorin Aramă

Capitolul 30. Infecțiile intra-abdominale 556
Șef Lucrări Dr. Mihaela Cristina Olariu

CAPITOLUL 1 – ANTIBIOTICOTERAPIA

CUPRINS

1.1. ANTIBIOTICOTERAPIA – PRINCIPII GENERALE
- 1.1.1. Introducere
- 1.1.2. Caracteristicile esențiale ale antibioticelor
- 1.1.3. Reguli de bază în utilizarea antibioticelor

1.2. EFECTE ADVERSE LA ANTIBIOTICE
- 1.2.1. Generalități
- 1.2.2. Mecanisme de apariție
- 1.2.3. Manifestări clinice și biologice
- 1.2.4. Conduita în cazul apariției unei reacții adverse
- 1.2.5. Concluzii

1.3. BETA-LACTAMINELE
- 1.3.1. Caracteristici comune
- 1.3.2. Penicilinele
- 1.3.3. Cefalosporinele
- 1.3.4. Monobactamii
- 1.3.5. Carbapenemele
- 1.3.6. Inhibitorii de beta-lactamaze

1.4. AMINOGLICOZIDELE

1.5. CICLINELE ȘI GLICILCICLINELE

1.6. MACROLIDELE, LINCOSAMIDELE, SINERGISTINELE
- 1.6.1. Macrolidele
- 1.6.2. Lincosamidele
- 1.6.3. Streptograminele (Sinergistinele)

1.7. FENICOLII

1.8. RIFAMICINELE
- 1.8.1. Rifampicina
- 1.8.2. Rifabutina

1.9. FLUOROCHINOLONELE

1.10. POLIPEPTIDELE (POLIXIMINELE)

1.11. ACIDUL FUSIDIC

1.12. FOSFOMICINA

1.13. MUPIROCINA

1.14. GLICOPEPTIDELE ȘI LIPOGLICOPEPTIDELE
- 1.14.1. Glicopeptidele
- 1.14.2. Lipoglicopeptidele

1.15. LIPOPEPTIDELE – DAPTOMICINA

1.16. OXAZOLIDINONELE

1.17. SULFAMIDELE
- 1.17.1. Cotrimoxazol (CTX): Sulfametoxazol + trimetoprim
- 1.17.2. Sulfafurazol + eritromicină
- 1.17.3. Sulfadiazină + pirimetamină
- 1.17.4. Sulfadoxină + pirimetamină

1.18. NITROFURANII

1.19. IMIDAZOLII

1.20. FIDAXOMICINA

1.21. RIFAXIMINA ALFA

1.22. TERAPIA ANTI-TUBERCULOASĂ
- 1.22.1. Antituberculoasele de primă linie
- 1.22.2. Antituberculoase de linia a doua

1.23. ANTIBIOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIE ȘI ÎN MEDICINA INTERVENȚIONALĂ

1.24. ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN SARCINĂ ȘI ÎN TIMPUL ALĂPTĂRII

CAPITOLUL 1. ANTIBIOTICE

Traducere, adaptare și completare în limba română realizată de:

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel

Traducere în limba română din „*E. Pilly-Maladiess Infectiueses et tropicale*", 27e Edition, 2020;
„*Antibiotiques*", pp 25-79; Alinea Plus Ed
Prin amabilitatea și cu acordul *College des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)*
și
al editorului *Alinea Plus**.
Autorii capitolului „*Antibiotiques*" din *Maladiess Infectiueses et tropicale*, 27e Edition, 2020:

L. Piroth, T. Ferry, E. Caumes, F. Valour, A. Conrad, C. Triffault-Fillit, F. Roblot, J.L. Schmit, T. May, B. Marchou, G. Martin-Blondel, P. Tattevin, M. Baldeyrou, P. Chavanet, B. Rammaert, N. Gregoire, B. Hoen, C. Strady, M. Hentzien, J. Beytout, H. Laurichesse, P.M. Roger.

1.1. ANTIBIOTICOTERAPIA – PRINCIPII GENERALE

1.1.1. Introducere

Antibioticele (AB) sunt molecule capabile să inhibe multiplicarea sau să distrugă anumite specii de bacterii. Originea AB poate fi naturală, unele AB fiind sintetizate de diverse specii de fungi sau bacterii, dar actualmente majoritatea AB sunt produse prin sinteză chimică sau semisinteză. Această clasă terapeutică este foarte numeroasă, ea cunoscând o dezvoltare explozivă pe parcursul celei de-a 2 a jumătăți a secolului XX. Actualmente, deși asistăm la o creștere alarmantă a rezistenței bacteriilor la AB, viteza cu care apar noi AB a scăzut considerabil, fapt care creează deseori mari dificultăți terapeutice în managementul infecțiilor produse de bacterii multirezistente la AB.
Prin urmare, utilizarea rațională și judicioasă a antibioticelor a devenit imperios necesară și trebuie cunoscută și aplicată de către toți medicii, indiferent de specailitatea lor. Aceasta se bazează pe cunoașterea antibioticelor utilizate, cunoașterea infecției ce trebuie tratată și a terenului pe care evoluează infecția, precum și pe cunoașterea epidemiologiei locale a rezistenței bacteriilor la antibiotice.

1.1.2. Caracteristicile esențiale ale antibioticelor

Clasificarea AB în familii și subfamilii grupează AB în funcție de structura lor chimică și de mecanismul lor de acțiune. Spectrul antibacterian este foarte diferit de la o familie de AB la alta și se poate modifica în timp în cadrul aceleiași familii, datorită dobândirii rezistenței la AB a unor specii bacteriene.

1. Date microbiologice

- ***Mod de acțiune***

AB interferă cu ciclul replicativ al bacteriilor, motiv pentru care majoritatea AB sunt active asupra bacteriilor aflate în faza de multiplicare.
Moleculele țintă din structura bacteriană și mecanismele intime de acțiune ale AB variază de la o familie la alta (*Fig. 1*), astfel:

**Avec l'aimable autorization du CMIT et de l'editeur Alinea Plus, pour traduction du E.Pilly, 27e Edition 2020*
L. Piroth, T. Ferry, E. Caumes, F. Valour, A. Conrad, C. Triffault, F. Roblot, JL.Schmit, T. May, B. Marchou, G. Martin-Blondel, P. Tattevin, M. Baldeyrou, P. Chavanet, B. Rammaert, N.Gregoire, B. Hoen, C. Strady, M. Hentzien, J. Beytout, H. Laurichesse, PM Roger, M. Baldeyrou.
CMIT. In Pilly 27e Edition: Alinea Plus ed; 2020, pp 25-79.

- Unele AB inhibă sinteza peretelui bacterian: β-lactaminele, glicopeptidele, fosfomicina;
- Alte AB inhibă sinteza ADN-ului bacterian: fluoroquinolone, sulfamidele;
- Alte AB inhibă ARN-ul bacterian: rifampicina;
- Alte AB inhibă sinteza proteinelor bacteriene: aminoglicozide, macrolide, cicline, acid fusidic.

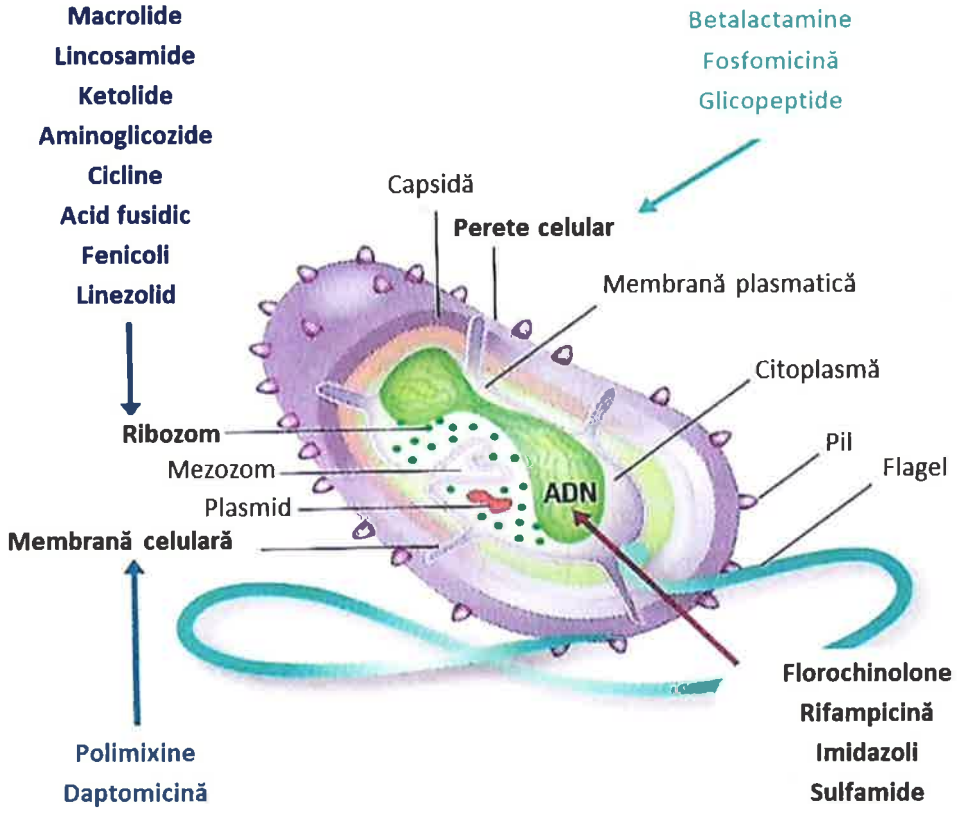


Figura 1. Moleculele bacteriene "țintă" pentru principalele clase de antibiotice

- ***Activitate antibacteriană***

AB se împart în funcţie de acţiunea antibacteriană în AB bactericide (BC) şi bacteriostatice (BS):

AB bactericide:
- AB BC produc leziuni ireversibile, ce se soldează cu moartea bacteriei.
- Indicaţiile AB BC sunt: infecţiile bacteriene severe (meningite, septicemii, endocardite).

AB bacteriostatice:
- AB BS inhibă multiplicarea bacteriei fără a o distruge. Eliminarea bacteriei din organism depinde de mijloacele de apărare ale organismului, motiv pentru care AB BS sunt contraindicate la pacienţii cu imunodepresie.
- AB BS sunt indicate în infecţiile bacteriene uşoare şi medii, fiind contraindicate în infecţiile severe.

Activitatea antibacteriană a AB este măsurată *in vitro* prin:
- ***CMI*** (concentraţia minimă inhibitorie) este concentraţia minimă care inhibă creşterea bacteriană *in vitro.*
- ***CMB*** (concentraţia minimă bactericidă) este concentraţia minima care distruge marea majoritate a bacteriilor, numărul de bacterii supravieţuitoare fiind $\leq 0{,}01\%$ dintr-un inocul bacterian standardizat de 10^6 bacterii /mL.

CMI şi CMB se exprimă în μg/ml sau g/l.

Determinarea sensibilităţii bacteriilor la AB în practica clinică de rutină se realizează prin efectuarea antibiogramei difuzimetrice, care măsoară inhibiţia creşterii bacteriene (fără a fi necesară distrugerea bacteriilor), motiv pentru care se poate spune că antibiograma măsoară bacteriostaza. Antibiograma difuzimetrică clasică este realizată în cutii *Petri* cu mediu de cultură (geloză), în care vor fi amplasate discuri sau bandelete impregnate cu AB (*E-test*). Actualmente se utilizează însă din ce în ce mai mult sistemele automate, care înlocuiesc treptat antibiograma difuzimetrică clasică. Sensibilitatea la AB a bacteriilor cu dezvoltare strict intracelulară nu poate fi testată prin antibiograma clasică.

În funcţie de CMI, pot fi definite 3 categorii de tulpini bacteriene:

- ***Tulpini bacteriene sensibile la un AB***
  Tulpinile bacteriene sunt considerate sensibile la un AB atunci când CMI-ul este mai mic decât concentrația critică inferioară (concentrația serică de antibiotic obținută cu dozele terapeutice uzuale, non-toxice). Utilizarea acestui AB în tratamentul unei infecții cauzate de tulpini bacteriene sensibile este asociată cu o probabilitate mare de succes terapeutic, cu condiția ca această concentrație de AB să fie atinsă și la nivelul țesutului infectat.
- ***Tulpini bacteriene intermediar sensibile la un AB***
  Tulpinile bacteriene sunt considerate intermediar sensibile la un AB atunci când CMI-ul este cuprins între concentrația serică critică inferioară și concentrația obținută în ser după mărirea dozei de AB. Un succes terapeutic cu acest AB ar putea fi posibil în cazul utilizării unei doze mai mari, care va permite obținerea unei concentrații suficiente de AB la locul infecției, dar cu un risc crescut de apariție a efectelor adverse și a rezistenței bacteriene.
- ***Tulpini bacteriene rezistente la un AB***
  Tulpinile bacteriene sunt considerate rezistente la un AB atunci când CMI-ul este mai mare decât concentrațiile serice obținute *in vivo* cu dozele terapeutice. Probabilitatea unui succes terapeutic cu acest AB este nulă sau foarte scăzută.

- ***Spectrul antibacterian***

Spectrul antibacterian al unui AB cuprinde totalitatea bacteriilor asupra cărora AB respectiv este de obicei activ. Definirea spectrului antibacterian al unui AB permite stabilirea indicațiilor sale terapeutice precum și a limitelor sale.
În cadrul spectrului antibacterian al unui AB, speciile bacteriene sunt clasificate în funcție de comportamentul lor probabil față de acest AB, fiind integrate în această clasificare rezistența naturală și rezistența dobândită, aceasta din urmă putând varia în timp și în funcție de zona geografică. Astfel, pentru fiecare AB vom avea:

- **Specii bacteriene de obicei sensibile la un AB** sunt speciile bacteriene sensibile în mod natural la respectivul AB (peste 90% din tulpinile spepciei respective sunt sensibile) și care sunt inhibate de concentrațiile de AB atinse după administrarea acestuia în doza terapeutică uzuală (non-toxică). Prevalența rezistenței dobândite la AB-ul respectiv trebuie să fie mai mică de 10% din tulpinile speciei respective.
- **Specii bacteriene moderat sensibile la un AB** sunt speciile bacteriene care în mod natural sunt intermediar sensibile la respectivul AB, în absența unui mecanism de rezistență. Poate fi necesară o creștere a dozei de AB.
- **Specii bacteriene inconstant sensibile la un AB** - atunci când prevalența rezistenței dobândite este peste 10% din tulpinile speciei bacteriene respective. Când prevalența rezistenței dobândite depășește 50%, semnul "+" trebuie adăugat după numele speciei.
- **Specii bacteriene rezistente la un AB** sunt speciile bacteriene care au rezistență naturală la acel antibiotic.

- ***Activitatea antitoxinică***

Independent de activitatea antibacteriană directă, unele antibiotice ar putea avea o activitate antitoxinică. Aceasta a fost demonstrată *in vitro* pentru unele antibiotice, care au inhibat expresia toxinelor stafilococice: leucocidina *Panton-Valentine* (PVL), *TSST-1* sau *alfa-hemolizina*. S-a observat că expresia acestor toxine este diminuată în prezența unor concentrații sub-inhibitorii de AB care acționează la nivel ribozomal, inhibând sinteza proteinelor bacteriene (cx. clindamicină, liezolid). Penicilinele M produc însă din contră o creștere a expresiei toxinelor stafilococice.

- ***Rezistența bacteriană la antibiotice***

Tipuri de rezistență
Există 2 tipuri de rezistență bacteriană la AB:

- **Rezistența naturală**: anumite specii bacteriene sunt în mod natural rezistente la unele AB:
  - *Listeria monocytogenes* și enterococul sunt rezistente la cefalosporinele de generația a 3-a;
  - Bacteriile anaerobe sunt rezistente la aminoglicozide;
  - BGN (bacilii gram negativi) sunt rezistenți la glicopeptide.
- **Rezistența dobândită**: apare atunci când unele specii bacteriene care în mod natural sunt sensibile la un AB ("*tulpini sălbatice*") au dobândit în timp mecanisme de rezistență la acel AB, cum ar fi:
  - Rezistența *S. pneumoniae* la peniciline și macrolide;
  - Rezistența enterobacteriilor la β-lactamine;
  - Rezistența *S. aureus* la peniciline.

Evoluția și cauzele apariției rezistenței bacteriene la AB

Fenomenul de dobândire a rezistenței la un AB pentru o specie bacteriană este influențat de mai mulți factori:

- Presiunea de selecție exercitată de AB;
- Caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale AB;
- Caracteristicile fiecărui cuplu antibiotic - bacterie (mecanism și frecvența rezistenței);
- Capacitatea anumitor specii bacteriene de a primi și găzdui gene de rezistență provenite de la alte specii bacteriene, fenomen favorizat de cohabitarea mai multor specii bacteriene într-o anumită zonă anatomică (faringe, colon, vagin) sau într-un anumit organism gazdă;
- Posibilitatea de transmitere interumană a tulpinilor bacteriene rezistente la AB, mai ales în grupurile populaționale instituționalizate (creșe, spitale, azile de bătrâni etc).

Selecția unor bacterii rezistente este inevitabilă în timpul utilizării AB și poate avea loc:

- *În interiorul focarului infecțios* - prin selecția *in situ* de bacterii rezistente la AB utilizat și/sau;
- *În afara focarului infecțios* - prin fenomenul de modificare a florei comensale (tub digestiv, orofaringe, piele) de către AB, fenomen ce poate antrena:
  - Emergența bacteriilor rezistente în cadrul florei comensale și/sau;
  - Achiziția (prin transmitere interumană) de bacterii rezistente.

Prin urmare, este important să aplicăm o politică de utilizare judicioasă și rațională a AB. Aceasta presupune că prescrierea AB să fie o decizie terapeutică pe care medicul o ia după parcurgerea unui demers diagnostic și are ca scop vindecarea bolnavilor, cu mențiunea că trebuie avute în vedere câteva aspecte importante:

- Asigurarea unei eficiențe optime a AB (maximizarea eficienței AB);
- Trebuie ales un AB care să difuzeze bine la locul infecției;
- Trebuie să se țină seama de terenul și de co-patologiile pacientului;
- Trebuie ales un AB care să aibe cele mai mici consecințe ecologice negative asupra florei comensale și asupra riscului de selecție a tulpinilor rezistente;
- Trebuie ales un AB cu un cost cât mai acceptabil.

Există o serie de specii bacteriene a căror sensibilitate la AB s-a conservat în timp, rata de rezistență la AB fiind foarte redusă: *Brucella spp*, *Leptospira spp*, *Borrelia spp* și streptococii din grupurile A, C și G.

Din păcate, pentru numeroase specii bacteriene, rata de rezistență la AB a crescut alarmant, cele mai afectate de rezistența la AB fiind:

- Enterobacteriile: *E. coli, Proteus spp, Klebsiella spp, Serratia spp, Enterobacter spp;*
- *Acinetobacter spp, Pseudomonas spp;*
- Gonococii, stafilococii coagulazo-negativi, enterococii;
- Pneumococii, *S. Aureus*.

De aceea, actualmente, izolarea și identificarea speciilor bacteriene mai sus enumerate trebuie completată în mod obligatoriu cu o antibiogramă.

Mecanisme de rezistență

Rezistența bacteriilor la AB este de 2 tipuri:

- *Rezistență cromozomială:*
  - Are importanță practică redusă, reprezentând numai 10% din rezistența dobândită
  - Rezistența cromozomială poate fi:
    - Naturală
    - Dobândită - prin mutații sau prin încorporarea unei noi gene în cromozomul bacterian.
  - Afectează unul sau mai multe antibiotice
  - Nu este transferabilă de la o specie bacteriană la alta
  - Este definitivă și poate fi transmisă vertical la descendenți
  - AB afectate cel mai frecvent de acest tip de rezistență sunt:
    - Rifamicine
    - Fosfomicină
    - Acid fusidic
    - Quinolone

  Aceste antibiotice nu ar trebui utilizate în monoterapie
- *Rezistența extracromozomială (plasmidică):*
  - Are importanță practică mare deoarece este frecvent întâlnită, reprezentând 80-90% din rezistența dobândită.
  - Poate afecta concomitent mai multe familii de AB (β-lactamine, tetracicline, aminoglicozide, fenicoli, sulfamide).

- Este transferabilă de la o bacterie la alta în cadrul aceleiași specii, precum și între bacterii din specii bacteriene diferite, dar care au același habitat (ex. faringe, colon).
- Este deseori indusă de consumul de AB, în mediul intraspitalicesc.

Mecanismele intime de apariție a rezistenței bacteriilor la AB sunt multiple:
- Sinteza unor enzime care inactivează AB (ex. betalactamazele).
- Modificarea moleculei țintă a antibioticului din structura bacteriei sau apariția de molecule țintă noi. Astfel, modificarea PBP (proteina de legare a penicilinei) stă la baza dobândirii rezistenței *S. pneumoniae* la penicilină și a dobândirii rezistenței *S. aureus* la meticilină.
- Scăderea permeabilității membranei bacteriene pentru AB, cu scăderea pătrunderii acestora în interiorul bacteriei. Astfel, *P. aeruginosa* poate dobândi rezistență la unele AB prin modificarea porinelor.
- Amplificarea mecanismului de eflux, care permite ca AB pătruns în celula bacteriană să fie expulzat în afara bacteriei. Acesta este unul din mecanismele prin care *S. pneumoniae* poate dobândi rezistență la macrolide.

2. Caracteristici farmacodinamice

Farmacodinamia are ca obiectiv optimizarea activității antibacteriene a AB. Până nu de mult alegerea AB adecvat se făcea pe baza unor parametrii bacteriologici coroborați cu niște parametri farmacocinetici. Acești parametrii reprezintă niște date relativ fixe, iar ghidarea antibioticoterapiei în funcție de ei avea ca principal obiectiv menținerea nivelurilor serice de AB peste nivelul CMI al bacteriei în cauză și sub pragul toxic al AB respectiv. Această abordare s-a dovedit eficientă și continuă să fie aplicată cu succes în infecțiile mai puțin severe.
Parametrii farmacodinamici sunt calculați prin coroborarea parametrilor bacteriologici cu cei farmacocinetici. Ghidarea antibioticoterapiei în funcție de parametrii farmacodinamici are ca obiectiv nu numai instituirea unei antibioticoterapii active, ci instituirea unei antibioticoterapii cu eficiență terapeutică maximă, care să asigure atât eradicarea bacteriană, cât și prevenirea selectării de tulpini rezistente. Practic, atunci când inițiem o antibioticoterapie principalul obiectiv nu trebuie să fie ameliorarea simptomatologiei clinice, ci eradicarea infecției, fiindcă aceasta din urmă va asigura atât ameliorarea simptomatologiei clinice, cât și prevenția selectării de tulpini rezistente.

- **Bactericidia vs Bacteriostaza**

Un antibiotic bacteriostatic (BS) oprește creșterea bacteriană prin împiedicarea (blocarea) multiplicării bacteriene, fapt ce va permite și facilita distrucția bacteriilor de către sistemul imunitar al gazdei. Pentru un AB BS, valoarea CMB-ului este semnificativ mai mare decât a CMI-ului, motiv pentru care CMB-ul nu poate fi atins cu dozele uzuale non-toxice de AB.
Un antibiotic bactericid (BC) produce leziuni bacteriene ireversibile care antrenează moartea bacteriilor. Pentru un AB BC, valoarea CMB este apropiată de valoarea CMI, astfel încât CMB-ul poate fi atins cu dozele uzuale, non-toxice de AB. Antibioticele bactericide (β-lactamine, aminoglicozide, fluorochinolone) sunt de primă intenție în infecțiile grave și/sau cu inocul bacterian important, precum și pentru infecțiile care survin la persoanele imunodeprimate.

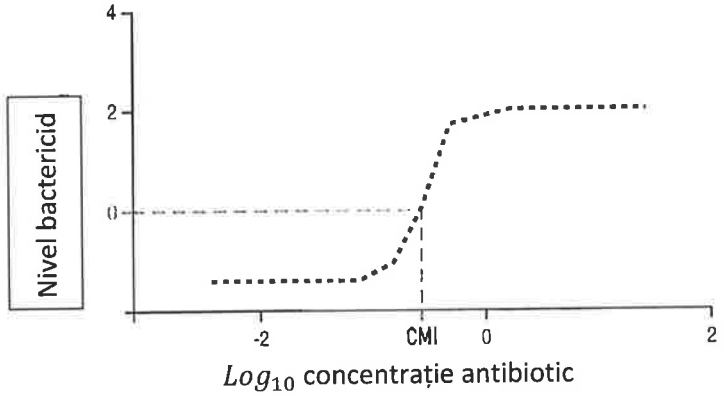
Antibioticele bactericide se pot subclasifica în:
- *AB cu efect bactericid absolut*, care acționează atât în faza de multiplicare, cât și în faza de latență bacteriană (ex. polimixinele);
- *AB cu efect bactericid degenerativ,* care acționează numai în faza de multiplicare bacteriană (ex. penicilinele, cefalosporinele).

- **Eficacitatea AB dependente de concentrație vs AB dependente de timp**

După viteza de bactericidie *in vitro*, AB BC se pot clasifica în:
- AB dependente de timp ("*timp-dependente*");
- AB dependente de concentrație ("*concentrație-dependente*").

Antibioticele "timp dependente" (Fig. 2) se carecterizează prin:
- Au un efect bactericid:
  - Lent
  - Independent de concentrația AB
  - Dependent de timpul de expunere al bacteriei la o concentrație de AB peste CMI.
- Trebuie administrate la intervale scurte de timp sau în perfuzie endovenoasă continua;
- Nu au efect postantibiotic (EPA);
- Exemple de AB dependente de timp:
  - Betalactaminele (peniciline, cefalosporine)
  - Glicopeptidele
  - Fluoroquinolonele pe stafilococ

- Tetraciclinele
- Cloramfenicolul
- Macrolidele.



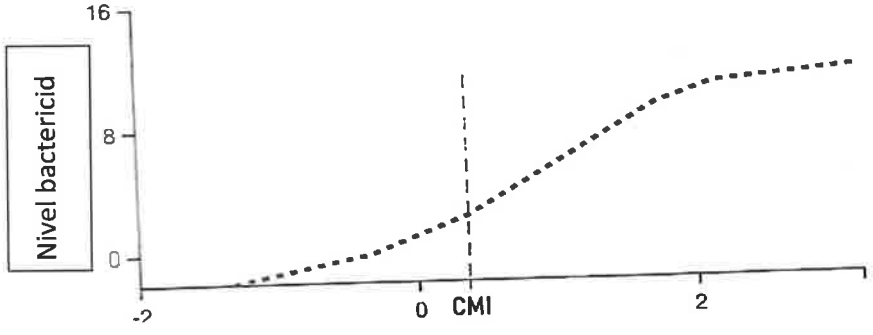
Legendă:
CMI – concentrația minimă inhibitorie

Un nivel bactericid *"Zero"* corespunde efectului bacteriostatic.
Curba concentrație/eficacitate în formă sigmoidală are o pantă intermediară abruptă, corespunzând unui efect-prag, cu absența eficacității dedesubtul pantei și cu efect bactericid deasupra dozei bacteriostatice din apropierea CMI.
O astfel de relație subliniază importanța menținerii concentrației AB peste pragul CMI un timp cât mai îndelungat între 2 administrări pentru AB timp-dependente, în timp ce o creștere a concentrațiilor peste acest prag nu pare utilă.

Figura 2. Antibiotice "timp-dependente"

Antibioticele "concentrație-dependente" (Fig. 3) se caracterizează prin:

- Au efect bactericid
  - Rapid
  - Care crește proporțional cu concentrația AB.
- Trebuie administrate în doze mari și la intervale lungi de timp
- Au efect postantibiotic (EPA)
- Exemple de AB dependente de concentrație:
  - Aminoglicozidele
  - Fluoroquinolonele - asupra bacteriilor gram (-).



Legendă:
CMI – concentrația minimă inhibitorie

Curba concentrație/eficacitate în formă sigmoidală are o pantă lină indicând o bună corelație între concentrația AB și activitatea sa bactericidă. O astfel de relație subliniază importanța creșterii dozelor de AB peste dozele bacteriostatice, concentrațiile înalte de AB având un efect bactericid important. Doza bacteriostatică este adesea inferioară CMI, ceea ce poate fi una dintre explicațiile efectului postantibiotic observat pentru anumite cupluri antibiotic/bacterie.

Figura 3. Antibiotice *"concentrație-dependente"*

- **Efectul post-antibiotic**

Efectul post-antibiotic (EPA sau PAE) constă în persistența efectului de inhibiție a creșterii bacteriene induse de AB și după oprirea contactului dintre AB și bacterie.

Altfel spus, EPA constă în inhibarea creșterii bacteriene și după ce concentrația de AB a scăzut sub nivelul CMI. Efectul EPA se poate explica prin faptul că:

- Pentru recuperarea mecanismelor de sinteză proteică bacteriană blocate de AB este nevoie de timp. Bacteriile sunt mai susceptibile la fagocitoză în acest interval de timp (efect postantibiotic leucocitar - PALE).
- AB rămâne fixat un timp pe ținta bacteriană și după ce concentrația AB scade sub nivelul CMI.

Prezența / absența PAE poate influența alegerea dozelor și a intervalelor dintre administrări:

- AB care posedă PAE se pot administra la intervale mai lungi (ex. aminoglicozidele);
- AB fără PAE trebuie administrate la intervale scurte de timp (ex. beta-lactaminele).

PAE este diferit în funcție de bacteria în cauză, de AB utilizat, de concentrația acestuia și de timpul de expunere al bacteriei la AB. El este în mod obișnuit cuantificat prin intervalul de timp necesar reluării creșterii bacteriene după expunerea la AB.

- **Fereastra de selecție a mutantelor rezistente**

Fereastra de selecție a mutantelor rezistente corespunde unui interval de concentrații serice ale AB, în care există riscul selecționării de mutante rezistente. Dacă limita inferioară a acestui interval este reprezentată în mod obișnuit de CMI, limita superioară poate corespunde unor concentrații mai mari decât CMI, așa cum se întâmplă în cazul fluorochinolonelor. Acest lucru subliniază faptul că o monoterapie cu doze de AB superioare CMI-ului nu protejează întotdeauna împotriva selectării unor mutații de rezistență. Riscul de selectare a tulpinilor rezistente este cu atât mai mare cu cât este mai lung timpul în care concentrațiile plasmatice de AB se află în fereastra de rezistență.

3. Caracteristicile farmacocinetice ale antibioticelor

Farmacocinetica studiază efectele organismului asupra AB, în timp ce farmacodinamia studiază efectul AB asupra bacteriilor.

- **Absorbția**

Biodisponibilitatea AB administrate pe cale orală variază mult de la un AB la altul, de ea depinzând alegerea posologiei AB. Biodisponibilitatea reprezintă fracția din AB-ul administrat per os care soseşte în circulația generală și viteza cu care se petrece acest fenomen. În funcție de biodisponibilitatea după administrarea orală, AB se pot clasifica astfel:

- *AB care nu se absorb din tractul digestiv (neresorbabile) sau care au o biodisponibilitate foarte redusă*: aminoglicozidele, polipeptidele, penicilinele M, glicopeptidele. Pentru a avea un efect sistemic, aceste antibiotice trebuie administrate numai pe cale parenterală.
- *AB care au o biodisponibilitate redusă (sub 40%).*
- *AB care au o biodisponibilitate medie (40-60%).*
- *AB care au o biodisponibilitate bună (60-80%).*
- *AB care au o biodisponibilitate foarte bună (80-100%)*, atingând după administrarea orală niveluri serice și tisulare ridicate, similare cu cele obținute după administrarea parenterală: rifampicina, fluorochinolonele, sulfamidele, linezolidul, metronidazolul, etc.
- *AB* a căror absorbție digestivă este diminuată de:
  - Prezența alimentelor (ex. cefalosporine orale, fosfomicina-trometamol);
  - Administrarea AB concomintent cu medicamente antiacide bazate pe cationi bivalenți (ex. tetracicline, fluorochinolone).

- **Difuzia tisulară și volumul de distribuție**

Difuzia AB în organism (care se poate face preferențial în anumite țesuturi şi organe) se poate estima prin calcularea volumului de distribuție (VD).

VD este volumul total de lichid în care are loc difuzia AB, fiind exprimat în L/Kg. Calcularea VD se bazează pe efectuarea raportului dintre doza de AB administrată intravenos și concentrația plasmatică de AB obținută imediat după administrarea acestuia.

VD poate fi:

- VD scăzut (0,2-0,4 L/Kg) – așa cum se întâmplă pentru AB cu difuzie extracelulară exclusivă (ex. aminoglicozide);
- VD mediu (1L/Kg);
- VD mare (> 1L/Kg) – așa cum se întâmplă pentru AB cu distribuție intracelulară importantă.

VD este influențat de mai mulți factori:

- Gradul de fixare al AB de proteinele plasmatice, care poate fi mare (>70%), mediu (40-75%) sau mic (<40%). În țesuturi va penetra numai fracțiunea liberă a AB, nelegată de proteinele plasmatice. Prin urmare, AB cu afinitate mare pentru proteinele plasmatice vor avea o difuzie tisulară slabă.
- Proprietățile fizico-chimice ale AB:
  - AB liposolubile traversează mai ușor membranele celulare și difuzează mai bine în țesuturi (ex. fluoroquinolone).
  - AB hidrosolubile traversează mai greu membranele celulare și difuzează mai puțin bine în țesuturi (ex. cefalosporinele, aminoglicozidele).
- Debitul perfuziei sanghine în organul / țesutul respectiv.
- Factori care țin de pacient: obezitate, sarcină, prezența de edeme, pacient aflat în ATI.

În funcție de calitatea difuziei tisulare, AB se clasifică astfel:

- *AB cu difuzie tisulară moderată*: β-lactamine, aminoglicozide, glicopeptide;
- *AB cu difuzie tisulară bună*: tetracicline, fluorochinolone, macrolide, fosfomicină, cefalosporine de generația a 3-a (administrate parenteral), acidul fusidic.

Există o serie de țesuturi și organe în care AB pătrund cu dificultate: LCR, creier, os, prostată, ochi, precum și în "vegetațiile" din endocardita infecțioasă.

- **Timpul de înjumătățire (T1/2)**

Timpul de înjumătățire este definit ca timpul în care concentrația plasmatică a AB scade la jumătate, ca urmare a procesului de eliminare a AB-ului.
T1/2 poate fi scurt (< 4 ore), mediu (4-12 ore) sau lung (>12 ore).
T1/2 este în mod obișnuit folosit pentru a determina intervalul dintre două doze de AB, astfel:

- Pentru AB timp-dependente, lipsite de efectul post-antibiotic (β-lactaminele pentru bacteriile Gram negative și glicopeptidele pentru bacteriile Gram pozitive) este important să nu se depășească intervalele impuse de T1/2. Aceste AB pot fi administrate în perfuzie endovenoasă continuă, cu mențiunea că trebuie luate în considerare constrângerile legate de stabilitatea AB ce urmează a fi administrat.
- AB a căror activitate antibacteriană este dependentă de concentrație și care posedă efect post-antibiotic pot fi administrate la intervale mai lungi de timp (ex. aminoglicozidele se pot administra în priză unică zilnică).

- **Eliminare**

Eliminarea AB include fenomenul de metabolizare și de excreție a AB.

AB se elimină din organism pe două căi esențiale: calea urinară și/sau calea biliară. AB care se elimină predominant pe cale renală sunt de obicei hidrofile și metabolizabile (ex. aminoglicozidele, glicopeptidele, majoritatea beta-lactaminelor).

Eliminarea AB se face fie sub formă de metaboliți activi sau inactivi, fie sub formă nemetabolizată.

La pacienții cu insuficiență hepatocelulară trebuie evitate AB cu metabolizare predominant hepatică, deoarece ajustarea dozelor în funcție de severitatea afectării hepatice este dificil de cuantificat.
La pacienții cu insuficiență renală, este imperios necesară calcularea și monitorizarea clearance-ului la creatinină. La această categorie de pacienți putem folosi:

- Antibiotice cu metabolizare hepatică, fără a modifica posologia;
- Antibiotice cu eliminare renală, cu adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinină:
  - Pentru AB dependente de timp se vor reduce dozele;
  - Pentru AB dependente de concentrație se va crește intervalul dintre doze.

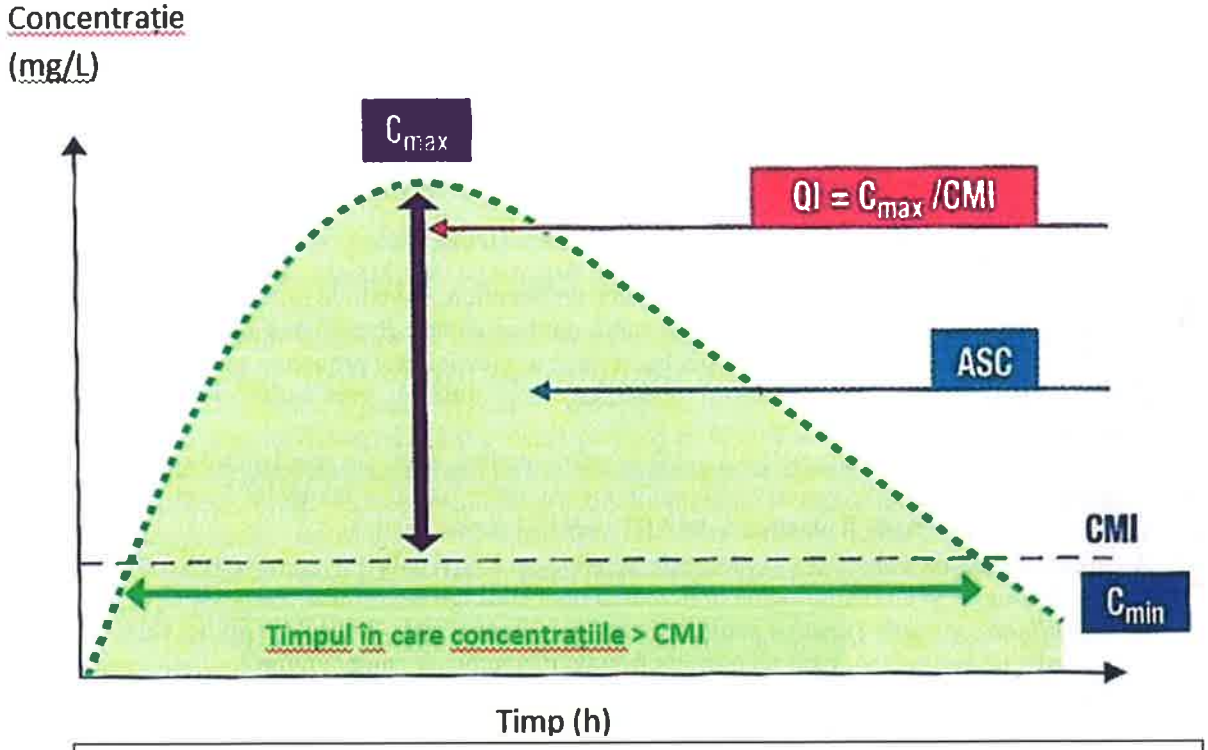
Dozarea serică a nivelului de AB permite stabilirea posologiei adecvate, precum și ajustarea dozelor dacă este necesar. Dozarea nivelului seric de AB se poate efectua astfel:

- Pentru AB administrate discontinuu: se poate determina concentrația serică maximă (imediat după administrarea IV) și concentrația serică reziduală (înaintea următoarei administrări IV).
- Pentru AB administrate în perfuzie continuă se poate determina nivelul rezidual.

4. Parametrii farmacocinetici și farmacodinamici (PK/PD)

Calcularea raportului dintre parametri PK/PD permite definirea unor reguli privind utilizarea optimă a unui anumit AB, pentru o anumită bacterie, aflată într-un anumit loc de infecție, prin studierea eficacității AB în funcție de timp.

Parametrii PK/PD sunt niște parametri predictivi pentru atingerea unei eficacități maxime a unui AB, deoarece ei integrează caracteristicile microbiologice (CMI), farmacocinetice (concentrațiile antibioticelor în funcție de timp) și farmacodinamice (bactericidia în funcție de concentrația AB) (Fig. 4). Acești parametri predictivi pot varia pentru același AB în funcție de bacteriile luate în considerare și de localizarea infecției.



Legendă:

CMI – concentrație minimă inhibitorie; **T** – timp; C_{max} – concentrația serică maximă; C_{min} – concentrația serică minimă

Coeficientul inhibitor = QI = C_{max}/CMI
Aria de sub curba inhibitorie = ASC_{24h}/CMI
Timpul în care concentratiile depășesc CMI = T > CMI

Figura 4. Principalii parametri farmacocinetici/farmacodinamici (PK/PD)

- ***Pentru AB cu activitate antibacteriană "dependentă de timp" asupra unei bacterii date***, parametrul farmacodinamic corelat cu o eficacitate maximă *in vivo a AB-ului* este reprezentat de timpul în care concentrația serică a AB se menține peste nivelul CMI-ului (T> CMI). Astfel:
  - *La un pacient imunocompetent și non-neutropenic*: β-lactaminele au eficacitate maximă în tratamentul otitelor medii acute și a pneumoniilor cu pneumococ atunci când timpul în care concentrația serică a AB se menține peste nivelul CMI este de peste 40% din timpul dintre 2 administrări de AB.
  - *La un pacient imunodeprimat* se recomandă menținerea concentrației serice a AB peste nivelul CMI pentru întreaga durată de timp dintre 2 administrări de AB (100% din timpul dintre 2 administrări). De aceea, la această categorie de pacienți ar trebui alese AB cu T1/2 lung sau AB care să fie administrate la intervale scurte de timp sau în perfuzie endovenoasă continuă.
- ***Pentru AB cu activitate antibacteriană "dependentă de concentrație" asupra unei bacterii date,*** parametrii farmacodinamici corelați cu o eficacitate maximă *in vivo* a AB-ului sunt:
  - *Coeficientul inhibitor (QI)* - care reprezintă raportul dintre concentrația serică maximă și CMI (QI = C_{max} / CMI). Pentru o eficacitate antibacteriană maximă *in vivo*, care să asigure eradicarea bacteriană se recomandă ca QI să fie peste 10.
  - *Aria de sub curba inhibitorie (ASC)* - care reprezintă raportul dintre aria de sub curba concentrației serice a AB în 24 h și CMI (ASC = ASC_{24h}/CMI).
    Fluorochinolonele au eficacitate maximă *in vivo* :

- În tratamentul infecțiilor cu bacterii Gram (+) sensibile la fluoroquinolone, atunci când raportul ASC_{24h}/CMI este > 40.
- În tratamentul infecțiilor cu bacterii Gram (-) sensibile, atunci când raportul ASC_{24h} / CMI este > 125, iar QI este > 10.

Parametrii PK/PD permit optimizarea eficienței tratamentului antibacterian *in vivo*, altfel spus ne ajută să instituim o antibioticoterapie nu numai activă, ci una cu eficiență terapeutică maximă *in vivo*:

- Atât din punct de vedere clinic - care să conducă la vindecarea clinică a pacientului;
- Cât și din punct de vedere bacteriologic – care să conducă la eradicarea bacteriană la locul infecției, fapt ce va asigura și o prevenție a selectării de tulpini bacteriene rezistente.

1.1.3. Reguli de bază în utilizarea antibioticelor

1. Când este necesar să prescriem un antibiotic?

Antibioterapia (ABT) este justificată atunci când aduce un beneficiu dovedit la nivel individual sau la nivel colectiv, prin reducerea morbidității, mortalității sau a contagiozității. Prescrierea unui AB trebuie să fie însă limitată numai la situațiile în care etiologia bacteriană a infecției este probabilă sau chiar documentată bacteriologic și pentru situațiile când restul măsurilor terapeutice nu sunt suficiente. AB nu trebuie recomandate în infecțiile virale.

Respectarea regulilor de utilizare judicioasă a AB de către medicii din toate specialitățile ar putea permite limitarea apariției de bacterii rezistente, nu numai în focarul infecțios, ci și la nivelul florei comensale.

Antibioticoterapia (ABT) poate fi clasificată în ABT curativă și profilactică:

- **Antibioticoterapia curativă** este cea care se adresează unei infecții pentru care există argumente clinice, biologice și epidemiologice în favoarea unei etiologii bacteriene. Ea poate fi:
  - ***Antibioticoterapie curativă probabilistică (prezumtivă sau empirică)*** - atunci când ea vizează o infecție bacteriană, care nu este confirmată din punct de vedere microbiologic, neexistând o bacterie identificată. Aici se încadrează:
    - Infecțiile bacteriene la care este suficient diagnosticul clinic, nefiind necesară confirmarea etiologiei prin examene bacteriologice (ex.erizipelul);
    - Infecțiile cu etiologie probabil bacteriană, care se află în așteptarea rezultatelor examenelor bacteriologice.

    Alegerea antibioticului se va face pe criterii de probabilitate clinică și epidemiologică, care țin seama de mai mulți factori:
    - Tabloul clinic, biologic și imagistic - care pot fi sugestive pentru o anumită etiologie bacteriană (ex. imaginea de "*pneumoatocel*" pe radiografia pulmonară este sugestivă pentru etiologia stafilococică a bronhopneumoniei);
    - Co-patologiile și co-medicațiile pacientului;
    - Epidemiologia rezistenței la AB a bacteriilor în zona /spitalul / secția respectivă.

    După identificarea bacteriei și a sensibilității acesteia la AB, antibioterapia probabilistică trebuie ajustată conform antibiogramei, devenind astfel "ABT țintită".
  - ***Antibioterapia documentată sau „țintită"*** vizează o infecție bacteriană confirmată din punct de vedere microbiologic, la care a fost identificată bacteria și sensibilitatea acesteia la AB.
- **Antibioterapia profilactică** sau **preventivă** are ca scop prevenirea unei anumite infecții bacteriene în niște circumstanțe favorizante bine definite (a se vedea subcapitolul 1.23):
  - Prevenția unei infecții postoperatorii
  - Prevenția endocarditei bacteriene
  - Prevenția infecțiilor invazive meningococice la contacți
  - Prevenția reumatismului articular acut
  - Prevenția infecțiilor bacteriene la splenectomizați.

2. Este necesară efectuarea de prelevări pentru examene bacteriologice?

Prelevările de produse patologice pentru determinări bacteriologice ar trebui efectuate în mod sistematic în infecții, înainte de administrarea primei doze de AB. Este necesar ca în toate cazurile să se preleveze probe de la locul infecției. Se recomandă efectuarea de prelevări din profunzime și evitarea prelevărilor superficiale sau a celor efectuate la distanță de focarul infecțios.

Prelevările pentru determinări bacteriologice sunt indispensabile atunci când:

- Infecția este severă.
- Bacteriile responsabile pot fi variate / multiple și/sau cu sensibilitate inconstantă la antibiotic.
- Se suspicionează o infecție.

Prelevările nu sunt necesare atunci când:

- Diagnosticul clinic este evident și nu necesită confirmare bacteriologică: scarlatină, impetigo, erizipel, cistită acută simplă etc.
- Sensibilitatea la AB a bacteriilor responsabile este dovedită și documentată de studiile epidemiologice efectuate în mod periodic, luând în considerare rezultatele studiilor recente.

3. Ce antibiotic utilizăm?

Alegerea inițială a AB se bazează pe analiza mai multor elemente:

- **Bacteria implicată**

AB ales trebuie să includă în spectrul său de activitate:

- Bacteria / bacteriile identificate - situație în care vorbim despre antibioterapia documentată bacteriologic sau „țintită".
- Bacteria / bacteriile suspectate - situație în care vorbim despre antibioterapia probabilistică sau empirică.

Atunci când nu au fost realizate prelevări pentru examene microbiologice sau atunci când ele se află în lucru, bacteria implicată ar putea fi suspectată și evocată pornind de la diverse argumente: semne clinice sugestive pentru o anume etiologie, poarta de intrare, terenul pacientului, prezența unui contact infectant etc.
În cazul unei infecții severe (sepsis, meningită), antibioticoterapia probabilistică trebuie să înceapă imediat după prelevarea probelor pentru diagnosticul bacteriologic. Este necesară cunoașterea sensibilității uzuale la AB în zona geografică respectivă a bacteriilor cele mai frecvent implicate în infecția cu localizarea respectivă.

- **Focarul infecțios**

Este necesară obținerea unei concentrații suficiente de AB la nivelul focarului infecțios, care este condiționată de gradul de penetrare tisulară a AB utilizat în țesutul infectat. De aceea, este indispensabilă cunoașterea proprietăților farmacocinetice ale fiecărui AB, mai ales difuzia tisulară. În tabelul 1, este prezentată schematic difuzia tisulară a principalelor clase de AB sistemice.

- **Pacientul**

Riscul asumat în alegerea inițială a AB trebuie să fie cu atât mai mic, cu cât pacientul este mai fragil, fie din cauza unei imunosupresii, fie din cauza unei patologii subiacente ce se poate decompensa (insuficiență respiratorie cronică, insuficiență cardiacă, insuficiență renală). În infecțiile severe se preferă AB bactericide, cu administrare intravenoasă, pentru a asigura o eficiență antibacteriană maximă.

- **Costul**

Dintre AB eligibile pentru a fi alese în tratamentul unei infecții trebuie prescris AB cel mai ieftin.

Tabelul 1. Difuziunea tisulară a principalelor clase de antibiotice utilizate pe cale sistemică în practica clinică

Antibiotic	Piele	Plămân	Rinichi	Os	Meninge/LCR	Prostată	Ochi
β-lactamine*	++	++	++	-	+/-	-	+/-
Aminoglicozide	-	++	++	-	-	-	-
Cicline	++	++	++	++	-	+	+/-
Macrolide*	++	++	+/-**	++	-	+	+/-
Rifampicină	++	++	++	++	++	?	-
Quinolone	++	++	++	++	++	++	++
Colimicină	-	+	++	-	-	-	-
Acid fusidic	++	++	+/-**	++	-	-	-
Fosfomicină	++	++	++	++	++	+/-	++
Glicopeptide*	++	+	++	+	+/-	+/-	-
Daptomicină	++	-	++	+	+	?	-
Linezolid	++	++	++	++	++	+	-
Cotrimoxazol	++	++	++	+	++	++	+/-
Imidazoli	++	++	++	+	++	+	-

Legendă:

++ difuziune bună sau foarte bună; + difuziune bună; +/- difuziune mediocră sau variabilă; - difuziune nulă sau slabă;
*poate exista o variabilitate semnificativă de difuziune tisulară între moleculele aceleiași familii;
**difuzează bine în rinchi dar se elimină renal sub formă inactivă

Trebuie luate în considerare în special următoarele aspecte:

- Vârsta și situațiile cu risc de toxicitate sau de reacții adverse severe: sarcina, reacții alergice severe în antecedente;
- Bolile renale sau hepatice, ce pot conduce la diminuarea eliminării AB, cu creșterea concentrației serice și creșterea riscului de efecte toxice.
- Situațiile asociate cu creșterea volumului de distribuție al AB: sarcină, ascită, edeme.
- Interacțiunile cu alte medicamente administrate concomitent cu AB.
- Calea de administrare a AB:
  - Nu se recomandă calea orală în caz de vărsături sau malabsorbție;
  - Nu se recomandă injecțiile intramusculare la un pacient aflat sub tratament anticoagulant cu antivitamine K.

- **Impactul ecologic al AB**

Orice antibioticoterapie, chiar și de scurtă durată, va selecta bacteriile rezistente în cadrul florei comensale de la nivel cutanat, orofaringian și mai ales de la nivel digestiv. Acest risc variază în funcție de caracteristicile intrinseci și de spectrul antibacterian al AB. Impactul diferitelor clase de AB asupra florei comensale digestive (microbiotei intestinale) este prezentat sintetic în tabelul 2. Este foarte importantă alegerea unui AB cu un spectru antibacterian cât mai îngust, spectru care să includă însă bacteriile cele mai frecvent implicate în etiologia tipului de infecție pe care dorim să o tratăm. Dintre AB cu spectru comparabil, trebuie să alegem AB cu impactul cel mai mic asupra florei comensale intestinale. Cu alte cuvinte trebuie să evităm alegerea AB cu spectru larg și ultralarg și să încercăm să alegem AB cu spectrul necesar și suficient pentru a acoperi etiologiile posibile și probabile ale infecției pe care dorim să o tratăm. Impactul cel mai mare asupra microbiotei intestinale îl au AB în al căror spectru de activitate sunt incluse multe specii de bacterii gram (-) din clasa *Enterobacteriaceelor.*

Tabelul 2. Impactul principalelor clase de AB asupra florei comensale digestive și asupra riscului de selecție a tulpinilor rezistente, precum și asupra riscului de selecția a *Clostridium difficile*

Antibiotic	Impact pe flora digestivă			Riscul de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente			Risc de selecție Cl. difficile
	Coci Gram +	Entero-bacterii	Anae-robi	Enterococi	Entero-bacterii	Bacteroides	
Penicilină A	↓	↓	=	=	↑	=	↑
Penicilină A + Acid Clavulanic	↓	↓	=	=	↑	=	↑
Ureidopenicilină + Tazobactam	=	↓	↓	=	↑	=	↑
CS G1	=	=	=	=	=	=	↑
CS G2	↑	↓	=	=	↑	=	↑
CS G3 oral	↑	↓	=	=	↑	=	↑↑
CS G3 injectabilă	↑	↓↓	↓	=	↑	=	↑
Carbapeneme	↓	↓↓	↓↓	=	↑	=	↑
Aminoglicozide	=	↓	=	=	↑	=	↑
Cicline	↓	↓	=	=	↑	=	↑
Macrolide	↑	↓	↓	=	↑	=	↑
Clindamicină	↑	↑	↓↓	↑	↑	=	↑↑
Quinolone	↓	↓↓	↓	=	↑↑	↑	↑
Glicopeptide	=	=	↓	↑↑	=	=	=
Linezolid	↓	↑	↓↓	=	=	↑	↑
Cotrimoxazol	=	↓↓	=	=	↑	=	↑
Metronidazol	=	=	=	=	=	=	=

Legendă:

Impact asupra florei digestive: ↑ creștere semnificativă; ↑↑ creștere importantă; ↓ scădere semnificativă; ↓↓ scădere importantă; = impact moderat sau nul.
Risc de selecție a mutantelor rezistente: ↑ creștere semnificativă; ↑↑ creștere importantă; = impact moderat sau nul.
Risc de selecție a tulpinilor de *Clostridium difficile*: ↑ creștere semnificativă; ↑↑ creștere importantă; = impact moderat sau nul.
Pot exista diferențe semnificative între moleculele aceleiași familii de AB.
G1 – generația întâi; G2 – generația a doua; G3 – generația a treia, CS – cefalosporine.

4. Când este necesar să utilizăm o combinație de antibiotice?

Antibioticoterapia cu un singur AB (monoterapie) este suficientă pentru a trata majoritatea infecțiilor curente.

Obiectivele utilizării antibioticoterapiei combinate (asociere de 2 sau mai multe AB) sunt:

- Evitarea selectării bacteriilor rezistente în focarul infecțios
- Obținerea unei activități bactericide crescute (potențarea activității bactericide):
  - Asocierea unei β-lactamine cu un aminoglicozid conduce în mod clasic la obținerea unui efect bactericid sinergic împotriva streptococilor și enterococilor. Acest efect nu există pentru alte combinații de AB.
- Extinderea spectrului antibacterian, care este necesară în tratamentul:
  - Infecțiilor grave (sepsis, meningite) - în care trebuie instituită de urgență o antibioticoterapie cât mai potentă.
  - Infecțiilor nedocumentate microbiologic - care ar putea avea o mare diversitate de agenți cauzali potențiali.
  - Infecțiile plurimicrobiene.

Dezavantajele asocierilor de AB sunt:

- Creșterea presiunii de selecție pentru bacterii rezistente în cadrul florei comensale;
- Creșterea riscului de cumulare a reacțiilor adverse.

Se impune restrângerea utilizării asocierilor de AB numai la anumite indicații bine definite. AB folosite în asocieri trebuie să aibe difuzii tisulare bune la nivelul focarului infecțios, pentru a evita "*asocierile false*". După identificarea bacteriei și aflarea sensibilității ei la AB trebuie reevaluată utilitatea și raportul risc / beneficiu al continuării antibioticoterapiei asociate.

Indicațiile asocierilor de AB sunt:

- *În scopul prevenirii apariției mutațiilor de rezistență.*
  În funcție de bacteria implicată și/sau de AB utilizat se recomandă utilizarea de asocieri de AB pentru:
  - Infecțiile cu *Mycobacterium spp* (*M. tuberculosis, M. avium etc).*
  - Infecțiile cu *Brucella spp.*
  - Infecțiile cu *Pseudomonas spp* - unde trebuie evitată utilizarea β-lactaminelor sau fluorochinolonelor în monoterapie.
  - Infecțiile cu *Staphylococcus aureus* - unde trebuie evitată utilizarea rifampicinei fluorochinolonelor, fosfomicinei sau acidului fusidic în monoterapie.
  - Infecțiile cu *Enterobacter spp, Serratia spp, Citrobacter spp, Providencia spp* – unde ar trebui evitată utilizarea β-lactaminelor în monoterapie.
- *În infecțiile severe și în infecțiile localizate în țesuturi în care difuzia AB este dificilă*:
  - Endocardite
  - Sepsis, șoc septic
  - Infecțiile neuromeningiene postchirurgicale
  - Infecțiile osteoarticulare
  - Infecțiile abdominopelvine nedocumentate etiologic
  - Infecțiile respiratorii grave nedocumentate etiologic
  - Infecții oculare
- În funcție de terenul subiacent al pacientului, se recomandă asocieri de AB pentru:
  - Pacientul aflat în stare critică
  - Pacientul neutropenic
  - Pacienții cu infecții nosocomiale

5. Cum prescriem antibioticoterapia?

- **Posologie și ritm de administrare**

Doza unitară

Doza de AB ar trebui adaptată în funcție de următorii factori:

- Gravitatea infecției
- Natura focarului infecțios
- Greutatea pacientului
- Afecțiunile subiacente

Ritmul administrării este dependent de aceleași elemente ca și doza, la care se adaugă caracteristicile farmacocinetice și farmacodinamice ale AB.

- Pentru AB *"timp-dependente"* - doza unitară este mai puțin importantă, fiind mai importantă repetarea dozelor de AB pe parcursul a 24 de ore;
- Pentru AB *"concentrație-dependente"* - doza unitară este importantă, iar intervalele dintre administrările de AB trebuie să fie mai lungi.

Doza de încărcare

- Pentru unele *AB dependente de concentrație* (aminoglicozidele) și pentru antibioticele cu timp de înjumătățire lung (teicoplanina, azitromicina) este uneori necesară o doză de încărcare în prima zi de tratament pentru a obține rapid o concentrație serică de echilibru.
- *AB dependente de timp* și administrate în perfuzie continuă necesită efectuarea unei doze de încărcare pentru a obține rapid o stare de echilibru, cu concentrații serice superioare CMI-ului (ex. ceftazidima administratată în perfuzie continuă).

Concentrațiile serice

Pentru a evita efectele toxice sau subdozarea, fenomene ce pot conduce la ineficiența antibioticoterapiei sau la selecția de tulpini rezistente, este necesară adaptarea permanentă a dozelor în funcție de: sensibilitatea bacteriei la AB, capacitatea de eliminare a AB, volumul de distribuție al pacientului.

Determinarea concentrațiilor serice de AB sunt deosebit de utile la pacienții cu insuficiență renală sau la pacienții aflați în servicii de terapie intensivă.

- **Calea de administrare**

Calea intravenoasă (IV)

În infecțiile severe se recomandă administrarea AB pe cale intravenoasă, pentru a evita problemele de absorbție digestivă și pentru a permite obținerea rapidă a unor concentrații serice înalte.

Calea intravenoasă este principala cale de administrare pentru AB cu biodisponibilitate digestivă redusă.

Pentru *AB dependente de timp*, administrate în perfuzie endovenoasă (PEV) continuă (ex. beta-lactamine, vancomicină) trebuie să se țină cont de următorii factori:

- Stabilitatea AB (care este în general de 12-24 ore)
- Concentrația serică maximă non-toxică a AB
- Tipul de dispozitiv utilizat pentru administrarea intravenoasă
- Tipul de soluție utilizată ca vehicul hidric pentru PEV continuă:
  - Beta-lactaminele nu se administrează în soluție de glucoză
  - Aminoglicozidele nu se dizolvă în același flacon de perfuzie cu beta-lactaminele.

Calea orală (PO)

Calea orală (per os) este calea de administrare preferată atunci când:

- Infecțiile ușoare și medii produse de bacterii (suspectate sau confirmate) foarte sensibile la AB ales, iar AB are o biodisponibilitate foarte bună după administrarea PO.
- Infecțiile tratate inițial cu AB pe cale IV au evoluție favorabilă și se poate face *switch-ul* de la calea IV la calea PO. Această strategie are avantajul reducerii costurilor.

Administrarea PO a AB este contraindicată la pacienții cu tulburări digestive: vărsături, diaree, malabsorbție. Trebuie studiate și evitate eventualele interferențe medicamentoase negative asupra absorbției digestive între medicamentele co-administrate PO. Este necesară o monitorizare clinică permanentă.

Calea intramusculară (IM)

Administrarea IM nu poate fi utilizată pentru toate AB. Trebuie respectate indicațiile referitoare la calea de administrare din rezumatul caracteristicilor produsului pentru fiecare AB.

Această cale de administrare trebuie evitată la pacienții cu tulburări de hemostază și la cei aflați sub tratament anticoagulant.

Ea poate fi folosită o durată limitată de timp pentru AB cu timp de înjumătățire lung.

Calea subcutanată (SC)

Administrarea SC poate fi utilizată numai pentru anumite AB, dar ea expune pacientul la riscul de sub- sau supradozaj, din cauza unei mari variabilități individuale în ceea ce privește resorbția locală.

Administrare locală a antibioticelor (topică)

Indicațiile de administrare locală a AB sunt foarte limitate: otite externe, conjunctivite, hialite / retinite (injecții intravitreene), infecții ale pielii, vaginite.

6. Este nevoie să apelăm la chirurgie în tratamentul infecțiilor?

Se știe că AB au eficacitate scăzută în tratamentul colecțiilor (abcese, flegmoane etc) din cauza inoculului bacterian ridicat, difuziei scăzute a AB în colecția purulentă și condițiilor fizico-chimice mai puțin favorabile din focarul infecțios. Evacuarea (drenarea) colecțiilor purulente este indispensabilă în scopul eficientizării ABT și scăderii riscului de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente la AB.
În supurațiile localizate, prioritatea o reprezintă evacuarea colecțiilor prin efectuarea unei puncții evacuatorii sau a unui drenaj ghidat imagistic sau chirurgical. Evacuarea colecțiilor trebuie completată cu o antibioterapie eficientă.
Tratamentul rațional și eficient al infecțiilor urinare și biliare favorizate de obstrucția căilor biliare sau urinare presupune înlăturarea obstacolului și o antibioterapie adecvată.

7. Cum supraveghem și evaluăm eficacitatea antibioticoterapiei?

- **Supravegherea eficacității antibioticoterapiei**

Eficacitatea unei antibioticoterapii

Eficacitatea unei ABT poate fi obiectivată în principal prin:

- Ameliorarea clinică rapidă:
  - Dispariția febrei în primele 48-72 de ore de la inițierea ABT
  - Dispariția semnelor clinice asociate infecției.
- Dispariția modificărilor hematologice asociate infecției: remiterea leucocitozei / neutrofiliei;
- Normalizarea markerilor de inflamație: procalcitonina, PCR
- Negativarea culturilor efectuate din probele biologice prelevate de la pacient
- Dispariția anomaliilor observate imagistic.

Toleranța la o antibioterapie

Toleranța la o ABT este evaluată:

- Pe plan clinic: apariția de erupții cutanate sau de tulburări digestive
- Pe plan biologic: monitorizarea funcției renale în special pentru aminoglicozide și vancomicină.

Atunci când antibioticoterapia inițială este eficientă

Atunci când evoluția clinică este favorabilă sub ABT inițiată empiric, după identificarea bacteriei și a sensibilității ei la AB se recomandă *"dezescaladarea"* ABT conform antibiogramei prin:

- Înlocuirea ABT inițiale cu o altă ABT eficientă conform antibiogramei, dar care să aibe un spectru antibacterian cât mai îngust, eventual un cost mai redus și o toleranță cel puțin identică. Strategia "dezescaladării" ar trebui să fie regula ori de câte ori ABT inițială a fost inițiată empiric. "Dezescaladarea" are ca obiective scăderea presiunii de selecție a tulpinilor bacteriene rezistente, precum și reducerea impactului asupra florei comensale.
- Trecerea de la o asociere de AB (biterapie, triterapie) la monoterapie ori de câte ori este posibil.
- Trecerea de la o administrare inițială pe cale IV la o administrare PO trebuie efectuată ori de câte ori este posibil.

- **Ce atitudine adoptăm atunci când febra persistă sau reapare sub tratamentul antibiotic ?**

Eșecul clinic al unei antibioterapii

Eșecul clinic al unei antibioterapii este definit prin:

- Persistența semnelor locale și generale de infecție după 48-72 de ore de la inițierea unei ABT cu doze adecvate.
- Apariția unei noi localizări septice sau extensia locală sau generală a infecției cu aceeași bacterie, în pofida unei ABT considerate inițial adecvate.

Recidiva infecțioasă este definită prin reapariția după oprirea ABT a unui sindrom infecțios produs de aceeași bacterie.
Absența recidivei este singurul criteriu absolut de vindecare a infecției.

Eșecul microbiologic al unei antibioterapii

Eșecul microbiologic al unei ABT poate fi explicat prin:

- Antibioterapia empirică nu a acoperit "ținta" bacteriană:
  - Fie pentru că boala (febra) nu are etiologie infecțioasă
  - Fie pentru că infecția are etiologie virală, parazitară sau fungică
  - Fie pentru că infecția este produsă de o altă bacterie decât cea care a fost inițial suspectată
  - Fie pentru că bacteria implicată este rezistentă la AB utilizat.

- Apariția de mutații de rezistență la AB în timpul tratamentului, din cauza prezenței unor factori de risc precum:
  - Inocul bacterian mare
  - Prezența unui corp străin / material protetic în organism
  - Bacterii cu risc crescut pentru dobândirea rezistenței: stafilococi, *Pseudomonas spp*
  - Utilizarea unor AB la care bacteriile dobândesc rapid rezistență: acidul fusidic, fosfomicina, rifampicina și fluorochinolonele.

Eșecul farmacologic al unei antibioterapii

Eșecul farmacologic al unei ABT poate fi explicat prin:

- Pentru AB administrate oral: nerespectarea posologiei (subdozarea), deficit de absorbție.
- Subdozarea este o cauză frecventă de eșec terapeutic, în mod special în cazul infecțiilor localizate în țesuturi în care AB penetrează cu dificultate (meninge, creier, prostată, ochi, os).
- O interacțiune chimică sau medicamentoasă, cum ar fi:
  - *En vivo*: incompatibilitatea chimică între β-lactamine și aminoglicozide atunci când sunt dizolvate împreună în același flacon cu soluție perfuzabilă; denaturarea β-lactaminelor atunci când sunt dizolvate în soluția de glucoză.
  - *In vivo*: inactivarea fluorochinolonelor de către metale, cum ar fi preparatele de fier sau suplimente nutritive.

Eșecul strategic al unei antibioterapii

Eșecul strategic al unei ABT poate fi explicat prin:

- Prezența unui abces ca localizare septică primară sau secundară atunci când nu se ia în considerare o puncție evacuatorie sau un drenaj chirurgical al abcesului.
- Grefarea infecției pe un material protetic (ex. proteză articulară) implică o ABT prelungită, cu asocieri de antibiotice care pătrund și în biofilm (ex. rifampicina), la care se asociază lavajul chirurgical sau chiar extragerea materialului protetic infectat.

Situații care nu reprezintă un eșec al antibioticoterapiei ci o cauză intercurentă

Persistența sau reapariția febrei sub o ABT poate avea o cauză intercurentă:

- Apariția alergiei la un AB exprimată prin febră (ex. beta-lactamine)
- Apariția unei noi infecții: bacteriemie de cateter
- Apariția unei cauze non-infecțioase de febră: tromboză profundă, deshidratare etc.

- **Durata antibioticoterapiei și criteriile de vindecare**

Durata ABT variază mult în funcție de bacterie, de localizarea infecției, de gravitatea infecției și de teren. Durata tratamentului cu fiecare AB este de multe ori dictată de rezultatele studiilor clinice cu acel AB, rezultate care stau de obicei la baza alegerii căii de administrare și a dozei pentru fiecare patologie infecțioasă și pentru fiecare bacterie în parte.

În ghidurile terapeutice este recomandată o durată medie a ABT, exprimată în număr de zile, dar se menționează între paranteze și durata minimă și maximă de tratament, putând exista uneori diferețe de la simplu la dublu între acestea.

Se recomandă, ca ori de câte ori este posibil să se aleagă cea mai scurtă durată de tratament permisă de recomandările ghidurilor terapeutice, desigur atunci când evoluția este rapid favorabilă. În acest fel se încearcă limitarea apariției rezistenței bacteriilor la AB, obținându-se în același timp ameliorarea clinică a pacientului, minimizarea riscului iatrogen și reducerea costurilor asociate îngrijirii infecțiilor.

În absența unor situații particulare, se consideră că pentru majoritatea infecțiilor nu există motive pentru a prelungi mai mult de 7 zile durata ABT. La sfârșitul celor 7 zile trebuie efectuată o evaluare a pacientului din punct de vedere, clinic, biologic și bacteriologic, iar decizia de prelungire a ABT peste 7 zile ar trebui luată de către un medic senior, cu experiență clinică vastă.

Orice prelungire a ABT atrage riscul selectării de tulpini rezistente. AB trebuie administrat în doze suficiente și eficiente pe toată durata tratamentului și nu trebuie scăzute treptat dozele înainte de oprirea tratamentului. Singurul criteriu de vindecare este reprezentat de absența recidivei la sfârșitul tratamenului.

1.2. EFECTE ADVERSE LA ANTIBIOTICE

1.2.1. Generalități

Farmacovigilența manifestă un interes deosebit pentru modul de utilizare al antibioticelor. Din 1984, declararea efectelor adverse ale medicamentelor este obligatorie, atât pentru personalul medical, cât și pentru industria farmaceutică, dar din păcate există cu siguranță o subraportare. Efectele adverse la AB

trebuie să fie foarte bine cunoscute de către cei care le prescriu, aceştia având datoria de a le raporta în cazul în care ele apar. De asemenea, medicii care prescriu AB trebuie să cunoască şi interacţiunile medicamentoase ale AB cu alte clase de medicamente. AB reprezintă o clasă terapeutică cu efecte adverse numeroase şi variate, care diferă mult de la o familie de antibiotice la alta.

Factori de risc

- **Erori terapeutice**

Erorile terapeutice care pot creşte riscul de efecte adverse (EA) la AB sunt:

- Erori de dozaj (supradozaj) sau de durată a tratamentului (tratamente prelungite)
- Erori în alegerea căii de administrare
- Nerespectarea contraindicaţiilor
- Necunoaşterea interacţiunilor medicamentoase
- Automedicaţia.

- **Susceptibilitatea genetică**

Există o susceptibilitate genetică ce predispune la apariţia anumitor reacţii de hipersensibilitate (*DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), descoperită pentru prima dată la *Abacavir* (antiretroviral din clasa inhibitorilor nucleozidici de reverstranscriptază). Înainte de prescrierea abacavirului trebuie efectuate teste de depistare a purtătorilor alelei HLA-B*5701, medicamentul fiind strict contraindicat pacienţilor care posedă această alelă. DRESS este un sindrom caracterizat prin febră, rash extensiv, eozinofilie, afectări organice (în principal hepatice), care are un risc de mortalitate cuprins între 2-10%.

- **Coinfecţii virale**

Existenţa anumitor infecţii virale (EBV, CMV, HHV6) concomitent cu administrarea unui antibiotic poate favoriza apariţia unui exantem maculopapulos sau chiar a unui DRESS, dar readministrarea medicamentului nu va conduce întotdeauna la reapariţia exantemului (Fig. 5). Exemplul clasic este cel al exantemului care apare după administrarea de amoxicilină în timpul evoluţiei mononucleozei infecţioase (primoinfecţia cu EBV).

Figura 5. Exantem apărut după administrarea de amoxicilină la o pacientă cu mononucleoză infecţioasă

Criterii pentru stabilirea legăturii cauzale între antibiotic şi reacţia adversă

Singura modalitate certă de stabilire a originii medicamentoase a unui efect advers (EA) ar fi realizarea unui test clinic prin care medicamentul respectiv ar fi readministrat cu urmărirea reapariţiei EA, dar această metodă este întotdeauna riscantă şi discutabilă din punct de vedere etic, din cauza riscului unei reacţii adverse severe.

În absenţa unor criterii clinice, biologice sau histologice specifice, implicarea medicamentului în apariţia EA se bazează pe un set de argumente „intrinseci" şi „extrinseci".

Argumentele „extrinseci" se bazează pe cunoaşterea accidentelor identice observate la un anumit medicament, motiv pentru care se numesc şi argumente de „notorietate". Dar, un medicament recent comercializat, chiar dacă se va dovedi că produce efecte adverse redutabile, poate avea la momentul lansării pe piaţă o „notorietate" redusă sau chiar nulă.

Argumentele „intrinseci" se bazează pe criterii semiologice şi cronologice:

- *Criterii semiologice:* analiza caracteristicilor clinice şi paraclinice ale fenomenelor observate permite sau nu asocierea acestora cu efectele secundare cunoscute ale AB şi mai ales permite excluderea altor diagnostice.

- *Criterii cronologice:* studierea relației temporale dintre administrarea, oprirea și eventual reintroducerea AB și apariția primelor semne clinice. Criteriile cronologice variază în funcție de tipul de EA și de tipul de AB.

Aceste criterii cronologice și semiologice permit clasificarea relației de cauzalitate dintre AB utilizat și manifestările clinice observate în 5 categorii distincte:

- Relație de cauzalitate certă
- Relație de cauzalitate probabilă
- Relație de cauzalitate plauzibilă
- Relație de cauzalitate improbabilă
- Relație de cauzalitate exclusă.

Aceasta este o metodă foarte sensibilă, dar puțin specifică. Cu toate acestea, se recomandă medicilor să declare sistematic posibilele EA ale AB atât la departamentele de farmacovigilență ale *Agențiilor Naționale ale Medicamentului*, cât și la departamentele de farmacovigilență ale companiilor farmaceutice producătoare. Numai în acest fel pot fi asigurate instrumentele care permit autorităților de reglementare a medicamentelor să modifice autorizațiile de punere pe piață ale medicamentelor comercializate.

Declararea este însă obligatorie pentru EA severe, categorie unde se încadrează următoarele:

- EA care impun spitalizarea sau prelungirea spitalizării
- EA care produc invaliditate sau incapacitate permanentă
- EA care antrenează un prognostic vital
- EA care determină decesul.

1.2.2. Mecanisme de apariție

Principalele două mecanisme care stau la baza EA post-medicamentoase sunt:

- Mecanismele imunologice sau imunoalergice - mediate de efectorii celulari sau umorali ai sistemului imun.
- Mecanismele toxice sau farmacologice - în cadrul cărora medicamentul își exercită efectul direct asupra țintei.

Mecanisme imunologice sau imunoalergice

Termenul "*hipersensibilitate*" este ambiguu, deoarece cuprinde atât reacțiile mediate de sistemul imun cât și manifestările datorate unui mecanism farmacologic.

Termenul *"imunotoxicitate"* ar fi mai potrivit pentru aceste manifestări. Medicamentul în sine sau unul dintre metaboliții săi este responsabil de apariția sensibilizării (*"rol de haptenă"*). Reacțiile adverse de acest fel implică fie un mecanism dependent de IgE, fie o acțiune directă asupra celulelor efectoare (imunomodulare, producerea de citokine).

În cadrul clasificării lui *Gell și Coombs* se disting:

- *Reacțiile de tip 1* - care cuprind fenomenele anafilactice (imunoalergie adevărată, hipersensibilitate imediată).
- *Reacțiile de tip 2* - care sunt de obicei la originea citopeniilor hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie).
- *Reacțiile de tip 3* - care au la bază mecanismul complexelor imune (fenomenul *Arthus*) și sunt responsabile de vasculite.
- *Reacțiile de tip 4* - care sunt mediate celular și sunt responsabile de hipersensibilitatea întârziată.

Fenomenele de imunotoxicitate trebuie diferențiate de reacțiile *anafilactoide* sau pseudoalergice determinate de eliberarea de histamină, cum ar fi "*sindromul omului roșu*" care poate apărea în timpul administrării intravenoase rapide de vancomicină.

Explorarea hipersensibilității la AB este dificilă, deoarece au valoare diagnostică numai testele serologice pozitive (testul degranulării eozinofilelor, testul transformării limfoblastice etc.) și nici măcar acestea nu pot asigura întotdeauna diagnosticul de certitudine, deoarece ele arată o sensibilizare și nu în mod obligatoriu o „hipersensibilizare", motiv pentru care aceste teste pozitive nu pot stabili cu certitudine dacă manifestările clinice ale pacienților se datorează administrării medicamentului.

Testele cutanate prezintă un interes mai mare decât testele serologice. Fenomenele de hipersensibilitate vizează în principal familia β-lactaminelor şi sulfamidelor, fiind mult mai rar întâlnite la alte clase de antibiotice (ex. aminoglicozide). Cu toate acestea, în practica clinică, trebuie plecat de la premiza că fenomenele de hipersensibilizare pot fi prezente la orice clasă de AB. Este important de reţinut că anumite hipersensibilităţi la AB nu sunt de natură alergică (teste cutanate negative, absenţa reapariţiei simptomelor la reintroducerea AB), acestea constând în special în anumite erupţii cutanate tardive.

Mecanisme farmacologice sau toxice

- **Mecanisme farmacologice**

Mecanismele farmacologice ale EA sunt legate de activitatea antibacteriană a AB, aici încadrându-se:

- Reacţia *Jarisch-Herxheimer* raportată în timpul tratamentului AB al sifilisului sau al febrei tifoide. În febra tifoidă, utilizarea unor doze mari de AB la debutul terapiei va conduce la o distrucţie masivă de bacterii, cu eliberare masivă de endotoxine şi risc de şoc endotoxinic. De aceea, în aceste infecţii se recomandă ca dozele de AB să fie crescute progresiv .
- Afectarea microbiotei intestinale de către AB, cu selecţia şi multiplicarea de *Clostridium difficile*, *Candida spp* şi apariţia diareilor postantibiotice.
- Selecţia şi multiplicarea mutantelor bacteriene rezistente la AB.

- **Modificări enzimatice**

- *Macrolidele şi telitromicina* determină o inhibiţie la nivelul unor enzime ale citocromului P450, fapt care poate avea drept consecinţă scăderea metabolizării altor medicamente administrate concomitent (derivaţi de secară cornută, carbamazepină, antivitamine K, teofilină, antihistaminicele H1), cu creşterea concentraţiei plasmatice a acestora, ce poate depăşi pragul toxic, fapt ce poate genera EA severe (tahiaritmii, inclusiv "*torsada vârfurilor*").
- *Rifampicina* este din contră un puternic inductor enzimatic la nivelul unor enzime ale citocromului P450, determinând o accelerare a metabolizării hepatice a medicamentelor administrate concomitent (estroprogestative, antiretrovirale din clasa inhibitorilor de protează), cu scăderea concentraţiei serice şi diminuarea eficienţei acestora. Rifampicina, prin efectul său inductor enzimatic poate accelera formarea de metaboliţi potenţial toxici pentru unele medicamente administrate concomitent (ex. izoniazidă).
- *Toxicitatea renală*: necroza tubulară acută secundară utilizării vancomicinei sau gentamicinei.
- *Toxicitate hematologică* citată după:
  - Doze mari de beta-lactamine sau de fosfomicină
  - Cloramfenicol – aplasie medulară
  - Sulfamide - hemoliză la pacienţii cu deficit de G6PD.

- **Formarea de metaboliţi toxici (fotodermatoze)**

Tetraciclinele, fluorochinolonele şi voriconazolul pot provoca *fotodermatoze* toxice prin producerea unor metaboliţi toxici din clasa radicalilor liberi, care vor determina apariţia unui eritem asociat cu flictene, ce apare după expunerea la soare în timpul tratamentului, leziunile fiind limitate la zona expusă la soare. De aceea, atunci când prescriem aceste AB în sezonul estival, trebuie să recomandăm pacienţilor evitarea expunerii la soare în timpul tratamentului.

Fotodermatozele toxice trebuie diferenţiate de *fotoalergii*, acestea din urmă provocând leziuni pruriginoase, urticariene, ce depăşesc zona expusă la soare, ele fiind observate mai ales după sulfamide.

Interferenţa cu un proces metabolic fiziologic

- **Hipopotasemia**

Hipopotasemia este consecinţa pierderii renale de potasiu, care poate fi determinată de utilizarea amfotericinei B, foscarnetului, fosfomicinei şi într-o mai mică măsură a β-lactaminelor.

- **Rabdomioliza**

Rabdomioliza obiectivată prin creşterea creatinfosfokinazei (CPK) se traduce clinic prin mialgii. Ea poate apărea după administrarea de daptomicină sau acid fusidic.

- **Afectări funcţionale**

- Hiperbilirubinemia indirectă poate apărea prin:

- Inhibarea captării bilirubinei indirecte de către hepatocite şi reducerea glicuroconjugării sub efectul rifamicinelor, acidului fusidic.
- Competiţie la nivelul legării de proteinele plasmatice între bilirubină şi sulfamide (icter neonatal).

o Acţiunea asupra unor receptori:
- Fluorochinolonele acţionează asupra receptorului acidului gamma-aminobutiric, fapt ce explică efectele adverse la nivelul sistemului nervos central (vertij, cefalee, confuzie etc);
- Eritromicina are rol agonist asupra receptorilor pentru motilină din tractul digestiv, fapt ce explică intoleranţa digestivă la eritromicină (greaţă, vărsături).

- **Tezaurismoze**

Acumularea de tetracicline în oase şi dinţi, cu producerea de distrofii de smalţ dentar. De aceea, ciclinele sunt contraindicate în sarcină şi la copil.

1.2.3. Manifestări clinice şi biologice

Diferitele EA clinice şi biologice la AB sunt detaliate în tabelul 3.

Şocul anafilactic

Şocul anafilactic este cea mai gravă reacţie adversă post-medicamentoasă. Se estimează că şocul anafilactic afectează între 0,015 - 0,04% din subiecţii trataţi cu peniciline. Apariţia şocului anafilactic reprezintă o contraindicaţie absolută pentru utilizarea AB respectiv la acel pacient. Se recomandă maximă prudenţă în utilizarea altor reprezentanţi ai aceleiaşi clase de AB, din cauza riscului de hipersensibilitate încrucişată (ex. sensibilitate încrucişată între peniciline şi cefalosporine).

Manifestări cutanate

AB cele mai frecvent implicate în producerea de manifestări cutanate sunt β-lactaminele şi sulfamidele. În caz de alergie la penicilină, alergiile încrucişate cu cefalosporinele (în special cefalosporine de generaţia a treia) sunt de ordinul a 2%.

Timpul până la apariţia leziunilor cutanate după administrarea AB variază în funcţie de tipul de erupţie:
- Pentru urticarie şi anafilaxie: mai puţin de o oră.
- Pentru pustuloza exantematică acută generalizată: mai puţin de 48 de ore.
- Pentru exantemele maculopapuloase, sindroamele *Lyell* şi *Stevens Johnson*: 7 - 21 de zile.
- Pentru sindromul de hipersensibilitate medicamentoasă sau *DRESS* (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*): 2 - 6 săptămâni.

Formele clinice de erupţii medicamentoase sunt numeroase:
- Urticarie, angioedem, anafilaxie
- Exantem maculopapular (Fig. 5) deseori confluent, mai rar eritem pigmentat fix
- Boala serului
- Sindrom *Lyell*
- Sindrom *Stevens-Johnson* (Fig. 6). El apare mai frecvent după β-lactamine şi sulfamide. Pentru sulfamide, frecvenţa sindromului *Stevens-Johnson* este estimată la 1 / 10.000.

Figura 6. Stomatita erozivă în cadrul unui Sindrom *Stevens Johnson* după sulfadoxină

- Purpura vasculară: leziuni cutanate infiltrate, polimorfe, uneori necrotice, cu aspect histologic de vasculită leucocitoclastică. Se estimează că 10% dintre aceste purpure sunt de origine medicamentoasă și sunt atribuite în special β-lactaminelor și sulfamidelor.
- Eritem pigmentat fix, raportat mai ales după cicline și sulfamide.
- Pustuloză exantematică acută generalizată, care constă în apariția, la mai puțin de 2 zile de la începerea tratamentului, de pustule sterile, inițial la nivelul feței, în context febril. Se estimează că 60% dintre aceste pustuloze se datorează AB, fiind raportate mai ales după β-lactamine și pristinamicină.
- Exantem sau chiar eritrodermie descuamativă în contextul unui *DRESS* (Fig. 7 și Fig. 8), care se asociază de obicei cu artralgii, adenopatii, febră, hipereozinofilie, citoliză hepatică.

Photo T. Ferry – c CMIT Alinea Plus

Figura 7. Exantem difuz asociat cu purpura la nivelul membrelor inferioare, sugerând un DRESS apărut în urma tratamentului cu ceftriaxonă și vancomicină

Figura 8. DRESS apărut la nevirapină

- Eczema de contact la asistentele și medicii care manipulează antibiotice: clindamicină, eritromicină, aminoglicozide, polimixină, sulfamide, β-lactamine.
- Semne locale la locul injectării subcutanate sau intramusculare: durere, eritem, indurație sau chiar necroză în caz de injecție subcutanată directă (Fig. 9).
- Flebită în caz de perfuzie cu AB insuficient diluat sau foarte acid (ex. vancomicina).

Photo T. Ferry – c CMIT Alinea Plus

Figura 9. Necroza cutanată după injectarea subcutanată directă

Manifestări neurologice

- **Manifestări neurologice la nivelul sistemului nervos central:**
  - Halucinații, amețeli, convulsii, comă: β-lactamine în doze mari (penicilina G în doze>20 MU/zi)
  - Tulburări neurosenzoriale, confuzie: fluorochinolone
  - Vertij - la 20% dintre subiecții sub 40 de ani tratați cu minociclină
  - Insomnie, tulburări vizuale (halou strălucitor), tulburări de acomodare: fluorochinolone
  - Hipertensiune intracraniană: tetracicline, fluorochinolone.
- **Semne cohleovestibulare**

Toxicitatea aminoglicozidelor apare prin acumularea lor la nivelul endolimfei din urechea internă și distrugerea celulelor senzoriale cohleovestibulare. Un risc crescut îl au tratamentele cu aminoglicozide prelungite și cele repetitive.

Manifestări renale

- **Nefropatia imunoalergică**

Nefropatia imunoalergică se încadrează de obicei într-un sindrom *DRESS* alcătuit din febră, hematurie, uneori eozinofilurie, asociată sau nu cu exantem și hipereozinofilie. AB care produc cel mai frecvent nefropatie imunoalergică sunt: β-lactaminele, sulfamidele, rifampicina, etc.

- **Nefrotoxicitate adevărată**
  - *Tubulopatie* cauzată de acumularea lizozomală de aminoglicozide la nivelul celulelor tubulare renale. Apare inițial enzimurie, apoi insuficiență renală acută prin nefropatie tubulointerstițială, evoluția putând fi către necroză tubulară.
  - *Cristalurie* observată după sulfamide, fluorochinolone, amoxicilină injectabilă în doze mari, aciclovir.

Manifestări pulmonare

Pneumopatia interstițială imunoalergică acută sau subacută este caracterizată prin febră, tuse, dispnee și infiltrate bilaterale "fugace". Examenul aspiratului bronhioloalveolar arată hipercelularitate cu predominanța limfocitelor, prezența celulelor polimorfonucleare dar și a eozinofilelor. AB responsabile de EA la nivel pulmonar sunt în principal daptomicina și minociclina, la care se adaugă sulfamidele.

Manifestări hematologice și tulburări de coagulare

Manifestările hematologice și tulburările de coagulare induse de AB pot fi clasificate astfel:

- *Citopenii hematologice* (leucopenii, trombocitopenii, anemii)- după β-lactamine, sulfamide și linezolid.
- *Eritroblastopenie* sau afectarea altor linii medulare prin inhibarea dependentă de doză a sintezei proteice mitocondriale - în special după fenicoli (cloramenicol).
- *Aplazie medulară întârziată* – după cloramfenicol.
- *Agranulocitoză acută* – după sulfamide.
- *Anemie hemolitică*, fie prin hipersensibilitate, fie prin deficit de G6PD – după sulfamide, dapsonă, primachină.
- *Anemie hemolitică tardivă* – după artesunat.

- *Anemie megaloblastică* – după sulfamide, pirimetamină.
- *Trombopatie*: după β-lactamine în doze mari.
- *Hipoprotrombinemie*:
    - Scăderea sintezei de vitamină K la nivelul microbiotei intestinale după administrarea AB cu spectru larg (β-lactamine, tetracicline);
    - Scăderea sintezei procoagulantelor dependente de vitamina K după administrarea cefalosporinelor de generația 1-a (în special cefazolină) și a cefalosporinelor de generația a 3-a care posedă radicalul metil-tiotetrazol (cefamandolă, cefoperazonă, cefotetan).

Manifestări digestive

- *Esofagită ulcerativă* după administrarea de doxiciclină (comprimate) pe stomacul gol.
- *Greață, vărsături* – după macrolide, β-lactamine.
- *Diaree motrice sau funcțională*, prin hiperperistaltism intestinal - după macrolide, acid clavulanic. Aceasta constă în scaune postprandiale imperioase, in salve, cu resturi alimentare.
- *Diaree* datorată dezechilibrării microbiotei intestinale – după antibiotice cu spectru larg (beta-lactamine, fluoroquinolone, cicline etc).
- *Colită pseudomembranoasă cu Clostridium difficile.*
- *Colonizarea digestivă sau chiar suprainfecția cu bacterii rezistente la AB sau cu fungi.*

Manifestări hepatice

- *Hepatită colestatică de hipersensibilitate* – după eritromicină, fiind însă mult mai rar raportată azi după noile macrolide.
- *Hepatită citolitică severă* – posibilă după administrarea ketolidelor și a fluorochinolone antipneumococice (moxifloxacină, levofloxacină).
- *Hepatite colestatice* (mai rar mixte) - după administrarea de amoxicilină-acid clavulanic, prin mecanism imunoalergic datorat acidului clavulanic, fiind raportate mai frecvent la vârstnici. Ele pot surveni la 1 - 4 săptămâni după întreruperea tratamentului și au o evoluție de obicei benignă.
- *Hepatite citolitice* – după administrarea asocierii rifampicină + izoniazidă. Prin efectul de inductor enzimatic al rifampicinei, este stimulată metabolizarea și formarea de derivați acetilați ai izoniazidei, care sunt hepatotoxici. Pirazinamida rămâne însă cea mai implicată în apariția hepatitei sub terapia antituberculoasă.
- *Hiperbilirubinemie* - după tratamentul cu rifampicină sau acid fusidic.

Manifestări reumatologice sau musculoscheletice

- *Artralgii, mialgii, artrite* – după chinolone și fluorochinolone.
- *Tendinopatie, ruptură de tendon Achilian* – după fluorochinolone, în special după pefloxacină. Factorii de risc sunt reprezentați de: vârsta înaintată, asocierea terapiei cu corticosteroizi, insuficiența renală.
- *Miozite* – după fluorochinolone.

Manifestări cardiace

Prelungirea intervalului QT cu risc de tahiaritmii, inclusiv de "*torsadă a vârfurilor*" – după levofloxacină, moxifloxacină, claritromicină, eritromicină IV, telitromicină. Utilizarea acestor antibiotice impune verificarea comedicațiilor pacientului pentru a ne asigura că nu există și alte medicamente care prelungesc intervalul QT. Riscul de manifestări cardiace crește în prezența unor factori favorizanți: istoric de aritmii, boli cardiovasculare cu interval QT prelungit, hipokaliemia, comedicații care prelungesc intervalul QT.

1.2.4. Conduita în cazul apariției unei reacții adverse

Atunci când apare o reacție adversă trebuie recomandată oprirea administrării AB implicat. Continuarea administrării unui medicament responsabil pentru un efect advers este întotdeauna discutabilă din punct de vedere medicolegal. Trebuie analizate mai multe elemente: tipul efectului advers, existența unor alternative terapeutice, posibilitățile terapeutice de remediere a efectului medicamentului în cauză (ex. dacă AB are un timp de înjumătățire lung, acesta este un factor suplimentar de gravitate).

Reintroducerea unui medicament potențial responsabil pentru un EA nedorit trebuie să respecte niște reguli stricte. Reluarea tratamentului este absolut contraindicată în caz de antecedente anafilactice, urticariene, de angioedem sau de DRESS. Ea ar trebui efectuată numai în mediu spitalicesc și după avizul experților.
În ceea ce privește beta-lactaminele, primul pas este o anamneză amănunțită pentru a putea documenta existența unei alergii reale, deoarece apariția unui exantem nu este întotdeauna sinonimă cu alergia. Spre exemplu, exantemul la amoxicilină apărut la un pacient care are o co-infecție virală, cum ar fi mononucleoza infecțioasă nu este un exantem alergic. Astfel, reintroducerea amoxicilinei la distanță de mononucleoza infecțioasă nu va fi întotdeauna însoțită de reapariția exantemului. Trebuie menționat, că în această situație reactivitatea încrucișată între diferitele subclase de beta-lactamine nu este prezentă, fapt care nu impune excluderea completă a întregii clase a beta-lactaminelor.
Riscul reactivității încrucișate între beta-lactamine depinde de structura chimică a moleculei inițiale. Nu există un profil universal, dar putem evoca anumite elemente ajutătoare în luarea deciziei:

- Există reactivități încrucișate între anumite peniciline și anumite cefalosporine, chiar dacă nu se cunosc factorii determinanți. Între peniciline și cefalosporine riscul de reactivitate încrucișată este estimat la 17-18%, mai ales în cazul cefalosporinelor de generația întâi și în cazul moleculelor cu structuri chimice similare (ex. cefalexină și amoxicilină). Riscul este semnificativ mai mic între penicilină și cefalosporinele de generația a treia (< 5%).
- Există reacții încrucișate între anumite carbapeneme / monobactami și anumite cefalosporine datorate unui lanț lateral comun (ex. ceftazidimă și aztreonam).
- Reacțiile încrucișate între carbapeneme sau aztreonam și peniciline sunt rare.

În pofida acestui fapt, este necesară precauție și un aviz alergologic cu sau fără o evaluare alergologică de specialitate înainte de reintroducerea antibioticului, având în vedere riscul unei reacții adverse mai severe decât cea inițială. Au fost stabilite protocoale de desensibilizare (sau de inducere a toleranței) pentru anumite antibiotice (ex. penicilină, cotrimoxazol).

1.2.5. Concluzii

Arsenalul terapeutic de antiinfecțioase disponibil actualmente este foarte numeros, în special cel al antibioticelor antibacteriene, în timp ce arsenalul de antifungice și antivirale este mai puțin numeros. Prescrierea antibioticelor este o practică obișnuită pentru medicii din toate specialitățile. În ceea ce privește riscul de reacții adverse, regulile care trebuie respectate în cazul antibioterapiei sunt următoarele:

- Efectuarea unei anamneze riguroase în ceea ce privește antecedentele alergice.
- Limitarea prescrierii de AB numai la infecțiile bacteriene și evitarea prescrierii de AB în infecțiile virale.
- În cazul AB cu spectru și eficacitate similară, se va alege antibioticul cel mai puțin toxic.
- Se vor respecta contraindicațiile și recomandările din rezumatul caracteristicilor produsului în ceea ce privește interacțiunile medicamentoase, posologia și durata tratamentului.
- Se recomandă vigilență și o monitorizare atentă a pacientului pe parcursul tratamentului. În momentul apariției unor evenimente clinice sau biologice vor trebui avute în vedere efectele adverse ale respectivului AB, astfel încât să se poată confirma sau infirma un posibil efect advers.
- Atunci când se suspicionează o reacție adversă, se vor verifica criteriile prin care se poate stabili o legătură de cauzalitate între AB și respectivul efect advers. Se va opri administrarea AB care a indus efectul advers și se va alege un AB dintr-o altă clasă, cu același spectru antibacterian, aceeași difuzie tisulară și se va raporta evenimentul advers în registrul de farmacovigilență.

Tabelul 3. Efectele adverse ale antibioticelor

Sulfamide	Cardiace	Cutanate (rash)	Digestive	Hematologice	Hepatice	Interacțiuni medicamentoase	Neurologice	Pulmonare	Renale	Musculoscheletale	Altele
Aminoglicozide									+++		Toxicitate cohlearovestibulară
Antituberculoase		+			+++	+++	+				
Beta lactamine		+++	+ (Amoxicilina-Acid clavulanic)	+	+		+++		+		
Cicline și glicilcicline			++					+ (minociclina)			
Fosfomicina	++ (hipokaliemie)			+ (neutropenie)					++		
Glicopeptide		++		+			++		++		
Imidazoli			+								
Lipopetide								+		+	
Macrolide, ketolide, lincosamide, sinergistine	+ (eritromicina, ketolide)	+	++		+	+	+				
Oxazolidinone			+ (acidoza lactică)	+++		++	+				
Fenicoli				+++							
Polipeptide									++		
Rifamicine		+	+		++	+++	+				
Chinolone	+	+			+	+	+			+++	

1.3. BETA - LACTAMINELE

1.3.1. Caracteristici comune

Origine si structură

Beta-lactaminele (BL) reprezintă cea mai importantă, cea mai numeroasă și cea mai utilizată familie de AB, atât în practica clinică curentă ambulatorie, cât și în cea de spital.

BL au o structură chimică de bază, reprezentată de nucleul beta-lactam, de la care s-au obținut patru subfamilii prin modificări aduse acestei structuri de bază (Fig. 10):

- *Penicilinele* sau *Penamii* sunt derivați ai *acidului 6-amino-penicilanic*, în care la nucleul beta-lactam s-a adăugat un nucleu pentagonal tiazolidinic. Aici se includ: penicilinele, metoxipenami (temocilinele) și oxapenami (acid clavulanic).
- *Cefalosporinele* sau *Cefemele* sunt derivate ale *acidului 7-amino-cefalosporanic*, în care la nucleul beta-lactam s-a adăugat un nucleu hexagonal nesaturat dihidrotiazinic. Aici se includ cefalosporinele și cefamicinele (cefoxitine, cefotetan).
- *Monobactamii* sau beta-lactaminele monociclice - care au ca singur reprezentant aztreonamul.
- *Carbapenemele* sau *Penemii*.

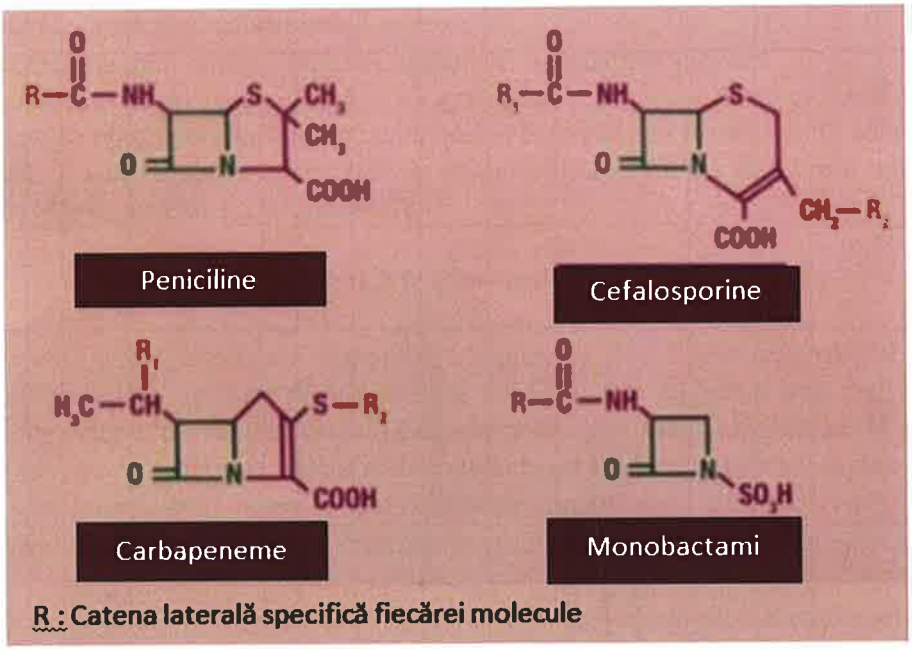


Figura 10. Structura chimică a celor 4 subfamilii de beta-lactamine

Mecanism de acțiune

Mecanismul de acțiune al BL constă în inhibarea sintezei peretelui bacterian, ca urmare a blocării sintezei peptidoglicanilor, aceștia din urmă fiind constituienți de bază ai peretelui bacterian.

Moleculele țintă din structura bacteriilor la nivelul cărora se leagă BL sunt *Penicillin Binding Proteins* (PBP). Acestea sunt niște proteine cu funcție enzimatică, care catalizează reacția de transpeptidare din cadrul procesului de biosinteză și remodelare a peptidoglicanilor. În urma legării BL la nivelul PBP va fi inhibată funcția de enzimă a PBP, fiind astfel inhibată transpeptidarea și implicit biosinteza peptidoglicanilor. Fiecare bacterie are mai multe PBP.

BL au de regulă activitate antibacteriană de tip bactericid (BC). Mult timp s-a considerat că efectul BC al BL se datorează rupturii osmotice a peretelui bacterian fragilizat prin inhibarea sintezei peptidoglicanilor, însă în prezent se cunoaște faptul că sunt implicate mecanisme complexe, cum ar fi un program de moarte celulară mediat de autolizine, declanșat de inhibarea sintezei peretelui bacterian. Anumite bacterii precum enterococii prezintă o deficiență a aparatului autolitic celular (deficit de autolizine), astfel încât asupra lor efectul BL este numai bacteriostatic și nu bactericid, fenomen cunoscut și sub numele de "*toleranță bacteriană*".

Efectul BC al BL este de tip degenerativ, ceea ce înseamnă că efectul BC este prezent numai în faza de multiplicare bacteriană, cu excepția enterococului care poate fi tolerant la BL.
Activitatea antibacteriană BC a BL este dependentă de timp, cu excepția carbapenemelor și ceftriaxonei.
BL nu au un efect post-antibiotic (EPA) sau atunci când acesta există este unul scăzut.
BL au un *efect de tip inoculum* marcat. Efectul inoculum este un fenomen de laborator definit ca o creștere semnificativă a CMI pentu un AB atunci când numărul bacteriilor inoculate este mare, ceea ce se traduce printr-o scădere a potenței antibacteriene a AB odată cu creșterea densității bacteriene.
În asocieri de antibiotice, efectul BL este:

- Sinergic cu cel al aminoglicozidelor pentru cocii gram (+) și pentru BGN.
- Aditiv sau indiferent cu cel al fluorochinolonelor.

Mecanisme de apariție a rezistenței la BL
Au fost descrise trei mecanisme prin care bacteriile pot dobândi rezistență la BL:

- Modificarea moleculelor țintă - tradusă prin modificarea structurii proteinelor de legare PBP sau prin apariția de PBP noi, fenomen observat în special la coci gram (+). Prin acest mecanism se instalează:
  - Rezistența la meticilină a stafilococilor, care are la bază sinteza unei molecule țintă noi, cum este PLP2a (codificată de gena mecA), care are o activitate scăzută.
  - Rezistența sau diminuarea sensibilității la peniciline a pneumococilor.
- *Diminuarea permeabilității membranei bacteriene externe* pentru BL, cu scăderea concentrației de antibiotic în interiorul bacteriei, descrisă exclusiv la BGN, în special la *Pseudomonas aeruginosa* prin:
  - Pierderea *"porinelor"* sau modificarea structurii „porinelor"
  - "Eflux-ul" de AB din interiorul celulei bacteriene către mediul extracelular.
- *Producerea unor enzime care hidrolizează beta-lactaminele*: beta-lactamaze. Au fost descrise mai multe clase de beta-lactamaze, a căror clasificare este complexă (tabelul 4), deoarece aceasta ține seama de mai multe aspecte:
  - Determinismul genetic: cromozomial, plasmidic sau prin transpozoni
  - Mecanismul de producere: constitutiv sau inductibil
  - Spectrul de hidroliză: penicilinaze, cefalosporinaze, beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), carbapenemaze.

Activitatea inhibitorilor de beta-lactamaze variază în funcție de spectrul antibacterian și de cantitatea de enzimă produsă.

Spectru antibacterian
Diferențele de spectru observate de la o subfamilie de BL la alta sau chiar în cadrul aceleiași subfamilii sunt explicate prin:

- Afinitatea variabilă a numeroaselor tipuri de PLP (PLP1, PLP2, etc) față de diferite molecule de BL.
- Mare variabilitate în viteza de traversare a peretelui bacterian: coeficientul de traversare variază între 1-500, în funcție de molecula de BL.
- Stabilitate variabilă a BL față de beta-lactamazele sintetizate de BGN: coeficientul care definește viteza de hidroliză a BL de către beta-lactamază variază între 1 – 10.000.

Beta-lactaminele au o difuziune aproape exclusiv extracelulară, motiv pentru care ele nu sunt indicate în tratamentul infecțiilor cu germeni intracelulari.
Cefalosporinele sunt inactive pe enterococi și pe *Listeria spp.*
Farmacocinetică
BL se caracterizează în general printr-o **absorbție digestivă scăzută** la nivelul intestinului subțire proximal. Numeroase molecule de BL sunt distruse de aciditatea gastrică.
Fixarea BL de proteinele serice este de regulă redusă, majoritatea moleculelor de BL fiind dializabile.
Difuziunea tisulară a BL este în general satisfăcătoare, cu excepția unor țesuturi în care difuzia este deficitară: LCR, ochi, prostată, os. Difuziunea în LCR a BL variază de la o moleculă la alta. Toate BL traversează bariera placentară și trec în laptele matern.
Timpul de injumătățire plasmatică este scurt (1-2 h), fapt care impune administrarea BL în mai multe doze zilnice, la intervale scurte de timp, cuprinse între 4-8 ore, cu excepția ceftriaxonei și ertapenemului, care pot fi administrate și în doză zilnică unică.
Majoritatea BL **se elimină pe cale predominant renală,** motiv pentru care necesită ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală, în funcție de clereance-ul la creatinină, cu excepția ceftriaxonei, care nu necesită ajustări de doze la pacienții cu insuficiență renală.
Indicații terapeutice
Indicațiile terapeutice sunt prezente în continuare pentru fiecare subfamilie de BL în parte.
BL sunt permise în sarcină, fiind incluse conform clasificării FDA în grupul B de risc în sarcină.

Tabelul 4. Fenotipuri de rezistență asociate cu principalele beta-lactamaze secretate de enterobacterii

Bacterii	Enterobacterii comunitare							Rezistențe dobândite (profil de rezistență pentru beta-lactamaza identificată)					
	Grup 0	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Grup 5	Grup 6						
	P. mirabilis Salmonella	*E.coli Shigella*	*Klebsiella C. koseri*	*Enterobacter Serratia C.freundii Morganella Providencia Halfnia alvei*	*Yersinia S.fonticola*	*P. vulgaris P. penneri*	*Kluyvera Rahnella Erwinia*						
Tipul de β-lactamază	Nicio β-lactamază	Cefalosporinaze – nivel redus	Penicilinaze – nivel înalt	Cefalosporinaze inductibile	Penicilinaze Cefalosporinaze	Cefuroximaze	ESBL	Penicilinaze	Cefalosporinaze nivel înalt	ESBL	Carbapenemaze		
											KPC	IMP, VIM, NDM	OXA48
Peniciline A	S	S	R	R	R	R	I/R	R	R	R	R	R	R
Peniciline A + inh BL	S	S	S	R	R	S	S/I	S/I/R	R	S/I/R	I	R	R
Carboxi-peniciline	S	S	R	S	R	S	I/R	R	R	R	R	R	R
Carboxi-peniciline + inh BL	S	S	S	S	S	S	S	S/I	R	S/I/R	R	R	R
Ureido-peniciline	S	S	S/I	S	S/I	S	I	S/I/R	R	R	R	R	R
Ureido-peniciline + inh BL	S	S	S	S	S	S	S	S/I	S/I/R	S/I	R	S/I	R
C1G	S	S	S	R	R	R	I/R	S/I/R	R	R	R	R	R
C2G	S	S	S	S/I/R	R	R*	I/R	S	R	R**	R	R	R
C3G	S	S	S	S	S	S	I	S	S/I/R	S/I/R	S/I/R	R	S/I
C3G + inh BL	S	S	S	S	S	S	S	S	S/I/R	S	S/I/R	R	S/I/R
Cefepima	S	S	S	S	S	S	I	S	S	S/I/R	S/I/R	S/I/R	S/I/R
Aztre-onam	S	S	S	S	S	S	I	S	S/I/R	S/I/R	R	S	S
Cefa-micine	S	S	S	S/I/R	R	S	S	S	I/R	S	R	R	R
Carbapeneme	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S/I/R	S/I/R	S/I/R

Legendă:

ESBL – betalactamaza cu spectru extins; Inh BL – Inhibitor de betalactamază; S – sensibil; I – intermediar; R – rezistent.
KPC – Klebsiella Pneumoniae Carbapenemase; OXA48 – oxacilinaze; NDM – *New Delhi Metallo-beta-lactamase*; VIM – *Verona Integron Encoded Metallo-beta-lactamase*; IMP – carbapenemaze active pe imipenem.
*fără cefoxitină **fără cefoxitină pe *E.coli*.

Reacții adverse

- **Reacții de hipersensibilitate**

BL, în special penicilinele pot genera manifestări imunoalergice variate, care survin ca urmare a sensibilizării induse fie de către nucleul beta-lactam, fie de către catena laterală specifică fiecărei molecule de BL.

Aceste reacții de hipersensibilitate pot fi clasificate în 4 categorii (clasificarea *Gell și Coombs*):

- *Tipul I - reacții de hipersensibilitate imediată*, mediate de IgE:
  - Edem Quincke
  - Urticarie
  - Șoc anafilactic
- *Tipul II - reacții citotoxice IgG-dependente:*
  - Febră
  - Citopenii hematologice
- *Tipul III - reacții de hipersensibilitate prin depunere de complexe imune: vasculite*
- *Tipul IV - reacție de hipersensibilitate întârziată mediată celular:*
  - Rash morbiliform pruriginos
  - Sindrom *Stevens-Johnson*
  - Sindrom de epidermoliză necrotică și toxică
  - Dermatită exfoliative

Se estimează că 10% din pacienții tratați cu BL dezvoltă reacții alergice, însă 80% dintre aceștia prezintă reacții de hipersensibilitate nespecifice, care nu contraindică readministrarea acestor molecule.

În absența unei alergii cunoscute la penicilină, reacțiile alergice severe la cefalosporine sunt rare (< 0.02%), mai ales la cefalosporinele de generația a 3-a. Frecvența reacțiilor alergice moderate la cefalosporine (rash, prurit) este estimată ca fiind între 1-3%.

- **Afectarea microbiotei intestinale (disbioză)** variază de la o moleculă de BL la alta. Cefalosporinele orale de generația a 2-a și a 3-a au risc crescut de perturbare a microbiotei intestinale, de selectare a bacteriilor multi-rezistente la AB, precum și de dezvoltare a colitei cu *Clostridium difficile.*
- **Tulburări digestive:** greață, vărsături, diaree.
- **Tulburări neurologice:**
  - *Convulsii* observate mai ales după imipenem și după Penicilina G (doze > 20 MU/zi), fiind favorizate de supradozarea antibioticului, de insuficiența renală sau de patologiile neurologice preexistente.
  - *Sindrom confuzional* și *encefalopatie,* mai ales după utilizarea penicilinelor în doze mari sau a ertapenemului, la pacientul vârstnic și /sau în caz de insuficiență renală.
- **Tulburări hematologice:**
  - *Anemie hemolitică, leucopenie cu neutropenie și trombocitopenie imunologică*
  - *Trombopatie* (ticarcilină)
  - *Tulburări de coagulare*: după penicilina G în doze mari și după ticarcilină.
- **Hepatită citolică** sau **colestatică** (oxacilină).
- **Nefropatie tubulo-interstițială imunoalergică** (meticilină).
- **Coagulopatii** (ceftriaxonă, cefoperazonă, ticarcilină).
- **Aport crescut de Na, cu agravarea unei insuficiențe cardiace** (Penicilină G, Ticarcilină).

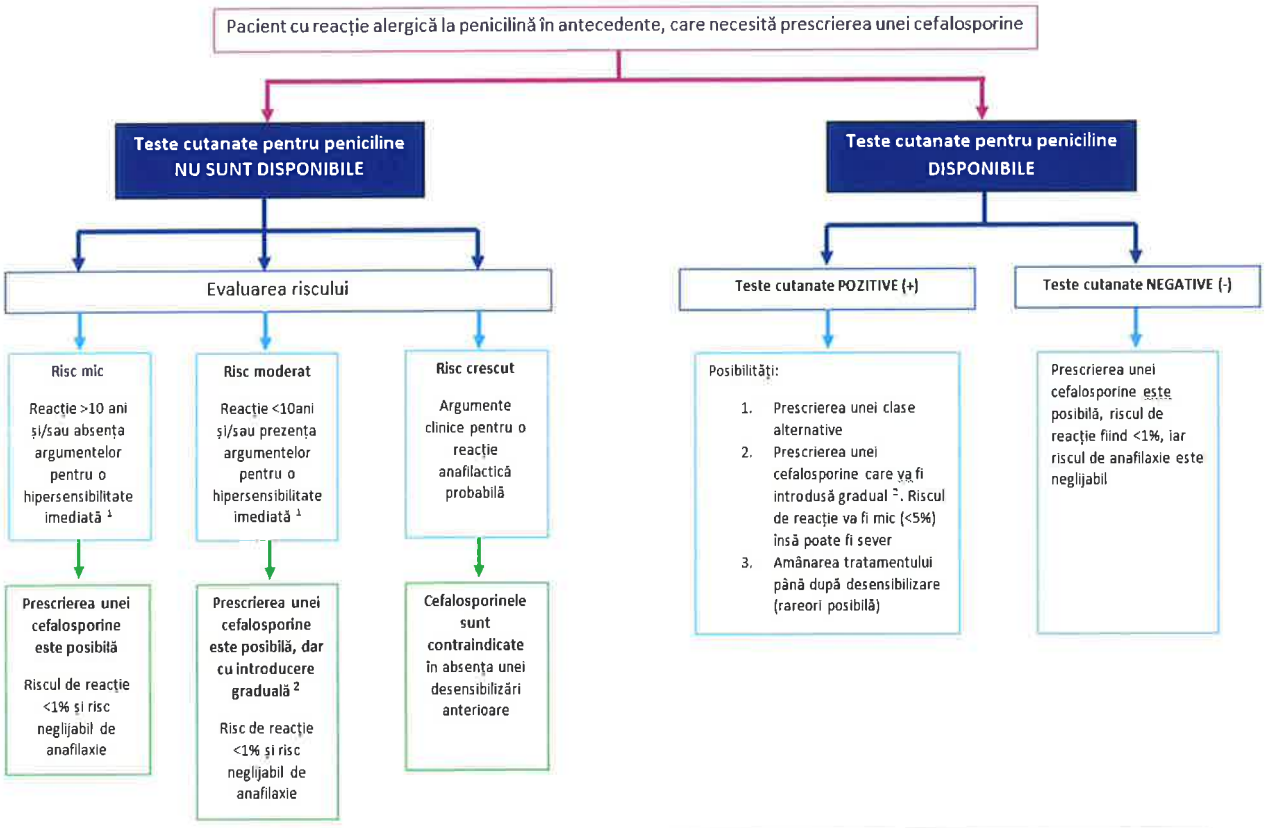
Precauții în utilizare a BL

- **Riscul alergic**

Înainte de prescrierea oricărei BL trebuie efectuată o anamneză atentă în vederea obținerii informațiilor referitoare la antecedentele alergice ale pacientului. Pacientul trebuie întotdeauna întrebat dacă a mai avut anterior un tratament cu o BL. În cazul unui pacient presupus a fi alergic la BL, argumentele care stau la baza deciziei de readministrare a BL incriminate sau a unei alte BL sunt: gravitatea reacției alergice, diagnosticul diferențial dintre reacția alergică adevărată și o reacție de hipersensibilitate nespecifică, și existența rezultatelor unor teste cutanate. În cazul alergiei confirmate la peniciline, riscul de reacție încrucișată cu alte BL este relativ scăzut.

În absența unei alergii grave, cefalosporinele pot fi o alternativă terapeutică, riscul de reacție încrucișată cu acestea fiind:

- < 5% atunci când există un test cutanat pozitiv pentru peniciline;
- < 1% dacă testele cutanate sunt negative pentru peniciline (Fig. 11).



Legendă:

1.Reacție precoce, apărută la < 1h după administrare, cu semne de gravitate: stare generală alterată, hipotensiune arterială, tulburări digestive (diaree, vărsături), eritem difuz, prurit, urticarie, edem Quincke, bronhospasm, tulburări de ritm cardiac.
2.Administrarea unei diluții de 1/100 din doza pentru o administrare, după care, în absența unei reacții la locul de injectare, se administrează la fiecare 30-60 de minute concentrații progresiv crescânde de antibiotic (multiplu de 10), până la atingerea dozei țintă pentru o administrare. De exemplu, pentru o posologie țintă de 2g de cefotaxim / administrare, se administrează inițial 20 mg, apoi la interval de 60 de minute se administrează 200 mg de cefotaxim, după care se poate administra doza țintă de 2g de cefotaxim / administrare.
După *"Antibiotherapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes"*, Anexa 7 – *Alergia la peniciline și cefalosporine* (AFSSAPS 2005), și "*Disease management of drug hypersensitivity*", *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:665-700.

Figura 11. Algoritm de prescriere a unei cefalosporine la un pacient alergic la penicilină

Riscul de reactivitate alergică încrucișată cu carbapenemele este < 1%, iar cu aztreonamul riscul este cvasi-nul, aceste 2 subfamilii de BL putând constitui o alternativă terapeutică la subfamilia penicilinelor. În schimb, reacțiile alergice încrucișate între cefalosporine și carbapeneme sunt excepționale.
Utilizarea unei peniciline la un pacient cu reacție alergică gravă la cefalosporine în antecedente este ferm contraindicată, cu excepția situației în care testul alergic cutanat la peniciline este negativ.

- **Insuficiența renală**

Majoritatea moleculelor de BL sunt eliminate prin urină sub formă activă, nemetabolizată. În caz de insuficiență renală, posologia trebuie ajustată pentru majoritatea BL în funcție de clearance-ul la creatinină.
Formula de calcul a clearance-ului la creatinină la adulți este:
C (mL/min) = [(140 – vârsta (ani)) x greutatea (kg)] / [72 x creatinina serică (mg/dL)].
La femei rezultatul se înmulțește cu coeficientul 0.85. Această formulă nu se aplică la bolnavii cu transplant renal, la subiecții cu vârsta peste 70 ani și în caz de obezitate și sindroame edematoase.
La copii se aplică formula: C (mL/min) = 0.55 x lungimea corpului (cm) / creatinina serică (mg/dL)
La nou-născuții la termen și în primul an de viață se folosește coeficientul 0.45 x lungimea corpului / creatinina serică.

- **Obezitatea**

Calcularea posologiei pentru pacientul obez este complexă și trebuie să țină cont de: caracterul hidrofil al BL corelat cu creșterea masei de țesut adipos, creșterea volumului de distribuție și creșterea clearance-ului (corelat mai degrabă cu masa musculară decât cu masa totală).

Pentru calcularea dozelor optime de AB la subiecții obezi se utilizează greutatea ajustată, a cărei formulă de calcul este:
Greutatea ajustată = Greutatea ideală + 0.3 x (greutatea măsurată – greutatea ideală).
Greutatea ideală = 49,9 (la bărbat) sau 45,5 (femeie) + 0,89 x (înălțimea în cm – 152,4).
Aceste formule de calcul teoretice trebuie adaptate la fiecare AB și este necesară dozarea concentrației plasmatice a AB, mai ales în infecțiile severe sau în caz de suspiciune de supradozaj sau de subdozaj.

- **Sarcina**

Există un pasaj transplacentar al BL, însă nu a fost raportat niciun efect teratogen al BL la animale sau om. Utilizarea BL este permisă pe tot parcursul sarcinii. Conform clasificării FDA, BL se încadrează în grupul de risc B pentru sarcină, acolo unde se află încadrate majoritatea medicamentelor permise în sarcină.

- **Alăptarea**

Există un pasaj al BL în laptele matern, care conduce la niște niveluri plasmatice de AB la nou născut aflate sub nivelurile terapeutice pediatrice (în general sub 1%). Prin urmare utilizarea BL este permisă în timpul alăptării. Rareori au fost descrise reacții adverse (rash sau diaree) la nou-născuții alăptați de mame aflate sub antibioticoterapie cu BL. În aceste cazuri, se recomandă fie suspendarea tratamentului antibiotic la mamă, fie întreruperea alăptării.

Mod de administrare și posologie

Biodisponibilitatea scăzută și instabilitatea BL la nivelul acidității gastrice explică de ce majoritatea BL (mai ales cele cu spectru larg) nu sunt disponibile decât pe **cale parenterală**.
Timpul de înjumătățire scurt, caracterul **timp-dependent al activității bactericide** și **absența efectului post-antibiotic** impun administrarea BL-lor **în mai multe prize /zi** (2-6 prize pe zi, în funcție de moleculă și de indicație), **în perfuzii endovenoase prelungite** (perfuzii de cel puțin 4 h / administrare) sau **perfuzii endovenoase continue**. Acest mod de administrare prelungit/continuu este justificat în următoarele situații:

- Când există riscul de alterare a farmacocineticii BL prin: creșterea volumului de distribuție sau la pacienți din terapie intensivă sau hematologie.
- În cazul infecțiilor cu BGN, mai ales dacă CMI are valori crescute.
- Pentru piperacilină-tazobactam, imipenem, meropenem, cefotaxim și cefepimă.

Majoritatea BL-lor se administrează parenteral, pe cale IV sau IM.
Posologia pentru fiecare moleculă din familia BL ete detaliată în tabelele 5a, 5b și 5c.

1.3.2. PENICILINELE

Penicilina G, Penicilina V și Penicilinele retard

Penicilina G, penicilina V și penicilinele retard sunt peniciline naturale sau de biosinteză. Principalii reprezentanți sunt:

- Penicilina G (*benzil-penicilina sodică sau potasică*): de administrare injectabilă (IM sau IV);
- Penicilina V (*fenoxi-metil-penicilina*): de administrare PO, *a jeun* (la distanță de mese);
- Peniciline retard *(benzathin-penicilina)* - de administrare strict IM.

- **Spectru antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia penicilinei G, penicilinei V și al penicilinelor retard sunt prezentate în Tabelul 5.a.
Penicilinele G și V sunt molecule cu un spectru antibacterian îngust, care cuprinde în principal bacterii gram (+). Ele sunt foarte sensibile la acțiunea penicilinazelor, fiind rapid inactivate de către acestea.

- **Principalele indicații terapeutice**

Principalele indicații terapeutice pentru **penicilina V** (PO) sunt:

- Infecții streptococice: angine, scarlatină, erizipel. De obicei se începe cu Penicilina G injectabil, iar după ameliorarea clinică se poate continua cu penicilina V, PO
- Angina fuso-spirilară *Plaut-Vincent* necomplicată
- Erizipeloid Rosenbach (boala rujetului)
- Profilaxia infecțiilor pneumococice la imunodeprimați, mai ales la splenectomizați sau la cei cu asplenie funcțională (drepanocitoză).

Principalele indicații terapeutice pentru **Penicilina G** (IV sau IM) sunt:

- Infecții streptococice: angine, scarlatină, erizipel
- Gangrena gazoasă

- Bacteriemie sau sepsis cu *Clostridium perfringens*
- Tetanos
- Antrax
- Erizipeloid Rosenbach
- Actinomicoză
- Leptospiroză
- Sifilis, neurosifilis
- Indicații rareori utilizate azi, deoarece există alte opțiuni terapeutice:
  - Sepsis, endocardite cu streptococi sensibili - unde sunt necesare doze mari de penicilina G în asociere cu un alt antibiotic (ex. aminoglicozide);
  - Meningita meningococică – unde sunt necesare doze foarte mari de Penicilina G, pentru a putea realiza concentrații eficiente în LCR.

Principalele indicații terapeutice pentru **Peniciline retard** (IM) sunt:

- Sifilis primar, secundar sau latent
- Profilaxia erizipelului recidivant
- Profilaxia reumatismului articular acut (această indicație a fost mult limitată în ultimele decenii)

- **Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse la peniciline sunt:

- Reacțiile alergice (0,3-5%)
  - Reacții de hipersensibilitate imediată: urticarie, edem Quinke, șoc anafilactic;
  - Reacții de hipersensibilitate mediată celular sau prin complexe imune: febră, exantem, citopenii hematologice, vasculite.
- Tulburări de agregare plachetară, citate după doze mari de penicilină G, administrată IV.
- Convulsii, citate mai frecvent după administrarea IV de doze mari de penicilina G (>20 MUI/zi), după administrarea intratecală de penicilina G, la pacienții cu antecedente patologice neurologice și la pacienții cu insuficiență renală.
- Reacția *Herx Heimer* – citată la inițierea tratamentului cu doze mari de penicilina G în lues.

- **Interacțiuni medicamentoase**

Penicilinele inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului, fapt care conduce atât la creșterea concentrației serice și a efectului metotrexatului, cât și la creșterea toxicității hematologice a acestuia.

- **Precauții și contraindicații**
  - La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei pentru peniciline
  - Penicilina G conține doze mari de sodiu (50 mg/flacon de penicilina G), motiv pentru care atunci când se utilizează doze mari de Penicilina G, aportul de Na va fi mare și există riscul unei supraîncărcări volemice la pacienții cu insuficiență cardiacă și /sau renală.

Penicilinele "A" sau Aminopenicilinele

Principalii reprezentanți ai penicilinelor "A" sunt: Ampicilina și Amoxicilina, care au atât forme de administrare PO, cât și IM / IV. Amoxicilina are biodisponibilitate net superioară ampicilinei.

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia penicilinelor A sunt prezentate în Tabelul 5.a.

Spectrul antibacterian al penicilinelor "A" este similar cu al penicilinei G și V, dar este "lărgit către BGN". Astfel, penicilinele "A" sunt active și pe unii BGN: *Bordetella pertusis, Salmonella spp, Helicobacter pilory* (HP), unele tulpini de *E. coli, Shigella spp, H.influenzae, Proteus spp.*

Din cauza utilizării excesive a penicilinelor A, în ultimele decenii a crescut alarmant rata de rezistență a BGN la amoxicilină /ampicilină, motiv pentu care ar trebui ca penicilinele "A" să fie recomandate numai după sosirea rezultatului antibiogramei.

Penicilinele A sunt mai puțin active pe cocii gram (+) decât penicilinele G și V, cu excepția enterococului, care este de obicei sensibil la penicilinele A și rezistent la penicilina G.

- **Principalele indicații terapeutice**

Tratamentul empiric cu peniciline "A", înainte de cunoașterea etiologiei infecției este actualmente din ce în ce mai puțin recomandat, din cauza creșterii alarmante a rezistenței bacteriilor la antibiotice.

- Pneumonie acută comunitară a adultului, fără semne de gravitate și fără comorbidități

- Exacerbarea acută a BPOC (stadiul III)
- Endocardita infecțioasă pe valvă nativă și endocardita tardivă pe valvă protetică (>12 luni) în așteptarea rezultatelor hemoculturilor, în asociere cu oxacilina și gentamicina
- Sinuzita maxilară acută necomplicată
- Infecții stomatologice moderate
- Otite medii acute
- Meningoencefalite cu LCR clar (în asociere cu acyclovir).

Tratamentul țintit cu peniciline "A" în infecțiile cu agent etiologic cunoscut și confirmat ca fiind sensbil la penicilinele "A":

- Infecțiile cu streptococi și enterococi confirmați a fi sensibili la amoxicilină pe antibiogramă, în monoterapie sau în asociere cu alte antibiotice (aminoglicozide). În sepsis și endocardite sunt necesare doze mari de peniciline "A" și asocierea cu un aminoglicozid.
- Infecții cu BGN dovediți sensibili pe antibiogramă la penicilinele "A": infecții biliare, respiratorii, urinare, digestive.
- Meningita cu *Listeria monocytogenes*, unde sunt necesare doze mari de peniciline "A" în asociere cu un aminoglicozid.
- Eradicarea infecției cu *H. pylori* - în asociere cu claritromicina și inhibitori de pompă de protoni.
- Boala *Lyme* - în faza primară.
- Infecții cu *Pasteurella multocida*.

Tratamentul profilactic cu peniciline "A" este recomandat pentru:

- Prevenirea endocarditei infecțioase la subiecții care urmează a fi supuși unor proceduri invazive cu risc înalt.

- **Reacții adverse**
  - **Reacții alergice** frecvente: rash morbiliform nespecific, în special atunci când amoxicilina este administrată în timpul evoluției unei mononucleoze infecțioase sau a unei primo-infecții cu CMV.
  - **Tulburări digestive** frecvente: perturbarea microbiotei intestinale cu disbioze și risc de apariție a diareei postantibiotice (stafilococ, *Candida spp, Clostridium Difficile*).

- **Interacțiuni medicamentoase**

Penicilinele "A" inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului, fapt care conduce atât la creșterea concentrației plasmatice a acestuia, cât și la creșterea toxicității hematologice a metotrexatului.
Asocierea cu Allopurinol conduce la un risc crescut de reacții cutanate.

- **Precauții și contraindicații**

Dozele mari de amoxicilină antrenează un risc major de cristalurie și de encefalopatie, mai ales la pacienții cu insuficiență renală. Aceste efecte adverse pot fi prevenite printr-un aport hidric crescut.
La pacienții cu insuficiență renală se recomandă ajustarea dozelor de ampicilină/amoxicilină în funcție de clearance-ul la creatinină.

Penicilinele "M" sau penicilinele "antistafilococice"

La scurt timp după descoperirea penicilinei G, stafilococii au început să capete rezistență la penicilină prin sinteza de betalactamaze, motiv pentru care s-a impus sintetizarea unei noi beta-lactamine care să fie rezistentă la beta-lactamazele stafilococilor. În acest fel s-au născut penicilinele "M".
Capul de serie al penicilinelor "M" este meticilina (de unde vine și numele de peniciline "M"), moleculă care a fost scoasă însă din uz din cauza nefrotoxicității sale.
Principalii reprezentanți ai penicilinelor "M" aflați actualmente în uz sunt oxacilina și cloxacilina, ambele având atât forme de administrare orală, cât și injectabilă (IM sau IV).

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia penicilinelor "M" sunt prezentate în Tabelul 5.a.
Penicilinele "M" au un spectru antibacterian îngust, asemănător penicilinei G, dar fiind rezistente la majoritatea penicilinazelor produse de stafilococi, ele sunt rezervate infecțiilor cu stafilococ meticilino-sensibil (Meti-S), pentru care penicilinele "M" reprezintă tratamentul de elecție.
Penicilinele "M" sunt mai puțin active pe restul bacteriilor sensibile la penicilina G (ex. streptococ, pneumococ), acesta fiind un alt motiv pentru care ele trebuie utilizate numai pentru infecțiile stafilococice.
Penicilinele "M" nu sunt active pe:

- Stafilococul meticilino-rezistent (Meti-R)
- BGN
- Bacteriile anaerobe.

După administrarea orală, timpul în care concentrația plasmatică a cloxacilinei se menține peste CMI50 reprezintă 10-15% din intervalul dintre 2 administrări pentru stafilococ și 30% din intervalul dintre 2 administrări pentru *S. pyogenes*, ceea ce este insuficient pentru majoritatea indicațiilor.
Din cauza acestor parametri farmacocinetici nefavorabili, în Franța, oxacilina nu mai este disponibilă pe cale orală. Penicilinele de tip M injectabile au un efect antibacterian sinergic cu daptomicina pe numeroase tulpini de *S. aureus*, inclusiv pe unele tulpini Meti-R, această asociere de antibiotice putând astfel constitui o alternativă terapeutică pentru unele infecții grave, refractare la antibioticoterapia de primă linie.

- **Principalele indicații terapeutice**
  - Infecții sistemice cu stafilococi Meti-S: bacteriemii, endocardite, infecții osteoarticulare. Pentru această indicație este obligatorie administrarea IV și asocierea cu un antibiotic dintr-o altă familie (ex. aminoglicozid).
  - Infecții cutanate și de țesuturi moi cu stafilococi Meti-S: impetigo, furuncule. Pentru infecțiile cutanate și de țesuturi moi necomplicate poate fi utilizată și calea de administrare orală.
  - Antibioticoprofilaxia în chirurgie (ex. ortopedie).
- **Reacții adverse**
  - Flebite la locul administrării intravenoase (oxacilina)
  - La nou-născut: risc de hiperbilirubinemie (icter nuclear)
  - Reacții alergice încrucișate cu penicilina
  - Citoliza hepatică (rar)
  - Nefropatie interstițială imunoalergică (meticilină).
- **Interacțiuni medicamentoase**: nu sunt descrise.
- **Precauții și contraindicații**
  Nu este necesară adaptarea posologiei penicilinelor M în caz de insuficiență renală, cu excepția cazurilor în care există și insuficiență hepatică asociată (cloxacilina).

Pivmecilinam

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia pivmecilinamului sunt prezentate în tabelul 5a.
Pivmecilinamul este un bioprecursor de mecilinam, antibiotic cu structură chimică apropiată de cea a BL. El este larg utilizat în țările nordice. Interesul pentru acest antibiotic se datorează rezistenței sale la hidroliza produsă de betalactamazele cu spectru extins (ESBL). Această moleculă are un impact ecologic negativ limitat.

- **Principalele indicații terapeutice**
  - Tratamentul empiric al cistitelor acute simple, unde reprezintă un tratament de a 2-a intenție din cauza faptului ca există un risc de 15% de rezistență la pivmecilinam a bacteriilor implicate în cistitele acute.
  - Tratamentul cistitelor acute cu germene identificat, cu risc de complicații, unde reprezintă un tratament de a 2-a intenție, mai ales în cazul identificării unei enterobacterii secretoare de ESBL dovedită sensibilă la Pivmecilinam.
- **Reacții adverse:** nu au fost raportate.
- **Interacțiuni medicamentoase:** în asociere cu allopurinol există un risc crescut de reacții cutanate.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:** este necesară adaptarea posologiei în caz de insuficiență renală.

Carboxipeniciline sau Penicilinele „*anti-piocianic*"

Această subfamilie de BL a fost creată pentru a trata infecțiile cu *P. aeruginosa* rezistent la alte antibiotice. Reprezentanții acestei subclase de BL sunt carbpenicilina (scoasă din uz), ticarcilina și un derivat de ticarcilină (temociclina), toate de administrare IV.

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia carboxipenicilinelor sunt prezentate în Tabelul 5.a.
Spectrul carboxipenicilinelor este spectrul amoxicilinei lărgit pentru a include și alți BGN non-producători de beta-lactamaze, inclusiv *P. aeruginosa*. Din păcate, în ultimele decenii a crescut alarmant rata de rezistență a BGN la ticarcilină, fapt care impune utilizarea acestei subclase de BL numai după obținerea rezultatului antibiogramei. Asocierea ticarcilinei cu inhibitorii de beta-lactamază lărgește spectrul de activitate către BGN secretori de penicilinaze (enterobacterii din grupul 2), BGN secretori de unele beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), dar și către *Stenotrophomonas maltophilia* și unele bacterii anaerobe.

Ticarcilina are activitate mediocră pe cocii gram (+), fiind inactivă pe stafilococul penicilinazo-secretor și puțin activă pe enterococ.

- **Principalele indicații terapeutice**
  - Infecții sistemice cu BGN sensibili, inclusiv *P. aeruginosa,* dar numai după obținerea antibiogramei
  - Infecții plurimicrobiene cu bacterii dovedite sensibile.
- **Reacții adverse**
  - Hipopotasemie și alcaloză metabolică (după tratamente prelungite).
  - Aport crescut de Na (5,2 mmol Na / 1g ticarcilină). Ținând cont de faptul că sunt necesare doze mari de ticarcilină, aportul de Na va fi mare și va apărea riscul unei supraîncărcări volemice la pacienții cu insuficiență cardiacă și /sau renală.
  - Trombopatie care se poate asocia cu fenomene hemoragice.
  - Flebite la locul administrării.
- **Interacțiuni medicamentoase:**

Carboxipenicilinele inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului, fapt care conduce atât la creșterea efectului acestuia, cât și la creșterea toxicității hematologice a metotrexatului.

- **Precauții și contraindicații:**
  - La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei după clearance-ul la creatinină, deoarece există un risc crescut de trombopatie.
  - Este necesară monitorizarea atentă și regulată a ionogramei sanguine.
  - Respectarea volumului de fluid în care trebuie reconstituit preparatul de administrare IV, pentru a evita utilizarea unor soluții prea concentrate, care ar crește riscul de flebită.
  - Nu este recomandat în meningite.

Ureidopenicilinele

Ureidopenicilinele au ca principal reprezentant piperacilina, de administrare IV.

- **Spectru antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie.**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia ureidopenicilinelor sunt prezentate în Tabelul 5.a.

Spectrul piperacilinei este similar cu spectrul tircarcilinei, dar piperacilina are o activitate superioară asupra *Enterococcus faecalis, P. aeruginosa* și a anaerobilor gram negativi *(Bacteroides fragillis).*

Prin urmare, piperacilina are un spectru relativ îngust, fiind activă în special pe BGN aerobi și anaerobi. Din păcate, în ultimele decenii a crescut alarmant rata de rezistență a BGN la piperacilină, fapt care impune utilizarea acestei subclase de BL numai după obținerea rezultatului antibiogramei.

În asociere cu **tazobactam**, spectrul piperacilinei este similar cu cel al asocierii ticarcilină-acid clavulanic, dar asocierea piperacilină-tazobactam are o activitate superioară asupra *P.aeruginosa*, fiind însă inactivă pe *Stenotrophomonas maltophilia.*

- **Principalele indicații terapeutice**
  - Infecții severe cu bacterii dovedite sensibile pe antibiogramă: infecții abdomino-pelvine, biliare, pleuro-pulmonare, ORL , meningite. Se recomandă utilizarea ureidopenicilinelor în asociere cu antibiotice din alte clase (ex. aminoglicozid, vancomicină).
  - Infecții plurimicrobiene cu bacterii dovedite sensibile pe antibiogramă.
  - Antibioticoprofilaxie în chirurgia colorectală și ginecologică.
- **Reacții adverse:**
  - Trombopatie cu sau fără risc hemoragic. Acest efect advers este observat mai ales la pacienții cu insuficiență renală și la cei care primesc piperacilină în asociere cu vancomicină.
  - Neutropenie reversibilă (rar).
  - Citoliză hepatică (rar).
- **Interacțiuni medicamentoase:**
  - Ureidopenicilinele inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului, fapt care conduce atât la creșterea efectului acestuia, cât și la creșterea toxicității hematologice a metotrexatului.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  - La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei după clearance-ul la creatinină, deoarece există un risc crescut de trombopatie.

Temocilina

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia temocilinei sunt prezentate în Tabelul 5.a.

Temocilina este un derivat de ticarcilină, cu un spectru antibacterian îngust, care cuprinde cea mai mare parte a BGN. Ea este rezistentă la acțiunea celor mai multe beta-lactamaze, cu excepția metalo-beta-lactamazelor de tip NDM-1.

- **Principalele indicații terapeutice:**
  - infecții cu enterobacterii secretoare de ESBL, dar numai după obținerea antibiogramei, fiind indicată mai ales în infecțiile urinare, pulmonare și cutanate.
- **Reacții adverse:** nu au fost raportate.
- **Interacțiuni medicamentoase:** nu au fost raportate.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  - La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinine;
  - Pentru sarcină și alăptare sunt puține date disponibile.

1.3.3. CEFALOSPORINELE

Cefalosporinele (CS) reprezintă o subfamilie importantă și numeroasă a beta-lactaminelor. CS au în structura lor pe lângă ciclul beta-lactam și un nucleu cefem. Din punct de vedere al spectrului antibacterian CS sunt clasificate în 4 generații distincte, spectrul extinzându-se progresiv de la prima generație către ultima. În fiecare generație există CS de administrare orală și CS de administrare injectabilă, cu excepția ultimei generații, în care toate CS sunt injectabile.

Cefalosporinele de generația I-a

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia cefalosporinelor de generația 1-a (CS1) sunt prezentate în tabelul 5b.

Spectrul CS1 reprezintă o sumă compusă din spectrul antibacterian al penicilinei G + spectrul penicilinei A + spectrul penicilinei M.

CS1 sunt foarte active pe cocii gram pozitivi (cu excepția MRSA și a enterococului), fiind însă mai puțin active asupra BGN. Cefazolina este foarte activă pe stafilococul Meti-S.

CS1 NU sunt active pe:

- Stafilococul Meti-R
- Enterococi
- *Listeria monocytogenes*
- *Pseudomonas aeruginosa* (piocianic)
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Chlamydia psittaci*
- *Coxiella Burnetti*
- *Legionella pneumophila*
- *Mycobacterium tuberculosis.*

CS1 sunt foarte sensibile la acțiunea cefalosporinazelor, fiind rapid inactivate de către acestea, motiv pentru care în ultimii ani a crescut alarmant rata de rezistență a bacteriilor la CS1.

CS1 de administrare orală au biodisponibilitate și difuzie tisulară mediocre, fapt care contrastează cu spectrul lor antibacterian larg. Eficacitatea antibacteriană moderată și impactul important asupra microbiotei intestinale a impus recomandarea de limitare a utilizării CS1 orale. Din păcate, în țara noastră CS1 orale sunt utilizate în continuare pe scară largă.

- **Principalele indicații terapeutice** sunt:
  - Angina cu streptococ β-hemolitic de grup A, în caz de alergie la penicilină;
  - Infecții ORL;
  - Exacerbarea acută a BPOC
  - Infecții urinare cu bacterii dovedite sensibile la CS1 pe antibiogramă
  - Infecții cutanate cu bacterii dovedite sensibile la CS1 pe antibiogramă
  - Infecții sistemice cu stafilococi Meti-S, în special în bacteriemia cu stafilococ Meti-S necomplicată, unde cefazolina injectabilă este echivalentă cu penicilinele M injectabile. În caz de inocul bacterian mare (endocardită infecțioasă, diseminare secundară, bacteriemie persistentă), "efectul inocul" și prezența tulpinilor producătoare de beta-lactamaze *Bla* (Z) ar putea antrena o scădere a eficacității CS1. CS1 nu pătrund în LCR
  - Antibioticoprofilaxia în chirurgie, cea mai utilizată CS1 fiind cefazolina injectabilă.

- **Reacții adverse specifice:**
  - Reacții alergice:
    - În absența unei sensibilizări cunoscute la peniciline, riscul de reacții alergice severe la CS este foarte mic (0,02%), în timp ce reacții moderate (rash, prurit) pot apărea la 1-3% din pacienții tratați
    - În prezența unei sensibilizări cunoscute la peniciline, riscul de sensibilizare încrucișată este de sub 5% atunci când testele cutanate sunt pozitive pentru peniciline și de sub 1% atunci când testele cutanate sunt negative pentru peniciline.
  - Flebite la locul de administrare intravenoasă
  - Impact important asupra microbiotei intestinale cu dismicrobisme și risc de diaree postantibiotice (stafilococ, *Candida sp*, *Clostridium difficile*)
  - CS1 sunt puternic inductoare de tulpini bacteriene rezistente, motiv pentru care autoritățile internaționale recomandă limitarea ultilizării acestora
  - Tulburări de coagulare / hemostază.
- **Interacțiuni medicamentoase** – nu sunt raportate.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinină.

Cefalosporine de generația a II-a și cefamicine

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia cefalosporinelor de generația a 2-a (CS2) sunt prezentate în tabelul 5b.
Spectrul antibacterian al CS2 este spectrul CS1, la care se mai adaugă unii BGN și unele bacterii anaerobe. CS2 sunt mai active pe cocii gram (+) și mai puțin active pe BGN, fiind însă inactive pe stafilococul Meti-R, enterococi, *Listeria monocytogenes,* piocianic, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti, Legionella pneumophila, Mycobacterium tuberculosis.*
Cefamicinele au un spectru similar CS2, care se extinde teoretic și către unele enterobacterii secretoare de ESBL, fără a exista suficiente date de eficacitate clinică asupra acestora (cu excepția infecțiilor urinare cu *E. coli* secretor de ESBL).
Cefoxitina este foarte activă pe bacteriile anaerobe, inclusiv pe *Bacteroides fragilis.*
CS2 de administrare orală au biodisponibilitate și difuzie tisulară mediocre, fapt care contrastează cu spectrul lor antibacterian larg. Eficacitatea moderată și impactul important asupra microbiotei intestinale au impus recomandarea de limitare a utilizării CS2 orale. Din păcate, în țara noastră CS2 orale sunt utilizate în continuare pe scară largă.
CS2 sunt mai puțin sensibile decât CS1 la acțiunea cefalosporinazelor, dar cu toate acestea în ultimii ani a crescut alarmant rata de rezistență a bacteriilor la CS2.

- **Principalele indicații terapeutice ale CS2** sunt:
  - Ca alternativă la amoxicilină și ca indicație de a 2-a intenție în:
    - Infecțiile de căi respiratorii superioare:
      - Angina cu Streptococ β-hemolitic de grup A
      - Sinuzita acută a adultului
      - Otite medii acute.
    - Exacerbări acute ale BPOC.
  - Antibioticoprofilaxie în chirurgie (CS injectabile).
- **Indicațiile terapeutice particulare ale cefamicinelor** sunt:
  - Infecții sistemice cu stafilococ Meti-S, ca alternativă la penicilinele M
  - Infecții urinare cu enterobacterii secretoare de ESBL
  - Infecții plurimicrobiene documentate bacteriologic cu: streptococi, stafilococi Meti-S, enterobacterii sensibile, anaerobi.
- **Reacții adverse:**
  - CS2, în special cele orale au un impact important asupra microbiotei intestinale, producând dismicrobisme, fapt ce antrenează un risc crescut de diaree postantibiotice (stafilococ, *Candida sp, Clostridium difficile*)
  - CS2 orale sunt puternic generatoare de tulpini bacteriene rezistente, motiv pentru care autoritățile internaționale recomandă limitarea ultilizării acestora.

- **Interacțiuni medicamentoase** – nu au fost descrise.
- **Precauții de utilizare si contraindicații specifice:**
  - La pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinine;
  - În sarcină, CS2 traversează placenta către făt, fără a se fi observat vreun efect teratogen la făt. Cea mai studiată și utilizată în sarcină este cefuroxima, motiv pentru care ea este CS2 preferată în sarcină.

Cefalosporinele de generația a III-a și a IV-a

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia cefalosporinelor de generația a 3-a (CS3) sunt prezentate în tabelul 5b.

CS3 au spectrul antibacterian al CS2, care a fost extins către BGN, cu mențiunea că activitatea lor pe cocii gram (+) este mai redusă comparativ cu CS1 și CS2. Există niște diferențe de spectru între diverșii reprezentanți ai CS3:

- Cefotaxima și ceftriaxona sunt mai active pe cocii gram poztivi (pneumococ, stafilococ Meti-S) și mai puțin active pe BGN.
- Ceftazidima este mai activă pe BGN, fiind de obicei activă și asupra *Pseudomonas spp* și *Acinetobacter spp.* Din păcate, în ultimele decenii a crescut alarmant rata de rezistență dobândită la CS3 a BGN, în special prin secreția de ESBL.
- CS3 sunt inactive pe majoritatea anaerobilor, cu excepția *Fusobacterium spp* și *Prevotella spp.* Moxalactamul este CS3 cu cea mai bună activitate asupra anaerobilor. Se înregistrează însă o creștere a ratei de rezistență dobândită a celor 2 specii de anaerobi la CS3.
- CS3 sunt însă inactive asupra: stafilococului Meti-R, enterococului și *Listeriei monocytogenes*, care rămân "oile negre" ale CS de generația 1, 2 și 3.

CS4 au spectrul antibacterian al CS3, care a fost lărgit către BGN, inclusiv piocianic. CS4 sunt CS cu spectrul cel mai larg, fiind active în egală măsură atât pe cocii gram (+), cât și pe BGN. Dintre CS4, cefepima este molecula cu spectrul cel mai larg, cuprinzând atât BGN non-fermentativi (*P.aeruginosa și Acinetobacter* spp), cât și enterobacteriile de grup 3, producătoare de cefalosporinază inductibilă. Cefpiroma este de obicei activă asupra *Pseudomonas spp* și *Acinetobacter spp.*

CS3 și CS4 au afinitate mult crescută asupra moleculelor țintă (PBP) și sunt mult mai stabile la acțiunea betalactamazelor.

Ceftriaxona are T1/2 lung, fapt care permite administrarea ei în 1-2 prize/ zi. Cefoperazona se concentrează bine biliar, fiind preferată pentru infecțiile abdominopelvine, iar ceftriaxona se concentrează bine în LCR, find preferată în meningite.

- **Principalele indicații terapeutice:**
  - **CS3 orale** au biodisponibilitate și difuzie tisulară mediocre, dar prin spectrul lor antibacterian larg au un impact important asupra microbiotei intestinale, fapt care a condus la recomandarea limitării utilizării CS3 orale în practica clinică curentă. Din păcate, în țara noastră, CS orale sunt recomandate în continuare excesiv și deseori nejustificat, fapt care a contribuit la creșterea alarmantă a rezistenței bacteriilor la CS, astfel încât la ora actuală țara noastră se află printre țările din UE cu ratele cele mai înalte de rezistență bacteriană la CS.

    Actualmente, principalele indicații pentru CS3 orale sunt:
    - Tratamentul de a 2-a intenție în infecțiile ORL:
      - Angine recidivante
      - Sinuzite acute
      - Otite medii acute la copil
      - Exacerbările acute ale BPOC (cefpodoximă proxetil).
    - Cistitele simple necomplicate (cefiximă).
  - **CS3 parenterale** sunt foarte mult utilizate în practica clinică de spital, fiind indicate în:
    - Infecții localizate cu BGN dovediți sensibili pe antibiogramă
    - Infecții sistemice cu BGN dovediți sensibili pe antibiogramă (ceftazidima), în asociere cu antibiotice din alte clase (ex. aminoglicozid)
    - Infecții pneumococice, inclusiv cele cu tulpini de pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină (ceftriaxona)
    - Pneumopatii bacteriene cu pneumococ sau BGN (dovediți sensibili la CS3)

- Pielonefrita acută și infecții urinare severe la bărbat
- Tratamentul empiric al meningitelor acute purulente cu pneumococ, meningococ, *H. influenzae*, inclusiv purpura fulminans (ceftriaxonă)
- Infecții nosocomiale cu BGN (ceftazidimă)
- Febra la pacientul neutropenic, în asociere cu antibiotice din alte clase (ex. aminoglicozid, vancomicină)
- Borelioza *Lyme* - forma precoce sau tardivă (ceftriaxona)
- Febra tifoidă
- Exacerbări BPOC (tratament de a 2-a intenție)
- Antibioticoprofilaxia în chirurgia abdominopelvină.

Efectul sinergic al cefotaximei cu fosfomicina (injectabilă) pe stafilococul auriu Meti-R (MRSA) poate fi util în tratamentul anumitor infecții stafilococice, inclusiv meningite.

Efectul sinergic al ceftriaxonei cu amoxicilina pe *Enterococcus faecalis* fac din această combinație o alternativă la asocierea amoxicilinei cu gentamicina în endocarditele cu *E. faecalis*.

- **CS4 parenterale** ar trebui considerate antibiotice de rezervă și ar trebui recomandate numai cu avizul unei comisii de experți în antibioticoterapie din spitalul respectiv, în vederea limitării extinderii rezistenței bacteriilor și către această ultimă generație de CS. Astfel, actualmente CS4 sunt indicate în:
  - Infecțiile nosocomiale severe
  - Infecțiile la neutropenic, în asociere cu 1-2 antibiotice din alte clase (ex. aminoglicozide)
  - Infecțiile sistemice severe, polimicrobiene.

- **Reacții adverse specifice:**
  - **Reacții alergice.**
  - **Pseudo-litiază biliară** – observată după tratamentele prelungite cu ceftriaxonă, mai ales la nou-născut.
  - **Disbioză intestinală:** CS3 fac parte din grupul antibioticelor care au cel mai mare impact ecologic asupra microbiotei intestinale, producând dismicrobisme intestinale severe, fapt ce crește riscul de diareee postantibiotice (inclusiv de colită cu *C.Difficile*). Aceste efecte par a fi mai reduse la cefotaximă comparativ cu ceftriaxona.
  - CS3 sunt antibiotice intens **generatoare de rezistență bacteriană.**
  - **Tulburări de ritm cardiac** în cazul administrării rapide pe cateter venos central a cefotaximei.
- **Interacțiuni medicamentoase:** nu au fost raportate
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  - La pacienții cu insuficiență renală este rareori nevoie de adaptarea posologiei în funcție de clearence-ul la creatinină, dar există diferențe de la o moleculă la alta, motiv pentru care este necesară studierea RCP-ului pentru fiecare CS3 și CS4 în parte. Pentru ceftriaxonă nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficineță renală.
  - **Pentru sarcină și alăptare** nu există suficiente date, însă având în vedere datele existente pentru alte beta-lactamine, se consideră că CS3 și CS4 pot fi utilizate în sarcină, atunci când ele sunt necesare.

Cefalosporine anti-stafilococice (anti-MRSA)

Din aceasta nouă clasă de CS fac parte Ceftarolina și Ceftobiprolul, ele fiind singurele CS active pe stafilococii Meti-R.

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia cefalosporinelor anti-MRSA sunt prezentate în tabelul 5b.

CS anti-MRSA au spectrul CS2, la care se adaugă stafilococii Meti-R.

CS anti-MRSA NU sunt active pe:

- Enterobacteriile secretoare de ESBL
- BGN non-fermentativi *(P. aeruginosa. Acinetobacter spp)*
- Bacteriile atipice*: Mycoplama pneumoniae, Chlamydia psittaci / pneumoniae, Coxiella Burnetti.*

- **Principalele indicații terapeutice:**

Recomandările actuale sunt ca CS anti-MRSA să fie considerate antibiotice de rezervă și să fie utilizate numai pentru infecțiile pentru care nu există alte alternative terapeutice active:

- Infecții plurimicrobiene cu bacterii multirezistente

- La pacienții cu intoleranțe sau comorbidități care contraindică alte antibiotice active pe MRSA.

În practica clinică, CS anti-MRSA trebuie să fie utilizate mai ales pentru tratamentul infecțiilor stafilococice localizate sau sistemice (în special cele cu stafilococi Meti-R), atunci când nu există alte alternative terapeutice active pe MRSA, care să aibă spectru mai îngust și care să nu aibă toxicități incompatibile cu copatologiile pacientului.

Principalele indicații terapeutice pentru CS anti-MRSA sunt:

- Pneumonii comunitare (ceftarolină, ceftobiprol)
- Pneumonii nosocomiale (ceftobiprol), cu excepția pneumoniilor la pacientul ventilat mecanic
- Infecții ale pielii și țesuturilor moi (ceftarolină).

Efectul sinergic cu daptomicina pe numeroase tulpini de *S. aureus* poate reprezenta o alternativă terapeutică în cazul infecțiilor grave, refractare la antibioticoterapia de primă intenție.

- **Reacții adverse specifice:**
  - Neutropenie - descrisă după tratamente prelungite și / sau cu doze mari
  - Hiponatremie, hipopotasemie
  - Exantem cutanat – observat mai frecvent la populațiile asiatice (la ceftarolină).
- **Interacțiuni medicamentoase** – nu au fost raportate.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  - **La pacienții cu insuficiență renală** este necesară adaptarea posologiei în funcție de clereance-ul la creatinină;
  - **Evitarea administrării ceftobiprolului în soluții care conțin calciu**, pentru a evita precipitarea ceftobiprolului;
  - **Pentru sarcină și alăptare** nu există suficiente date acumulate, însă având în vedere datele existente pentru alte beta-lactamine, se consideră că CS anti-MRSA pot fi utilizate în sarcină, atunci când ele sunt necesare.

1.3.4. MONOBACTAMII

Această clasă de BL este mai puțin utilizată și are un singur reprezentant, *Aztreonamul* de administrare IV. El nu este disponibil în țara noastră.

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia monobactamilor sunt prezentate în tabelul 5c.

Spectrul antibacterian este îngust și include numai bacterii gram (-) aerobe.

- **Principalele indicații terapeutice** sunt:
  - Infecții severe cu BGN sensibili, localizate și sistemice, cu excepția meningitelor
    - Infecții urinare, atunci când antibioterapia de prima linie este contraindicate
    - Pneumonii nosocomiale
    - Bacteriemii
    - Infecții biliare
    - Infecții intraabdominale și pelvine
    - Infecții ale pielii și ale țesuturilor moi.
- **Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase:** nu au fost raportate.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:** la pacienții cu insuficiență renală este necesară adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul creatinină.

1.3.5. CARBAPENEMELE

Carbapenemele sau penemii reprezintă subfamilia de BL cu spectrul antibacterian cel mai larg, care are actualmente 4 reprezentanți, toți de administrare IV: imipenem, meropenem, ertapenem și doripenem.

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare si posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia carbapenemelor sunt prezentate în tabelul 5c.

Carbapenemele au un spectru antibacterian ultra-larg, care cuprinde atât coci gram (+), cât și coci gram (-), atât bacili gram pozitivi, cât și BGN (inclusiv pe cei secretori de ESBL), atât bacterii aerobe, cât și anaerobe (Tabel 5c).

Carbapenemele NU sunt active pe:

- Stafilococii Meti-R

- *E. faecalis* rezistent la vancomicină (VREF)
- *E. faecium*
- *Stenotrophomonas maltophila*
- BGN secretori de metalo-betalactamaze (carbapenemaze)
- Bacterii atipice: *Micoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Ricketsia spp, Coxiella Burnetti*
- *Mycobacterium tuberculosis*.

Din păcate, din cauza utilizării excesive și uneori nejustificate a carbapenemelor, în ultimii ani s-a constatat o creștere alarmantă a ratei de rezistență a bacteriilor la carbapeneme. De aceea, actualmente, toate autoritățile medicale internaționale recomandă ca utilizarea carbapenemelor să fie limitată pentru situațiile în care nu există altă alternativă terapeutică eficientă și sigură, având ca scop limitarea emergenței tulpinilor bacteriene secretoare de carbapenemaze. Mecanismele prin care se poate instala rezistența bacteriană la carbapeneme sunt: impermeabilitatea peretelui bacterian pentru carbapeneme (mutații la nivelul porinelor), mecanismul pompei de eflux și inactivarea enzimatică de către carbapenemaze.

Imipenemul este asociat cu cilastatin, acesta din urmă fiind un inhibitor competitiv reversibil și specific al dihidropeptidazei-I - enzima renală ce metabolizează și inactivează imipenemul. Cilastatinul, prin inhibiția acestei enzime care inactivează imipenemul va crește timpul de înjumătățire al imipenemului. Cilastatinul nu posedă activitate antibacteriană intrinsecă.

Ertapenemul este singura carbapenemă care nu are activitate asupra *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter* spp. Unii specialiști recomandă creșterea dozelor de ertapenem de la 1g/24 ore la 1 g/12h în cazul infecțiilor dificil de tratat (ex. infecții osteoarticulare sau prostatite).

În meningite este necesară creșterea dozei de meropenem de la 3 g/zi (1 g IV la 8 ore) la 6 g/zi (2g IV la 8 h).

- **Principalele indicații terapeutice:**

  Indicațiile carbapenemelor sunt actualmente limitate la:
  - Infecții severe, cu germene identificat sau neidentificat, atunci când pacientul prezintă factori de risc pentru infecții cu BGN secretori de ESBL:
    - Pacienți spitalizați în ATI sau cu spitalizări recente în ATI (ventilație mecanică, catetere / sonde multiple etc)
    - Tratamente antibiotice recente cu CS2, CS3, fluoroquinolone, piperacilina / tazobactam etc.
    - Bolnavi colonizați cu BGN secretori de ESBL
    - Pacienți spitalizați în spitale sau secții unde există cazuri de infecții / colonizări cu BGN secretori de ESBL.
  - Infecții severe plurimicrobiene nosocomiale, în special cele produse de BGN producători de ESBL.

  Categoriile de infecții de mai sus se mai pot clasifica astfel:
  - Pneumonii nosocomiale
  - Sepsis nosocomial
  - Infecții intra-abdominale complicate
  - Infecții severe / complicate de piele și părți moi, refractare la opțiunile terapeutice inițiale;
  - Infecții urinare complicate, refractare la opțiunile terapeutice inițiale
  - Meningite cu BGN (meropenem).

  În majoritatea cazurilor este nevoie de asocierea carbapenemei cu un antibiotic din altă familie (ex. aminoglicozid, vancomicină).
- **Reacții adverse specifice:**
  - **Convulsii generalizate** – raportate după administrarea unor doze mari de imipenem și favorizate de prezența insuficienței renale, de prezența unor patologii neurologice subiacente sau de asocierea cu alte medicații proconvulsivante (ganciclovir)
  - **Cefalee, vertij, sindrom confuzional** - raportate mai ales la vârstnici, după ertapenem
  - **Citoliză hepatică** - rareori raportată după ertapenem.
- **Interacțiuni medicamentoase:**
  - Incompatibilitatea chimică a imipenemului cu soluțiile care conțin lactați
  - Incompatibilitatea chimică a ertapenemului cu soluțiile care conțin dextroză
  - Riscul proconvulsivant crește atunci când imipenemul este asociat cu ganciclovirul
  - Carbapenemele reduc concentrația serică a acidului valproic.
- **Precauții de utilizare și contraindicații specifice:**
  - **La pacienții cu insuficiență renală** este necesară adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinină

- **Pentru sarcină și alăptare** nu există suficiente date acumulate, însă având în vedere datele existente pentru alte BL, se consideră că atunci când sunt necesare, carbapenemele pot fi utilizate în sarcină.

1.3.6. INHIBITORII DE BETA-LACTAMAZE

- **Structură și mod de acțiune**

Betalactamazele sunt enzime bacteriene care inactivează beta-lactaminele, acesta fiind unul dintre principalele mecanime prin care bacteriile dobândesc rezistență la betalactamine.

Inhibitorii de beta-lactamaze (IBL) sunt beta-lactamine cu activitate antibacteriană intrinsecă foarte redusă, care se fixează și inhibă ireversibil betalactamazele. Prin asocierea fixă a IBL cu anumite BL se obține un efect sinergic, activitatea antibacteriană a BL fiind restaurată, prin inhibarea de către IBL a activității hidrolitice a beta-lactamazelor.

Pentru ca acest efect sinergic să fie prezent este necesară atingerea și menținerea concentrațiilor optime pentru cele două molecule la locul infecției. În plus, eficacitatea IBL depinde de tipul și de cantitatea de beta-lactamază produsă de către bacterie (*"efect inoculum"*).

IBL aflați actualmente în uz sunt:

- **Acidul clavulanic**
- **Sulbactamul**
- **Tazobactamul**
- **Avibactamul**

Au mai fost aprobați recent încă 2 IBL:

- **Relebactamul**
- **Vaborbactamul**

Principalele asocieri de beta-lactamine cu IBL utilizate în practica clinică sunt enumerate mai jos, cu menționarea în paranteză a denumirii comerciale celei mai cunoscute:

- **Amoxicilină + Acid clavulanic** *(Augmentin)*
- **Ampicilină + Sulbactam** *(Unasyn)*
- **Piperacilină + Tazobactam** *(Tazocin)*
- **Ticarcilină + Acid clavulanic** *(Timentin)*
- **Cefoperazonă + Sulbactam** *(Sulperazon)*
- **Ceftolozan + Tazobactam** *(Zerbaxa)*
- **Ceftazidim + Avibactam** *(Zavicefta)*
- **Ceftarolin + Avibactam** *(Teflaro)*
- **Aztreonam + Avibactam** *(Allergan)*
- **Imipenem + Relebactam** *(Recarbio)*
- **Meropenem + Vaborbactam** *(Vabomere).*

- **Spectrul antibacterian, farmacocinetică, farmacodinamică, mod de administrare și posologie**

Spectrul antibacterian, farmacocinetica, farmacodinamica, modul de administrare și posologia combinațiilor de BL și IBL sunt prezentate în tabelele 5a, 5b și 5c.

Acidul clavulanic și **sulbactamul** inhibă exclusiv penicilinazele (nu și cefalosporinazele), restaurând efectul antibacterian al penicilinelor de tip A asupra enterobacteriilor de grup 2, îndeosebi a celor secretoare de penicilinaze (tabelul 4).

Adăugarea acidului clavulanic restaurează activitatea beta-lactaminei asupra stafilococilor Meti-S secretori de penicilinază (> 90% din tulpinile de stafilococ secretă penicilinaze) dar nu și asupra stafilococilor Meti-R sau a pneumococului cu sensibilitate diminuată la penicilină, deoarece în aceste 2 ultime cazuri mecanismul implicat în dobândirea rezistenței nu este secreția de beta-lactamaze, ci modificarea moleculei țintă pentru beta-lactamină (PBP) din structura bacteriei.

Tazobactamul posedă o bună afinitate pentru penicilinaze și cefalosporinaze, însă este inactiv pe numeroase ESBL și pe carbapenemaze.

Avibactamul este un nou IBL, care este activ pe aproape toate beta-lactamazele, cu excepția carbapenemazelor de clasa B (IMP-1, NDM-1, VIM-1).

- **Principalele indicații terapeutice**:
  - **Amoxicilină-acid clavulanic și amplicilină – sulbactam:**
    - Antibioticoterapia empirică (probabilistică) în:
      - Sinuzita acută purulentă non-maxilară
      - Sinuzita de origine dentară

- Exacerbarea acută de BPOC
- Pneumonie comunitară a adultului cu factori de risc, dar fără semne de gravitate
- Suprainfecția bacteriană a plăgilor produse prin mușcătură de animal
- Infecții bucodentare (stomatologice) de gravitate medie (indicație de a 2-a intenție), având avantajul unei bune acțiuni pe bacteriile anaerobe din cavitatea bucală.

- Antibioticoterapia țintită (după identificarea agentului etiologic și testarea lui la AB) în:
  - Infecții urinare
  - Infecțiile digestive
- Antibioticoprofilaxia recomandată în:
  - Prevenția suprainfectării plăgilor produse după mușcătură de animal
  - Prevenția suprainfectării plăgilor traumatice contaminate

- **Piperacilina – tazobactam** ar trebui să fie rezervată utilizării intraspitalicești pentru:
  - Infecțiile grave cu BGN rezistenți la alte beta-lactamine (cu excepția meningitelor)
  - Infecții plurimicrobiene
  - Antibioticoterapia empirică la neutropenicul febril.
- **Ticarcilina – acid clavulanic** ar trebui să fie rezervată utilizării intraspitalicești pentru:
  - Infecții grave cu BGN rezistenți la alte beta-lactamine (cu excepția meningitelor)
  - Infecții plurimicrobiene
  - Infecții cu *Stenotrophomonas maltophila.*
- **Ceftazidim – avibactam și ceftolozan – tazobactam** sunt relativ recent intrate în practica clinică și trebuie să fie rezervate infecțiilor localizate sau sistemice cu BGN multirezistenți la antibiotice, pentru care nu există alte alternative terapeutice:
  - Infecții intraabdominale complicate, în asociere cu un antibiotic activ pe bacteriile anaerobe (ex.metronidazol)
  - Infecții urinare complicate (pielonefrită acută).

Pentru acidul clavulanic se recomandă a nu se depăși doza de 15 mg/kg/zi la copil și de 1200 mg/zi la adult. De aceea, pentru antibioticoterapia endocarditelor acute cu bacterii sensibile, unde sunt necesare doze mari de amoxicilină, nu poate fi utilizată asocierea amoxicilină + acid clavulanic, deoarece pentru a avea doza necesară de amoxicilină s-ar depăși doza maximă zilnică de acid clavulanic.

- **Reacții adverse specifice:**
  - Tulburări digestive frecvente, care afectează aproximativ 10% dintre pacienții tratați cu asocierea amoxicilină +acid clavulanic
  - Colită cu *Cl. Difficile*
  - Infecții cu *Candida spp.*
- **Interacțiuni medicamentoase, precauții și contraindicații**: nu au fost raportate.

Tabelul 5a. PENICILINELE: Clasificare, spectru antibacterian, date farmacologice, modalități de administrare și posologie

Clase de peniciline	Spectrul antibacterian	Farmacocinetică	Mod de administrare și posologie[1]
Penicilina G (Benzil-penicilina sodică sau potasică)	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **CGP:** *Streptococcus spp* **BGP:** *Corynebacterium . diphteriae, Listeria monocytogenes, Bacillus anthracis, Erysipelothrix rhusiopathiae, Actinomyces spp.* **CGN:** *Neisseria meningitidis* **BGN:** *Streptobacillus moniliformis, P. Multocida* **Bacterii anaerobe** (cu excepția *Bacteroides spp* și *Clostridium difficile*) **Spirochete:** *Treponema spp, Borrelia spp,Lleptospira spp.*	**Fixare de proteinele serice:** 65% **Distribuție tisulară:** penicilinele difuzează greu în SNC /LCR (5%), ochi, os și prostată. **T1/2:** 30 min **Eliminare:** renală sub formă activă.	**Injectabil: IM-IV** 4-6 administrări /zi sau în perfuzie endovenoasă continuă de 4h. **Adulți:** 6-50 MUI/zi (se recomandă să nu se depășească 20 MUI/zi) **Copii:** 50-150.000 UI/kg/zi (max. 20 UI/zi)
Penicilina V (Fenoxi-metil-penicilina)		**Biodisponibilitate:** 50-60% **Fixare de proteinele serice** : 80% **Distribuție tisulară:** penicilinele difuzează greu în SNC /LCR, ochi, os și prostată. **T1/2 :** 2h **Eliminare**: renală	**PO, a jeun:** 3-4 administrări/zi, cu 30-60 min înainte de masă **Adulți:** 2-4 MUI/zi **Copii:** 100-200.000 UI/kg/zi

Benzatin benzil-peniciline	**Specii bacteriene cu rezistență dobândită:** - **Stafilococi:** >90% dintre tulpini sunt rezistente la peniciline prin sinteza de beta-lactamaze. - **Pneumococi :** 25-40% din tulpini au sensibilitate diminuată sau sunt rezistente la peniciline prin modificarea moleculelor țintă (PBP) **Specii bacteriene cu rezistență naturală:** – Enterococi, BGN, *Bacteroides* spp, *Mycobacterii, Mycoplasma spp, Chlamydia spp, Rickettsia spp*	**Distribuție tisulară:** penicilinele difuzează greu în SNC /LCR. **T1/2:** penicilinele retard ating o concentrație serică maximă după 1 oră, iar nivelurile serice eficace se mențin 2-3 săptămâni. **Eliminare**: renală	**Strict IM** **Doză unică sau o doză la 1-2-4 săptămâni** în funcție de indicație. **Adult:** 2,4 MUI/injecție **Copil:** 600.000 UI/injecție
Peniciline M: **Oxacilină** **Cloxacilină**	**Specii bacteriene de obicei sensibile [2]:** Stafilococul meticilino-sensibil (Meti-S sau MSSA), *S.pyogenes, C.perfringens.* **Specii bacteriene cu rezistență dobândită:** stafilococul meticilino-rezistent (Meti-R sau MRSA) **Specii bacteriene cu rezistență naturală**: CGN, BGN, BGP, anaerobi	**Biodisponibilitate:** Cloxacilina - 50% După administrarea orală, timpul în care concentrația plasmatică a cloxacilinei se menține peste CMI50 reprezintă 10-15% din intervalul dintre 2 administrări pentru stafilococ și 30% pentru *S. pyogenes*, ceea ce este insuficient pentru majoritatea indicațiilor Calea orală este rezervată numai pentru infecțiile cutanate necomplicate **Fixarea de proteinele serice**: > 90% **Distribuție tisulară precară**, aceasta fiind foarte redusă în LCR, SNC, ochi, lichid de ascită, prostată. **T1/2:** 30-60 min **Eliminare:** renală	**IV**, 4-6 administrări/zi **Adulți**: 8-12 g/zi (maxim 12g/zi) **Copii:** 100-200 mg/kg/zi (maxim 12g/zi) **PO** (cloxacilin) 3 administrări / zi, cu 30-60 min înainte de masă **Adulți:** 50mg/kg/zi (maxim 4g/zi) **Copii:** 50mg/kg/zi (maxim 4g/zi)
Penicilinele A: **Amoxicilina** **Ampicilina**	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **CGP:** streptococi, *Enterococcus faecalis* **BGP:** *Listeria monocytogenes, Corynebacterium diphteriae, Erysipelothrix rhusiopathiae, Actinomyces* **CGN**: *Neisseria meningitidis* **BGN**: enterobacterii de grup 0 si 1, *Bordetella pertussis, Eikenella spp* **Anaerobi** – *Clostridium spp* (cu excepția *C. Difficile*), Peptostreptococi **Spirochete:** *Treponema spp, Borrelia spp, Leptospira spp* **Specii bacteriene cu rezistență dobândită**: stafilococi (>90% dintre tulpini), pneumococ (10% din tulpini), enterobacterii, *E. faecium* (80%), *H. influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Fusobacterium spp, Prevotella spp* **Specii bacteriene cu rezistență naturală:** Enterobacterii de grup ≥ 2[3], *Moraxella spp, Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Xanthomonas spp, Flavobacterium spp, Alcaligenes spp.*	**Biodisponibilitate:** ampicilină – 40%, amoxicilină - 80% **Fixare de proteinele serice**: amoxicilina - 20%, acid clavulanic - 25% **Distribuție tisulară:** Difuzează bine în bilă, urină, secreții respiratorii, plămân, Pentru os sunt necesare doze mari Difuzează greu în LCR (dar mai bine decât penicilina G): <1% în absența inflamației meningelui și 8-90% în prezența meningitei. Difuzie slabă în prostată **T1/2**: 1h **Eliminare:** biliară (15%) , urinară (70%) sub formă activă.	**IM-IV:** 3-6 administrări/zi **PO:** 2-4 administrări/zi, în timpul mesei **Adulți:** 2g/zi sau 200mg/kg/zi (maxim 12 g/zi) **Copii:** 50-200mg/kg/zi

	În asociere cu acid clavulanic (amoxicilina) sau cu sulbactam (ampicilina): spectrul antibacterian al penicilinelor A se lărgește către unele enterobacterii producătoare de penicilinaze, stafilococul meticilino-sensibil (MSSA) și către anumiți anaerobi		
Carboxi-peniciline sau Penicilinele "anti-piocianic": **Ticarcilina**	Spectrul ticarcilinei este spectrul amoxicilinei lărgit către alți BGN non-producători de beta-lactamaze, inclusiv *P. aeruginosa*. Ticarcilina are activitate mediocră pe cocii gram (+), fiind inactivă pe stafilococul penicilinazo-secretor și mai puțin activă pe enterococ. Asocierea ticarcilinei cu inhibitorii de beta-lactamază (acid clavulanic) lărgește spectrul antibacterian către BGN secretori de penicilinaze (enterobacterii din grupul 2)[3] , BGN secretori de unele ESBL, dar și către *Stenotrophomonas maltophilia* și unele bacterii anaerobe.	**Fixarea de proteine serice:** ticarcilina - 45% acid clavulanic - 25% **Distribuție tisulară bună,** inclusiv în lichidele interstițiale, plămân, abdomen și os. **Difuziune slabă în LCR** (care crește atunci când meningele este inflamat) **T1/2**=1h **Eliminare:** renală.	**IV**, 3 administrări/zi 250 mg/kg/24h
Ureido-Penicilinele: **Piperacilina**	Spectrul piperacilinei este similar cu spectrul tircarcilinei, dar cu o activitate superioară asupra *Enterococcus faecalis și P. aeruginosa*. **În asociere cu tazobactam,** spectrul piperacilinei este identic cu cel al asocierii ticarcilină-acid clavulanic, dar cu o activitate superioară pe *P.aeruginosa* , asocierea fiind însă inactivă pe *S.maltophilia.*	**Fixarea de proteinele serice:** 15% **Distribuție tisulară bună,** inclusiv în lichidele interstițiale, plămân, abdomen și os. **Difuziune slabă în LCR** (care crește atunci când meningele este inflamat) **T1/2**=1h **Eliminare:** renală și digestivă	**IV**, 3 administrări/zi 250-500 mg/kg/24h La pacienții cu infecții severe din ATI / hematologie și la cei cu infecții cu BGN rezistenți se recomandă administrarea ticarcilinei în perfuzii lente (4 h) sau în perfuzii continue.
Pivmecilinam	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** enterobacterii (inclusiv unele enterobacterii secretoare de ESBL)	**Biodisponibilitate:** 75% **Fixarea de proteinele serice:** 10-15% **Distribuție tisulară** -foarte bună în urină și bilă -slabă în LCR **T1/2**=1h **Eliminare**: renală și biliară	**PO**, 2-3 administrări/zi, 600-1600 mg/24 h
Temocilina	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** enterobacterii, inclusiv tulpinile secretoare de cefalosporinaze sau ESBL și *Burkholderia cepacia* **Specii bacteriene cu rezistență dobândită**: *Enterobacter spp, Serratia spp.* **Specii bacteriene cu rezistență naturală:** bacteriile gram(+), bacteriile anaerobe, *P.aeruginosa, Acinetobacter spp, Stenotrophomonas spp.*	**Fixarea de proteinele serice:** 80% **Distribuție tisulară bună** la nivel urinar (inclusiv prostata) și biliar. **Difuzie tisulară slabă** în LCR (care crește atunci când meningele este inflamat). **T1/2** = 5h **Eliminare**: renală și digestivă	**IV-IM**, 2 administrări/zi **Adulți**: 2-6 g/zi **Copii:** 25-50mg/kg/zi (maxim 4g/zi)

Legendă:

1 – Posologiile sunt calculate pentru pacienții cu funcție renală / hepatică normală, iar dozele variază în funcție de indicație.
2 – Specii bacteriene de obicei sensibile – atunci când peste 90 % din tulpinile speciei respective sunt sensibile la acest AB.
3 – Vezi tabelul 4 și tabelele 6a și 6b
CGP – coci gram (+); CGN – coci gram (-); BGP – bacili gram pozitivi; BGN – bacili gram negativi; T1/2 – timp de înjumătățire; IM – intramuscular; IV – intravenos ; PO (per os – cale de administrare orală), MUI – mega-unități internaționale; MRSA – *Methicilin-Resistant-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-R – stafilococi meticilino rezistenți; MSSA - *Methicilin-Sensitive-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-S – stafilococi meticilino-sensibili; SNC – sistem nervos central; LCR – lichid cefalorahidian.

Tabelul 5b. CEFALOSPORINELE: clasificare, spectru antibacterian, date farmacologice, modalități de administrare și posologie

Clase de cefalosporine	Spectru antibacterian	Farmacocinetică	Modalități de administrare și posologie			
			Cefalosporina (DCI)	Cale de administrare Nr. administrări / zi	Doza zilnică la Adulți	Doza zilnică la Copii
Cefalosporine de generația 1 (CS1)	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **CGP:** streptococi, MSSA. **Unii BGN** neproducători de beta-lactamaze: enterobacterii grup 0-2[3]. **Anaerobi** **Specii bacteriene rezistente:** MRSA, enterococi, *Listeria monocytogenes*, enterobacterii din grup ≥3[3], BGN nefermentativi (*P. aeruginosa*), *Bacteroides spp.*	**Biodisponibilitate** =75-100% **Fixarea de proteinele serice:** <30% **Distribuție tisulară:** bună in majoritatea țesuturilor, cu excepția SNC și LCR **T1/2**=45min-2h **Eliminare**: renală	**Cefalexina**	**PO** 3-4 administrări /zi	1-4 g / zi	50-100 mg/kg/zi
			Cefazolina	**IM-IV** 2-3 administrări /zi	2-6 g / zi	50-100 mg/kg/zi
Cefalosporine de generația 2 (CS2)	Spectrul CS2 este similar cu cel al CS1, dar este **extins către unele enterobacterii de grup 3**[3] (în funcție de profilul lor de rezistență și de moleculele luate în considerare).	**Biodisponibilitate:** 30-40% **Fixarea de proteinele serice:** <30% **Distribuție tisulară**: bună la nivelul tuturor țesuturilor, cu excepția SNC și LCR **T1/2**=1h **Eliminare**: renală	**Cefa-mandola**	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	3-6 g / zi	-
			Cefu-roxima	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	2-6 g / zi	-
			Cefu-roxim axetil	**PO** 2 administrări /zi	500 mg-1g/zi	-
Cefamicine	Spectrul Cefamicinelor este similar cu cel al CS2, dar este **teoretic extins la unele enterobacterii secretoare de ESBL**. Nu există însă suficiente date de eficacitate clinică asupra enterobacteriilor secretoare de ESBL, cu excepția infecțiilor urinare cu *E. Coli* secretor de ESBL.	**Fixarea de proteinele serice:** 65-80% **Distribuție tisulară:** bună în majoritatea țesuturilor, cu excepția LCR și SNC **T1/2**=45min **Eliminare:** renală	**Cefoxitina**	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	3-6 g / zi	-
			Cefotetan	**IM-IV** 2-3 administrări /zI	2-4 g / zi	30-60 mg/kg/zi
Cefalosporine de generația 3 orale (CS3 orale)	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **CGP:** streptococi, MSSA **CGN:** *Neisseria spp* **BGP:** *Corynebacterium spp*	**Biodisponibilitate:** 50% **Fixarea de proteinele serice:** 20-65% **Distribuție tisulară: bună,**	**Cefixima**	**PO** 2-3 administrări /zi	400-600 mg/zi	8 mg /kg/zi
			Cefpo-doxima proxetil	**PO** 2 administrări /zi	200-400 mg/zi	8 mg /kg/zi

	BGN :enterobacterii grup 0-5[3] , BGN nonfermentativi: *P. aeruginosa* (ceftazidima, cefepima), *Pasteurella spp, Haemophilus spp*, **Spirochete.** **În asociere cu un inhibitor de beta-lactamază spectru** CS 3 se lărgește spectrul către numeroși BGN secretori de ESBL și carbapenemaze și către unii **anaerobi** (*Fusobacterium spp*, *Propionibacterium spp*), dar cu excepția *Clostridium spp* și a unor tulpini de *Bacteroides spp*. *Acinetobacter spp* și *Stenotrophomonas* spp sunt în mod obișnuit rezistenți, Activitatea asupra MSSA este redusă. **Specii cu rezistență dobândită:** **BGN** secretori de cefalosporinaze de nivel înalt, de ESBL sau de carbapenemaze, **Anaerobi:** *Fusobacterium spp* (20%), *Prevotella spp* (20%), **Specii cu rezistență naturală:** MRSA, Enterococi, *Listeria monocytogenes*, Anaerobi (cu excepția unor tulpini de *Prevotella* și *Fusobacterium*), *Stenotrophomonas. spp*, *Burkholderia cepacia, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci, Coxiella Burnetti, Mycobacterium tuberculosis.*	cu excepția LCR și SNC **T1/2**=2-4h **Eliminare**: principal renală				
Cefalosporine de generația 3 și generația 4 injectabile **(CS3 și CS4 injectabile)**		**Fixarea de proteinele serice**: ceftriaxona: 10%, cefotaxima: 30-50% ceftazidima: 85-95% **Distribuție tisulară bună** în toate țesuturile, inclusiv în LCR (25% când meningele este inflamat) **T1/2**= scurt (1h) cu excepția ceftriaxonei (8h) **Eliminare:** în principal renală. Ceftriaxona are eliminare renală și biliară.	**Cefotaxim**	**IM-IV** 3-4 administrări/zi	2-6 g / zi	100 mg/kg/zi
			Ceftriaxona	**IM-IV** 1 administrare /zi	1-2 g / zi	50 mg/kg/zi
			Ceftazidima	**IM-IV** 3 administrări /zi	2-6 g / zi	50-100 mg/kg/zi
			Cefoperazona	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	2-4 g / zi	50-100 mg/kg/zi
			Cefsulodina	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	2-6 g / zi	30-60 mg/kg/zi
			Cefepima (CS4)	**IV** 2-3 administrări /zi	2-6 g / zi	-
			Cefpiroma (CS4)	**IV** 2 administrări /zi	2-4 g / zi	-
			Ceftazidim + Avibactam	**IV** 3 administrări /zi	6 g / zi	-
			Ceftolozan + Tazobactam	**IV** 3 administrări /zi	3 g / zi	-

Cefalosporine anti-MRSA	Spectrul CS anti-MRSA este similar cu cel al CS2, la care se adaugă MRSA. **CS anti-MRSA NU sunt active pe:** - enterobacteriile secretoare de ESBL - BGN non-fermentativi *(P. aeruginosa. Acinetobacter spp)* - *Mycoplama pneumoniae, Chlamydia psittaci / pneumoniae, Coxiella pneumoniae*	**Fixarea de proteine serice:** 15-20% **Distribuția tisulară** pare să fie bună în numeroase țesuturi (datele existente sunt încă insuficiente). **T1/2**= 3h **Eliminare:** renală sub formă activă	**Ceftarolina**	**IV** 2 administrări /zi	1.200 mg/zi	-
			Ceftobiprol	**IV** 3 administrări /zi	1.500 mg/zi	-

Legendă:

1 – Posologiile sunt calculate pentru pacienții cu funcție renală / hepatică normală, iar dozele variază în funcție de indicație.
2 – Specii bacteriene de obicei sensibile – atunci când peste 90 % din tulpinile speciei respective sunt sensbile la AB.
3 – Vezi tabelul 4 și tabelele 6a și 6b
CGP – coci gram (+); CGN – coci gram (-); BGP – bacili gram pozitivi; BGN – bacili gram negativi; T1/2 – timp de înjumătățire; IM – intramuscular; IV – intravenos ; PO (per os – cale de administrare orală), MUI – mega-unități internaționale; MRSA – *Methicilin-Resistant-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-R – stafilococi meticilino-rezistenți; MSSA - *Methicilin-Sensitive-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-S – stafilococi meticilino-sensibili; SNC – sistem nervos central; LCR – lichid cefalorahidian.

Tabelul 5c. CARBAPENEMELE și MONOBACTAMII: clasificare, spectru antibacterian, date farmacologice, modalități de administrare și posologie

Clasa de Beta-lactamine	Spectru antibacterian	Farmacocinetică	Modalități de administrare și posologii uzuale			
			Molecula (DCI)	Cale de administrare Nr. administrări / zi	Doza zilnică la Adulți	Doza zilnică la Copii
Carbapeneme	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **CGP:** streptococi, MSSA, *E.faecalis* (cu excepția Ertapenemului). **CGN:** *Neisseria spp* **BGP:** *Listeria spp* **BGN:** enterobacterii, inclusiv cele secretoare de ESBL și BGN nonfermentativi, precum *P.aeruginosa, Acinetobacter spp* (cu excepția Ertapenemului). **Anaerobi** **Specii cu rezistență dobândită:** BGN secretori de carbapenemaze. Impermeabilitatea peretelui bacterian pt carbapeneme (15% din tulpinile de *P.aeruginosa*) **Specii cu rezistență naturală:** MRSA, *E. faecium, Corynebacterium jeikeium* și *C. urealyticum, Legionella pneumophila, Mycoplasma*	**Fixarea de proteinele serice:** meropenem – 2%, imipenem – 20%, cilastatin - 40%, ertapenem - 90% **Distribuție tisulară bună în toate țesuturile,** inclusiv în SNC și LCR (mai ales pentru meropenem) **T1/2 =** **1h** - imipenem și meropenem **4h** – ertapenem **Eliminare:** predominant renală	**Imipenem**	**IM-IV** 3-4 administrări /zi	2-4g/zi	60 mg/kg/zi
			Meropenem	**IV** 3 administrări /zi	2-6g/zi	60 mg/kg/zi
			Ertapenem	**IV** 1 administrare / zi[4]	1g/zi	-
			Doripenem	**IV** 3 administrări/zi	1,5-3g / zi	
			Meropenem-vaborbactam	**IV** 3 administrări /zi	12 g/zi (6g+6g)	

	pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Coxiella Burnetti, Mycobacterium tuberculosis, Stenotrophomonas maltophila.					
Mono bactami	**Specii bacteriene de obicei sensibile[2]:** **BGN aerobi** **Specii rezistente:** **BGP** **BGN:** *Acinetobacter baumanii, Alcaligenes spp, Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas malthophila.* **Bacterii anaerobe**	**Fixarea de proteine serice:** 55% **Distribuție** tisulară bună în toate țesuturile, inclusiv SNC și LCR **T1/2** = 2h **Eliminare:** predominant renală	**Aztre-onam**	**IM-IV** 3 adminis-trări /zi	3-8g/zi	30-50 mg/kg/zi

Legendă:

1 – Posologiile sunt calculate pentru pacienții cu funcție renală / hepatică normală, iar dozele variază în funcție de indicație.
2 – Specii bacteriene de obicei sensibile – atunci când peste 90 % din tulpinile speciei respective sunt sensibile la AB.
3 – Vezi tabelul 4 și tabelele 6a și 6b
4 – Unii specialiști recomandă creșterea dozelor de ertapenem de la 1g/24 ore la 1 g/12h în cazul infecțiilor dificil de tratat (ex. infecții osteoarticulare sau prostatite).
CGP – coci gram (+); CGN – coci gram (-); BGP – bacili gram pozitivi; BGN – bacili gram negativi; T1/2 – timp de înjumătățire; IM – intramuscular; IV – intravenos ; PO (per os – cale de administrare orală), MUI – mega-unități internaționale; MRSA – *Methicilin-Resistant-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-R – stafilococi meticilino-rezistenți; MSSA - *Methicilin-Sensitive-Staphylococcus Aureus*; Stafilococi Meti-S – stafilococi meticilino-sensibili; SNC – sistem nervos central; LCR – lichid cefalorahidian.

Tabelul 6a. Clasificarea enterobacteriilor după mecanismul de rezistență naturală la beta-lactamine

Clasificarea enterobacteriilor după mecanismul de rezistență naturală la beta-lactamine				
Grup	**Grup 1**	**Grup 2**	**Grup 3**	**Grup 4**
Principalele specii din grup	*Escherichia coli** *Proteus mirabilis* *Salmonella spp* *Shigella spp*	*Klebsiella spp* *Citrobacter koseri*	*Enterobacter spp* *Serratia spp* *Morganella spp* *Providencia spp* *Citrobacter freundii*	*Yersinia spp*
Mecanisme de rezistență naturală	**Absența β-lactamazelor**	**Penicilinaze – nivel redus**	**Cefalosporinaze - nivel redus**	**Penicilinaze + Cefalosporinaze**
Fenotipul de rezistență față de diferite clase de β-lactamine				
Aminopeniciline (amoxicilina)	**S**	**R**	**R**	**R**
Aminopeniciline + inhibitor de β-lactamază (amoxicilină + acid clavulanic)	**S**	**S**	**R**	**R**
Carboxipeniciline (ticarcilina)	**S**	**R**	**S**	**R**
Ureidopeniciline (piperacilina)	**S**	**I/R**	**S**	**I/R**
Cefalosporine de gen 1 (cefalotina)	**S/I***	**S**	**R**	**R**
Cefalosporine de gen 3 (cefotaxim)	**S**	**S**	**S**	**S**
Carbapeneme (ertapenem + cilastatin)	**S**	**S**	**S**	**S**

Legendă:

Gen 1/Gen3 – generația întâi/a treia; I – sensibilitate intermediară; R – germene rezistent; S – germene sensibil.
*Escherichia coli detine o cefalosporinază cromozomică exprimată la un nivel redus, rareori detectabilă si non-inductibilă

Tabelul 6b. Fenotipuri de rezistență dobândită a enterobacteriilor la beta-lactamine

Fenotipuri de rezistență dobândită de enterobacterii la beta-lactamine							
	Penicilinaze nivel redus	Penicilinaze nivel înalt	Penicilinaze rezistente la inhibitorii de beta-lactamază	Cefalo-sporinaze nivel redus	Cefalo-sporinaze nivel înalt	Beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL)	Carba-pene-maze
Aminopenici-line (amoxicilina)	R	R	R	R	R	R	R
Aminopeniciline + inhibitor de β-lactamază (amoxicilină + acid clavulanic)	S	I/R	R	R	R	I/R	R
Carboxipeniciline (Ticarcilina)	R	R	R	S	R	R	R
Cefalosporine gen 1 (Cefalotina)	S	R	S	R	R	R	R
Cefalosporine gen 2 (Cefotaxim)	S	S	S	S	R	R	S/R
Carbapeneme (Imipenem + cilastatin)	S	S	S	S	S	S	R

Legendă:

ESBL – beta-lactamaze cu spectru extins; **Gen 1/Gen2** – generația 1-a /2-a; **I** – sensibilitate intermediară; **R** – bacterie rezistentă; **S** – bacterie sensibilă.

1.4. AMINOGLICOZIDELE

Structură și proprietăți comune

Aminozidele sau aminoglicozidele (AG) sunt molecule naturale sau de semisinteză cu activitate bactericidă puternică și rapidă, dependentă de concentrație și cu efect postantibiotic.
AG au molecule de talie mică și sunt zaharuri aminate legate printr-o punte glicozidică la un nucleu central aminociclitol. Structura catenelor laterale este responsabilă de diferențele existente în activitatea diferitelor aminoglicozide (Fig. 12).

Gentamicina

Tobramicina

Amikacina

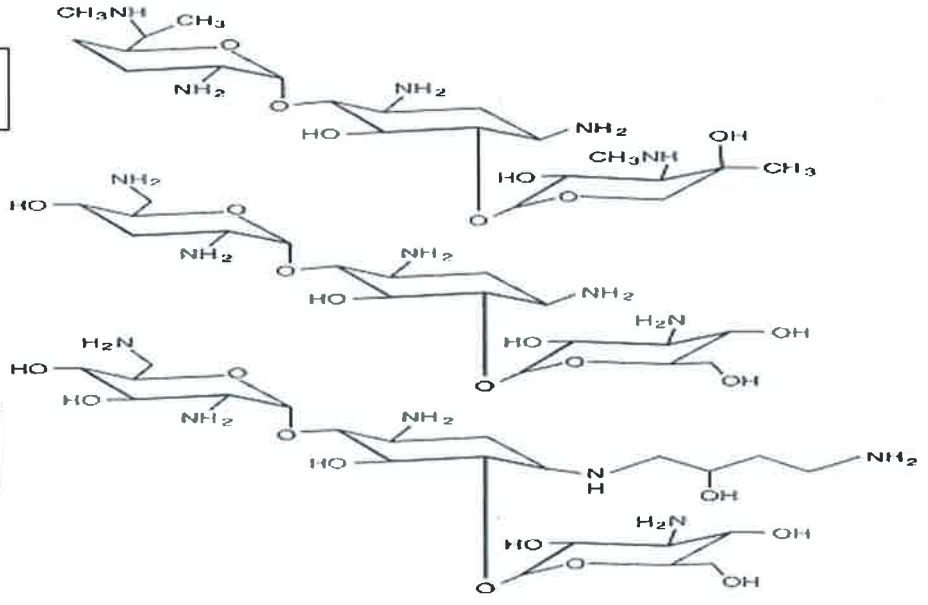


Figura 12. Structura chimică a aminoglicozidelor

Diferitele AG au proprietăți farmacocinetice și farmacodinamice comparabile. Ele nu se absorb din tubul digestiv, motiv pentru care sunt utilizate numai pe cale injectabilă (IV sau IM). Principalii reprezentanți ai AG sunt gentamicina, netilmicina, amikacina și tobramicina. Plazomicina este un AG în curs de dezvoltare pentru tratamentul infecțiilor cu bacterii multirezistente. Kanamicina și derivații săi (amikacina, tobramicina), gentamicina și derivații acesteia (netilmicina) aparțin unei subgrupe de dezoxistreptamine, care au o substituție în pozițiile 4-6. Streptomicina este un derivat monosubstituit al streptaminei. O parte dintre AG au fost scoase din uz sau au indicații limitate din cauza nefrotoxicității și ototoxicității lor.
AG au o structură chimică bazică, motiv pentru care ele au activitate antibacteriană optimă într-un mediu cu pH alcalin. Activitatea antibacteriană a AG este mult diminuată în anaerobioză, în prezența puroiului și într-un mediu cu pH acid.
În mod clasic, AG au fost clasificate în 4 generații, spectrul antibacterian lărgindu-se către *P. aeruginosa* odată cu creșterea generației:

- AG de generația 1-a: Streptomicina, Kanamicina, Neomicina, Spectinomicina
- AG de generația 2-a: Gentamicina, Tobramicina
- AG de generația 3-a: Amikacina, Netilmicina, Isepamicina
- AG de generația 4-a: Plazomicina.

Mecanism de acțiune și mecanisme de rezistență

Mecanism de acțiune

AG inhibă sinteza proteinelor bacteriene, acționând la nivelul subunității ribozomale 30S.

Mecanisme de rezistență

Bacteriile pot dobândi rezistență la AG prin patru mecanisme, care se pot asocia între ele:

- *Inactivarea enzimatică a AG* este mecanismul de rezistență cel mai frecvent întâlnit. El este dobândit plasmidic și odată apărut afectează toate AG. Plazomicina are capacitatea de a rezista la acțiunea enzimelor inactivatoare, motiv pentru care ea are o bună activitate asupra enterobacteriilor secretoare de ESBL și KPC. Există 3 clase de enzime inactivatoare pentru AG:
  - Aminoglicozid-O fosfotransferaze
  - Aminoglicozid-O nucleotidiltransferaze
  - Aminoglicozid-N acetiltransferaze.
- *Alterarea transportului activ prin peretele celular bacterian și/sau diminuarea permeabilității la nivelul membranei externe a BGN*, care conduc la un deficit de acumulare al AG în interiorul celulei bacteriene.
- *Efluxul AG în afara celulei bacteriene prin intermediul pompelor de eflux* (*P. aeruginosa*).
- *Alterarea moleculelor țintă ribozomale 30S*, prin mutații cromozomiale.

Spectrul antibacterian

Specii bacteriene de obicei sensibile

Speciile bacteriene încadrate în această categorie au peste 90% din tulpini sensibile la AG. Aici se încadrează: bacterii gram (+) și gram (-) (bacili și coci), stafilococi Meti-S, *Listeria monocytogenes*, corynebacterii etc. Există unele diferențe de spectru între principalele 4 AG, astfel:

- **Gentamicina și netilmicina** sunt foarte active pe cocii gram pozitivi (CGP), în special pe tulpinile de stafilococ Meti-S.
- **Plazomicina** este singurul AG care are o foarte bună activitate asupra stafilococilor Meti-R.
- Toate AG sunt active asupra bacteriilor gram (-) (bacili și coci), dar există unele diferențe:
  - **Amikacina** este singura activă pe *Providencia spp*.
  - **Tobramicina** are o activitate redusă pe *Serratia marcescens*.
  - **Amikacina** este preferată în infecțiile cu enterobacterii producătoare de ESBL, deoarece procentul de tulpini rezistente la amikacină (30%) este mai mic față de restul AG.
  - **Tobramicina** este preferată în infecțiile cu *P.aeruginosa,* deoarece rezistența *P.aeruginosa* la tobramicină este semnificativ mai redusă față de rezistența la restul AG. Rezistența *P.aeruginosa* la amikacina este deseori de nivel redus, ceea ce permite utilizarea ei în doze mari și în asociere cu un alt antibiotic activ.
  - **Amikacina și tobramicina** sunt cele mai active asupra *A. baumanii*.
  - **Spectinomicina** este preferată pentru *N. gonorrhoeae.*
- Unele AG sunt active asupra *Mycobacterium spp* și fac parte dintre antibioticele utilizate în tratamentul tuberculozei (TBC) multidrogrezistente (TBC-MDR).

- **Streptomicina** este preferată pentru tratamentul infecțiilor cu *M. tuberculosis*-MDR.
- **Amikacina** este preferată pentru tratamentul infecțiilor cu Mycobacterii atipice (*M. avium*).

Specii bacteriene rezistente

- **Rezistență naturală la AG:**

Următoarele specii bacteriene posedă rezistență naturală la AG:

- *Streptococii și enterococii* au rezistența naturală de nivel redus la AG. Asocierea unui AG cu un antibiotic activ pe peretele bacterian (beta-lactamină sau glicopeptid) permite AG să pătrundă intracelular până la molecula țintă ribozomală, obținându-se astfel un efect antibacterian sinergic, demonstrat în special în endocarditele acute cu streptococi sau enterococci
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Burkholderia cepacia*
- *Bacteriile strict anaerobe*
- *Chlamydia spp*
- *Mycoplasma spp*
- *Rickettsia spp*
- *Legionella spp.*

- **Rezistența dobândită la AG**

Rata de rezistență dobândită la AG a crescut mult în ultimele decenii și variază în funcție de molecula de AG și de specia bacteriană. De aceea, actualmente sensibilitatea la AG este imprevizibilă în absența antibiogramei, în special pentru:

- Stafilococii Meti-R, cu mențiunea că plazomicina are o foarte bună activitate pe MRSA
- Enterobacteriile secretoare de ESBL
- *Serratia marcescens*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter baumanii.*

În cazul streptococilor și enterococilor există un mecanism de rezistență dobândită care conferă un nivel înalt de rezistență la AG, ceea ce explică pierderea efectului sinergic al asocierii AG cu beta-lactamine sau glicopeptide, descris mai sus.

Farmacocinetică. Farmacodinamcă.

Farmacocinetică

AG nu sunt absorbite din tubul digestiv, motiv pentru care ele se administrează exclusiv pe cale injectabilă (IV sau IM) sau topică.

Volumul de distribuție este redus (0,3-0,4 l/kg).

Difuziunea tisulară a AG este variabilă în funcție de țesut, astfel încât AG au:

- **Difuzie tisulară bună** în cortexul renal, lichidul sionovial, urechea internă, placentă și lichidul amniotic.
- **Difuzie tisulară mediocră** în cavitatea peritoneală, lichidul pleural, lichidul pericardic, prostată, os, pulmon.
- **Difuzie tisulară slabă** în SNC, LCR (inclusiv prin meninge inflamat), secrețiile bronșice, umoarea apoasă.

Legarea AG de proteinele serice este redusă, fiind estimată la 20%.

$T_{1/2}$ mediu al AG este scurt, fiind estimat la 2h.

AG sunt eliminate pe cale renală sub formă activă, nemetabolizate, astfel încât 85-90% din doza administrată se regăsește în urină în primele 24h.

Particularități farmacocinetice ale AG în funcție de factorii de teren ai pacientului

- **Insuficiență renală**

La pacientul cu insuficiență renală apare o creștere a concentrațiilor serice de AG, o alungire a timpului de injumătățire și o scădere a concentrației urinare de AG. De aceea, la această categorie de pacienți se recomandă efectuarea dozării concentrațiilor serice de AG, în vederea ajustării posologiei AG, aceasta din urmă făcându-se în special prin prelungirea intervalului de timp dintre administrările de AG. Din păcate, puține spitale pot efectua în mod curent dozarea concentrației plasmatice a antibioticelor. AG, având greutate moleculară redusă (500-800 KD) sunt ușor hemodializabile, astfel încât 50% din cantitatea de AG prezentă este epurată în 4-6h.

- **Nou-născut**

La nou-născut și în special la prematuri, volumul de distribuție al AG este crescut, iar eliminarea renală este mai lentă din cauza imaturității funcției renale. De aceea, adaptarea posologiei de AG în funcție de concentrațiile sale serice este indispensabilă la nou-născut, fiind necesară ajustarea dozelor și spațierea în timp a administrărilor.

- **Vârstnici**

Eliminarea AG depinde de funcția renală și nu de vârstă.

- **Pacienții cu arsuri, mucoviscidoză, traumatisme sau boli hematologice**

La aceste categorii de pacienți, concentrațiile serice de AG sunt diminuate prin creșterea volumului de distribuție și a eliminării, fapt care impune creșterea dozelor de AG pentru atingerea unor concentrații serice eficiente.

Farmacodinamică

AG sunt antibiotice bactericide (BC), cu un efect BC dependent de concentrație, efect care se instalează rapid (din prima oră), independent de mărimea inoculului bacterian.
Efectul terapeutic maximal este obținut dacă raportul Cmax / CMI este ≥ 8-10.
Efectul postantibiotic (EPA) este prelungit (2-10 ore, *in vivo*), fapt care permite spațierea în timp a administrărilor de AG.
Există un fenomen numit rezistență adaptativă la prima doză, care se traduce prin creșterea CMI, scăderea vitezei de bactericidie și scăderea duratei EPA după prima doză. De aceea este justificată o doză inițială suficientă și o administrare în doză zilnică unică pentru a atinge un raport Cmax/CMI optim.
Activitatea BC a AG este diminuată în următoarele condiții: anaerobioză, mediu cu pH acid, prezența de puroi (polimorfonucleare și detritusuri tisulare).

Principalele indicații terapeutice

AG nu se utilizează în monoterapie. În marea majoritate a cazurilor AG sunt utilizate în asociere cu antibiotice din familia beta-lactaminelor, glicopeptidelor sau fluorochinolonelor, urmărindu-se următoarele obiective: obținerea unui efect sinergic (demonstrat *in vitro*), lărgirea spectrului antibacterian și prevenirea emergenței rezistenței bacteriene. În mod excepțional, AG pot fi utilizate în monoterapie în infecțiile urinare cu bacterii multirezistente la antibiotice, dacă antibiograma a indicat eficiența AG.

- **Indicații obișnuite ale AG sunt:**
  - Antibioticoterapia empirică la pacienții cu șoc septic, sepsis sever, infecții severe sau infecții la pacienți aflați la risc pentru infecții severe (imunodeprimați, nou-născuți, mucoviscidoză) – în asociere cu alte antibiotice.
  - Infecții severe cu BGN aerobi (sistemice, pulmonare, abdominale, osoase) – în asociere cu alte antibiotice.
  - Infecții produse de *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Serratia spp*, enterobacterii secretoare de cefalosporinaze – în asociere cu alte antibiotice.
  - Infecții sistemice cu stafilococi Meti-S - în asociere cu o penicilină M.
  - Endocardita cu streptococi sau enterococi sensibili, în asociere cu o beta-lactamină sau cu un glicopeptid, cu condiția ca rezistența la respectivul AG să fie de nivel redus.
  - Endocardita cu coci gram (+) pe proteze valvulare – în asociere cu alte antibiotice.
  - Endocardita cu *Bartonella spp* – în asociere cu alte antibiotice.
  - Unele infecții cu streptococi sensibili (*S. viridans*, streptococi de grup B) – în asociere cu alte antibiotice.
  - Listerioza (bacteriemii și meningite cu *L. monocytogenes)* – în asociere cu amoxicilina.
  - Tratamentul empiric al febrei la pacientul neutropenic și la pacientul imunodeprimat – în asociere cu alte antibiotice.

Alegerea unuia sau altuia dintre AG depinde de specia bacteriană suspectată sau identificată (vezi subcapitolul spectrul antibacterian).

- **Indicații particulare ale AG:**
  - Amikacina, streptomicina – în TBC multirezistentă la antibiotice (TBC-MDR sau TBC-XDR).
  - Amikacina – în infecții cu Mycobacterii atipice (*M. avium*) - la pacienții cu SIDA.
  - Spectinomicina – în gonococie (4 g, IM, doza unică).
  - Plazomicina – în infecțiile cu BGN secretori de ESBL.

Reacții adverse specifice

Nefrotoxicitate

- **Frecvența**

Nefrotoxicitatea AG scade odată cu creșterea generației de AG, astfel încât kanamicina este mai nefrotoxică decât gentamicina, iar gentamicina este mai nefrotoxică decât tobramicina și netilmicina. Din cauza nefrotoxicității sale, kanamicina de administrare sistemică a fost scoasă din uzul clinic.

Toxicitatea renală este reversibilă și se datorează leziunilor de tub contort proximal, secundare acumulării de AG în corticala renală.
Incidența nefrotoxicității asociate tratamentului cu AG variază între 5-10%.

- **Factori de risc**

Factorii de risc pentru nefrotoxicitatea AG sunt:

- Vârsta > 75 ani
- Tratamentul prelungit cu AG (durata > 7 zile)
- Utilizarea unor doze mari de AG
- Repetarea curelor de AG la intervale mai mici de 6 săptămâni
- Boală renală preexistentă
- Deshidratare
- Hipoalbuminemie
- Tulburări hemodinamice, dezechilibre acidobazice (acidoza) sau hidroelectrolitice (hipovolemie, hiponatremie, hipopotasemie) preexistente
- Bacteriemia
- Asocierea cu alte medicamente nefrotoxice (glicopeptide, colimicină, amfotericina B, ganciclovir, foscarnet) sau cu diuretice
- Preexistența cirozei Child-Pugh B sau C (contraindicație de administrare a aminoglicozidelor)
- Predispoziție genetică.

În vederea prevenției nefrotoxicității AG se recomandă respectarea următoarelor recomandări:

- Administrarea AG într-o priză zilnică unică
- Reducerea duratei tratamentului la mai puțin de 5 zile
- Monitorizarea concentrațiilor serice de AG
- Monitorizarea funcției renale (uree, creatinină, clearance la creatinină)
- Adaptarea posologiei în funcție de clearance-ul la creatinină (prin creșterea intervalului de timp dintre administrări)
- Evitarea asocierii AG cu alte medicamente nefrotoxice.

Prin respectarea acestor recomandări, incidența nefrotoxicității la AG a scăzut de la 10% la sub 5%.

- **Evoluția insuficienței renale induse de aminoglicozide**

În general afectarea renală indusă de AG are o evoluție favorabilă, fiind reversibilă, fără sechele histologice sau funcționale.

Toxicitate cohleovestibulară sau ototoxicitatea

- **Incidența**

Incidența toxicității cohleovestibulare variază între 1-14% în funcție de molecula de AG.
Ototoxicitatea AG scade progresiv de la neomicină la netimicină astfel: neomicina > streptomicina > gentamicina > tobramicina > amikacina > netilmicina.
Ototoxicitatea la AG este cumulativă și ireversibilă, putând conduce la surditate. Riscul de ototoxicitate crește în cazul tratamentelor prelungite, repetitive și/sau tratamentelor intempestive.
AG se acumulează în perilimfa urechii interne și produc leziuni distructive cohleovestibulare.

- **Factori de risc**
  - Vârsta avansată
  - Tratamente repetitive cu AG în timpul vieții
  - Tratamente prelungite cu AG, cu durata > 7 zile
  - Afectare otică preexistentă
  - Insuficiența renală
  - Asocierea cu alte medicamente ototoxice
  - Hipovolemia
  - Predispoziția genetică
  - Bacteriemia.

- **Afectarea cohleară este ireversibilă**

Toxicitatea cohleovestibulară la AG se traduce clinic prin hipoacuzie și vertij. Se recomandă monitorizarea auzului prin audiogramă la pacienții aflați sub tratamente prelungite sau repetitive cu AG.

Reacții alergice minore

Rash-ul cutanat sau urticaria după AG au fost rareori raportate, ele dispărând după terminarea tratamentului.

Efect curarizant (bloc neuromuscular)

AG poate bloca receptorii pentru acetil-colină, putând genera un bloc neuromuscular și un efect curarizant.

În timpul anesteziilor generale, utilizarea AG poate potența efectul curarizant.
Factorii favorizanți pentru efectul curarizant al AG sunt:
- Injectarea intravenoasă rapidă a AG
- Aplicații topice pe serose ale pulberii de AG
- Administrarea AG la un pacient aflat sub un tratament curarizant / anestezie generală
- Administrarea AG la un pacient cu miastenia gravis.

Interacțiuni medicamentoase

Se recomandă evitarea asocierii AG cu orice alt produs ototoxic sau nefrotoxic.
Se mai recomandă evitarea asocierii AG cu medicamente curaromimetice, miorelaxante, anestezice generale, pentru a evita riscul de bloc neuromuscular și de paralizie respiratorie.

Precauții de utilizare și contraindicații

Precauții de utilizare

Precauțiile de utilizare vizează evitarea nefrotoxicității și ototoxicității. Astfel AG ar trebui utilizate cu multă precauție în următoarele situații:

- Pacienții cu anomalii vestibulare și / sau cohleare.
- Pacienții cu insuficiență renală, la care este indispensabilă:
  - Ajustarea posologiei AG în funcție de concentrațiile serice ale acestuia și de clearance-ul la creatinină. Ajustarea posologiei se face în special prin spațierea administrărilor (creșterea intervalului de timp dintre 2 administrări) în funcție de clearance-ul la creatinină.
  - Monitorizarea atentă a:
    - Funcției renale: diureză, uree, creatinină, Na, K, clearance la creatinină
    - Funcției cohleare și vestibulare
    - Concentrației serice de AG.
- La vârstnici trebuie evitate tratamentele repetitive și/sau prelungite cu AG.
- La pacienții care necesită intervenții chirurgicale cu anestezie generală trebuie evitate AG. Anestezistul / reanimatorul trebuie informat atunci când pacientul a primit preoperator sau primește AG.
- În sarcină:
  - AG nu au riscuri malformative pentru făt
  - Există un potențial risc ototoxic la făt, motiv pentru care utilizarea AG la gravidă este contraindicată. Dacă AG este indispensabil în tratamentul gravidei, se preferă gentamicina și trebuie adaptată posologia la greutatea și la funcția renală a gravidei. La naștere este necesar un bilanț auditiv la nou-născut.
- În timpul alăptării:
  - AG ajung în laptele matern într-o concentrație redusă și nu sunt absorbite digestiv de către sugar.
  - Alăptarea este deci posibilă în timpul tratamentului cu AG, cu excepția:
    - Nou-născutului prematur
    - Nou-născutului / sugarului cu funcția renală alterată.

Contraindicații

- **Contraindicații absolute:**
  - Alergie cunoscută la AG
  - Miastenia gravis.
- **Contraindicații relative:**
  - Utilizarea concomitentă de polimixine pe cale parenterală
  - Utilizarea concomitentă a toxinei botulinice
  - Femeia gravidă

Mod de administrare și posologie

Mod de administrare

Pentru AG este preferată calea de administrare IV, în perfuzie lentă, cu o durată de 30 min. AG nu se amestecă cu beta-lactaminele sau cu alte substanțe în același flacon de perfuzie.
Calea IM trebuie evitată.

Calea subcutanată este contraindicată din cauza riscului de necroză cutanată.
Calea orală este rezervată exclusiv decontaminării tubului digestiv.
Administrarea locală este rareori utilizată, având indicații limitate:

- Administrarea intratecală sau intraventriculară ar putea fi utilă în infecțiile post-intervenții neurochirurgicale, produse de bacterii MDR sau XDR, pentru care pe antibiogramă nu există alte antibiotice active.
- Colir / unguent oftalmic.
- Ciment impregnat cu AG - în infecțiile osteo-articulare pe material protetic.
- Calea inhalatorie (nebulizare) este utilă la bolnavii cu mucoviscidoză, care sunt colonizați și dezvoltă infecții pulmonare repetitive sau cronice cu *P. aeruginosa*, ce devine în timp MDR sau XDR. Tobramicina poate fi utilizată sub formă de nebulizări.

La pacienții cu funcție renală normală, AG se administrează de regulă într-o administrare zilnică unică, cu excepția infecțiilor cu *P. aeruginosa* unde se recomandă administrarea AG în 2-3 prize pe zi.

Posologie

Posologia AG variază în funcție de severitatea infecției, de bacteria suspectată sau izolată, de localizarea infecției, de durata tratamentului și de co-patologiile și co-medicațiile pacientului (tabelul 7).

Tabelul 7. Posologia aminoglicozidelor utilizate pe cale parenterală

Molecula	Cale și ritm de administrare	Posologie*
	Injectabil / 24h	Adult și copil
Amikacina	IV (IM), 1 dată / zi	15-30 mg / kg / 24h
Gentamicina	IV (IM), 1 dată / zi	3-8 mg / kg / 24h
Netilmicina	IV (IM), 1 dată / zi	4-8 mg / kg / 24h
Tobramicina	IV (IM), 1 dată / zi	3-8 mg / kg / 24h
Spectinomicina (tratamentul gonocociei)	IM, doză unică	2-4 g doză unică, la adult

Legendă:

IM – intramuscular; **IV** – intravenos.
*Dozele trebuie crescute la pacientii cu volum de distributie mărit.

Dozarea concentrațiilor serice

Concentrațiile serice de AG pot fi măsurate în 2 momente diferite (tabelul 8):

- *Valoarea Peak a concentrației serice* de AG este determinată la 30 minute după terminarea perfuziei IV cu AG. Ea permite estimarea eficacității potențiale a AG și adaptarea dozei următoare (Tabelul 8). Determinarea valorii *Peak* este recomandată în:
  - Infecțiile grave;
  - În situațiile cu risc de sub-dozare: nou-născut, mucoviscidoză, pacient în ATI, pacient ars, pacient hematologic etc. Peak-ul de concentrație crescut nu este asociat cu un risc crescut de toxicitate.
- *Valoarea reziduală a concentrației serice* de AG se măsoară înaintea administrării dozei zilnice de AG și permite stabilirea capacității de epurare renală și calcularea intervalului optim de timp până la doza următoare, pentru a evita toxicitatea. În cazul administrării AG într-o singură priză pe zi, valorile serice reziduale de AG trebuie să fie nedetectabile. Determinarea valorii reziduale este recomandată în special atunci când durata tratamentului cu AG este mai mare de 5 zile (Tabelul 8).

Dacă concentrația AG la *peak* este satisfăcătoare și concentrația reziduală este detectabilă, se recomandă menținerea posologiei într-o singură priză pe zi și spațierea administrărilor.

Tabelul 8. *Valoarea Peak* și *valorile reziduale* ale AG administrate IV în doză zilnică unică (mg/l)

	Valoarea *Peak* (mg/l)[1]	Valoare reziduală (mg/l)[2]
Amikacina	60-80	Nedetectabilă
Gentamicina	30-40	Nedetectabilă
Netilmicina	30-40	Nedetectabilă
Tobramicina	30-40	Nedetectabilă

Legendă:

(1) La 30 min după terminarea perfuziei cu AG
(2) La 24 h după perfuzia cu AG, înaintea administrării următoare. Dacă concentrația AG la peak este satisfăcătoare și concentrația reziduală detectabilă, se recomandă menținerea posologiei într-o singură priză pe zi și spațierea administrărilor.

Durata tratamentului

În afara situațiilor particulare (endocardite, TB-MDR) durata tratamentului nu trebuie să depășească 5 zile.

1.5. CICLINELE ȘI GLICILCICLINELE

Origine și structură chimică

Primele cicline au fost antibiotice naturale, descoperite în 1948 prin izolarea lor din tulpini de *Streptomyces*. Structura de bază a ciclinelor este reprezentată de un nucleu *ortohidronaftacen*, de care se leagă diferiți substituenți în funcție de tipul de ciclină. Ciclinele obținute prin semisinteză la sfârșitul anilor '60 sunt doxiciclina și minociclina, ele având proprietăți farmacologice și antibacteriene superioare ciclinelor naturale. Ciclinele au fost clasificate în mod clasic în:

- Cicline cu T1/2 scurt: Tetraciclina (administrare PO), Rolitetraciclina (administrare IV).
- Cicline cu T1/2 lung: Doxicilina (administrare PO și IV), Minociclina (administrare PO).

În 2006 a fost comercializată tigeciclina (*Tygacil*) de administrare IV, care este primul reprezentant al clasei glicilciclinelor. Tigeciclina are un spectru antibacterian mult lărgit față de cicline și este mai rezistentă la mecanismele de rezistență bacteriană la cicline (Fig. 13).

În 2019 a fost comercializată eravaciclina (*Xerava*) de administrare IV.

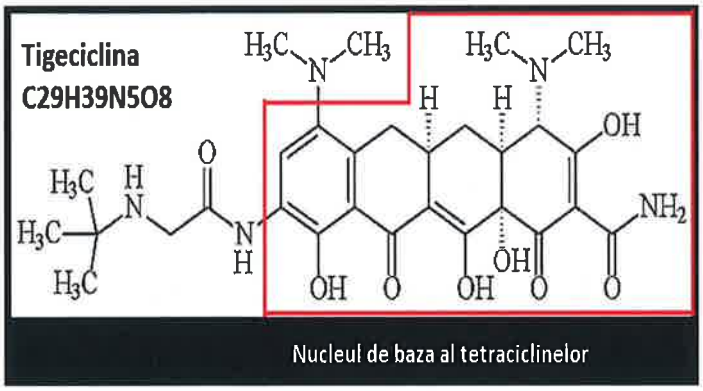


Figura 13. Structura chimică a ciclinelor

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Ciclinele sunt antibiotice bacteriostatice cu spectru larg. Ele se leagă de subunitatea ribozomală 30S, inhibând sinteza proteinelor bacteriene. Minociclina și doxiciclina sunt ciclinele cu acțiunea antibacteriană cea mai intensă *in vitro*, fiind și cele mai utilizate în practica clinică.

Mecanismul prin care se instalează rezistența la cicline este reprezentat în principal de *"pompa de eflux"*, sub influența genei plasmidice *Tet*. Prin acest mecanism, ciclinele sunt eliminate în afara celulei bacteriene, fiind astfel împiedicată ajungerea ciclinei la nivelul țintei sale ribozomale (30S).

În ultimele decenii a crescut dramatic rata de rezistență a bacteriilor la cicline, motiv pentru care actualmente, ciclinele nu mai sunt utilizate de rutină în tratamentul infecțiilor bacteriene curente, ci sunt utilizate țintit în infecțiile cu bacterii intracelulare și în bolile infecțioase de inoculare.

Tigeciclina este mai puțin afectată de mecanismele de rezistență.

Spectrul antibacterian

Spectrul antibacterian al Doxiciclinei și Minociclinei

Spectrul antibacterian al cliclinelor a fost inițial larg, dar el s-a îngustat progresiv din cauza creșterii ratei de rezistență a bacteriilor la cicline, fenomen care s-a dezvoltat în paralel cu utilizarea excesivă a ciclinelor în practica clinică.

Doxicilina și Minociclina sunt considerate actualmente active numai pe următoarele specii bacteriene:

- Bacteriile atipice, fără perete celular:
  - *Mycoplasma spp*
  - *Ureaplasma spp*
- Bacteriile cu dezvoltare intracelulară:
  - *Brucella spp*

- *Chlamydia spp*
- *Rickettsia spp*
- *Coxiella spp*

- *Borrelia spp*
- *Pasteurella spp*
- *Francisella spp*
- *Leptospira spp*
- *Vibrio spp*
- *Yersinia spp*
- *Corynebacterium acnes*
- *Nocardia spp*
- *Bacillus anthracis*
- CGP - în particular pe stafilococii Meti-S
- *Burkholderia pseudomallei*
- *Mycobacterium leprae* și unele micobacterii non-tuberculoase
- *Plasmodium falciparum* (inconstant active).

Spectrul antibacterian al Tigeciclinei

Tigeciclina are spectru antibacterian larg, fiind activă pe:

- Majoritatea cocilor gram (+) aerobi și anaerobi:
  - Streptococi
  - Pneumococ, inclusiv pe cei rezistenți la penicilină
  - Stafilococi, inclusiv pe cei Meti-R și pe cei cu sensibilitate intermediară la vancomicină
  - *Enterococus fecalis* și *E. faecium*, inclusiv pe cei rezistenți la vancomicină.
- Bacili gram (+) anaerobi: inclusiv pe *Clostridium Difficile*
- Majoritatea enterobacteriilor, inclusiv pe cele secretoare de ESBL
- Majoritatea bacteriilor anaerobe, inclusiv *Bacteroides fragilis*

Tigeciclina nu este activă pe *P.aeruginosa* și este inconstant activă pe *Acinetobacter baumanii* și *Stenotrophomonas maltophila.*

Farmacocinetică

Doxiciclina și minociclina

Doxicilina și minociclina au forme de prezentare orale și injectabile

Ele au o absorbție intestinală foarte bună, care este însă diminuată în prezența medicamentelor antiacide și a preparatelor de calciu.

$T_{1/2}$ este în medie de 18 h.

Difuziunea tisulară este bună în plămân, piele, lichid pleural, SNC, bilă și os. Ciclinele pot fi utilizate în tratamentul infecțiilor osteoarticulare. Interacțiunea ciclinelor cu sărurile de calciu nu pune probleme decât pentru absorbția intestinală.

Doxicilina și minociclina se concentrează bine intracelular, unde realizează concentrații înalte.

Eliminarea se face predominant pe cale biliară și fecală, eliminarea renală fiind redusă.

Tigeciclina

Tigeciclina are numai formă de prezentare injectabilă. Ea are o difuziune tisulară bună, cu excepția LCR.

Tigeciclina este puțin metabolizată în organism, fiind eliminată în proporție de 59% prin bilă și fecale și în proporție de numai 33% prin urină.

Principalele indicații terapeutice

Doxiciclina și minociclina

Indicațiile doxicilinei și minociclinei sunt actualmente mult limitate.

- **Indicații de primă intenție:**
  - Bruceloză, în asociere cu rifampicina
  - Infecții urogenitale cu *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma spp*, *Ureaplasma* spp
  - Rickettsioze: febra butonoasă, febra Q
  - Endocardita cu *Coxiella Burnetti,* în asociere cu hidroxiclorochina
  - Profilaxia malariei cu *Plasmodium falciparum* (doxicilină).

- **Indicații posibile (de a 2-a intenție):**
  - Pneumopatii atipice: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psitacii*, *Mycoplasma pneumoniae*
  - Acneea vulgară și rozaceea
  - Boala Lyme (doxicilina)
  - Leptospiroză, sifilis, lepră (minociclina), unele infecții cu *Mycobacterii* atipice (minociclina)
  - Infecții osteoarticulare cu stafilococi Meti-S, în asociere cu rifampicina
  - Nocardioză, tularemie, anthrax
  - Holeră, yersinioze
  - Pasteureloze, boala Sodoku (*rat-bite-fever*)
  - Tratamentul malariei cu *P. falciparum*. Atunci când există suspiciunea de rezistență la cicline se poate asocia chinina
  - Parodontita agresivă, în asociere cu tratamentul local.

Tigeciclina

Indicațiile tigeciclinei sunt:

- Infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi.
- Infecțiile intraabdominale complicate, de etiologie neprecizată, inclusiv cele postoperatorii, în monoterapie sau în asocieri de antibiotice.
- Infecția cu *Cl. Difficile:*
  - Ca terapie de salvare - în caz de eșec la terapiile standard.
  - Atunci când pacientul necesită continuarea unei antibioticoterapii și după debutul colitei cu *C. difficile.*
- Infecții cu bacterii multirezistente la antibiotice (MDR/XDR), în special cu enterobacterii secretoare de ESBL, la pacienți aflați în ATI.

Recomandările actuale sunt ca indicațiile Tigeciclinei să fie limitate la situațiile în care nu există alte alternative terapeutice, deoarece în studiile clinice s-a constatat o creștere a mortalității la pacienții tratați cu tigeciclină.

Demociclina

Această moleculă este utilizată în tratamentul hiponatremiei din sindromul de secreție inadecvată de ADH.

Reacții adverse specifice

Tulburări digestive:

- Greață și vărsături
- Disbioze intestinale, diaree postantibiotice, colită cu *Cl. Difficile*
- Epigastralgii
- Ulcerații esofagiene după ciclinele orale.

Fototoxicitate (fotosensibilitate): apariția de erupții cutanate după expunerea la soare în timpul tratamentului cu cicline, motiv pentru care pacienții trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare în timpul tratamentului.

Anomalii osoase sau dentare datorate acumulării ciclinelor în țesuturile calcificate, care conduce la colorarea gălbui-brună a dinților și la hipoplazia smalțului dentar atunci când ciclinele sunt administrate în sarcină sau la copilul sub vârsta de 8 ani.

Tulburări vestibulare acute – vertij, ataxie (după minociclină, tigeciclină).

Anomalii biologice:

- Raportate frecvent:
  - Scăderea timpului de protrombină
  - Citoliză hepatică
  - Hiperbilirubinemie
  - Afectare pancreatică (după tigeciclină).
- Raportate rar: neutropenie, trombopenie, anemie hemolitică.

Toxidermii:

- Exantem
- Sindromul de hipersensibilizare severă (DRESS) după minociclină. Din cauza riscului potențial de DRESS se recomandă ca utilizarea minociclinei să fie restrânsă la infecțiile pentru care nu există alte alternative terapeutice în afara ciclinelor și în mod special pentru infecțiile cu tulpini bacteriene rezistente la celelalte cicline și sensibile numai la minociclină.

Interacțiuni medicamentoase

Este contraindicată asocierea ciclinelor cu medicamente din clasa retinoizilor și este de evitat asocierea cu medicamente din clasa psoralenilor.
Ciclinele pot majora efectul anticoagulant al antivitaminelor K prin modificarea microbiotei intestinale.
Tigeciclina poate diminua clearance-ului warfarinei.
Medicamentele cu efect de inductori enzimatici pot crește eliminarea doxicilinei, fapt care antrenează scăderea eficienței acesteia.

Contraindicații și precauții de utilizare

Contraindicații
Ciclinele sunt contraindicate la:
- Femeia gravidă, începând din trimestrul 2 de sarcină
- Femeia care alăptează
- Copilul sub vârsta de 8-12 ani
- La pacienții cu alergie cunoscută la cicline.

Precauții de utilizare
În timpul tratamentului cu cicline orale nu se administrează concomitent:
- Preparate de calciu (săruri de calciu)
- Lactate
- Preparate de aluminiu sau magneziu
- Antiacide.

Ciclinele orale se administrează în timpul mesei, împreună cu un pahar mare de apă, în poziție șezând pentru a reduce riscul de ulcerații esofagiene.
Pacienții aflați sub tratament cu cicline trebuie preveniți în legătură cu riscul de fotosensibilizare și trebuie sfătuiți să evite expunerea la soare sau la ultraviolete în timpul tratamentului.

Posologie și mod de administrare

Posologia și modul de administrare al ciclinelor sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 9. Posologia ciclinelor

Molecula	Cale și ritm de administrare	Posologie uzuală
Doxicilina	**PO, 1-2 prize/zi**	**200 mg/zi** **100 mg/zi dacă greutatea < 60kg**
	PO, 1 priză/zi	**Prevenția malariei :** **100 mg/zi dacă greutatea > 40kg,** **50 mg/zi dacă greutatea < 40kg**
Minociclina	**PO, 1-2 prize/zi**	**100-200 mg/zi**
Tigeciclina	**IV, 2 prize /zi, la interval de 12h (IV lent, 30 minute)**	**Inițial - 100 mg** **Apoi - 50 mg / 12h**

Legendă:
IV – intravenos; **PO** – per os.

1.6. MACROLIDELE, LINCOSAMIDELE, SINERGISTINELE

1.6.1. MACROLIDELE

Origine și structură
Macrolidele (M) sunt antibiotice bacteriostatice, cu spectru îngust, care au un nucleu lactonic macrociclic comun (Fig. 14a și 14b). Capul de serie al macrolidelor este eritromicina, care actualmente este din ce în ce mai puțin utilizată, din cauza toleranței digestive dificile.
M pot fi clasificate în funcție de numărul de atomi de carbon (Fig. 14a și Fig. 14b) în macrolide cu 14, 15 sau 16 atomi de carbon:
- Macrolide cu 14 atomi de carbon: eritromicină, claritromicină, diritromicină, roxitromicină.
- Macrolide cu 15 atomi de carbon (azalide): azitromicină.
- Macrolide cu 16 atomi de carbon: josamicină, spiramicină, midecamicină.

Ketolidele sunt niște derivați de eritromicină, subfamilie a macrolidelor din care face parte telitromicina.

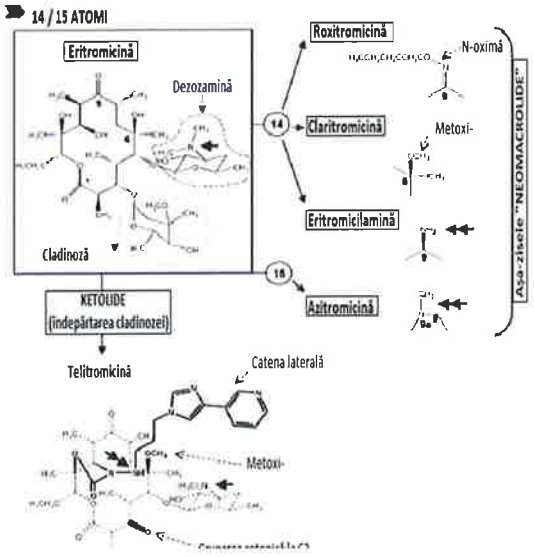


Figura 14a. Structura chimică a macrolidelor cu 14 și 15 atomi de

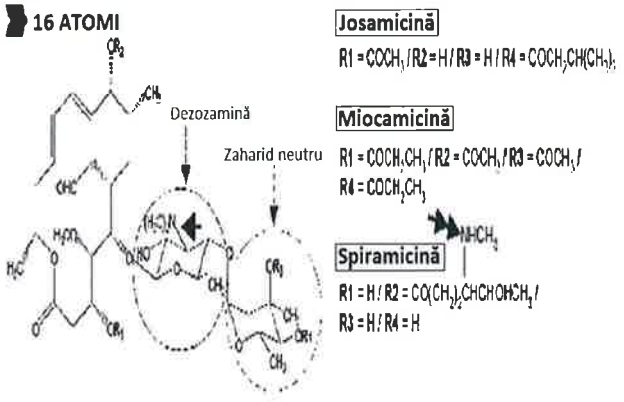


Figura 14b. Structura chimică a macrolidelor cu 16 atomi de carbon

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Macrolidele inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin fixarea lor la nivelul subunității ribozomale 50S. Ele sunt de obicei bacteriostatice. În anumite situații, ca urmare a concentrațiilor mari pe care M le pot realiza la locul infecției, acțiunea lor poate deveni bactericidă.

În afară de activitatea antibacteriană, macrolidele, spre deosebire de alte clase de antibiotice posedă și unele efecte non-antibiotice cum ar fi: efectul antiinflamator, efectul imunomodulator și efectul mucoreglator. Aceste efecte non-antibiotice vor potența efectele antibiotice, fapt ce va conduce la creșterea eficienței M în tratamentul infecțiilor, în special în infecțiile de tract respirator.

Mecanismele prin care se instalează rezistența dobândită la M sunt:

- **Modificări la nivelul moleculei țintă pentru macrolide** din structura bacteriei (fracțiunea ribozomală 50S) prin intermediul unei metilaze, care produce o metilare a situsului de legare al M. Această metilare va determina apariția unei rezistențe încrucișate între macrolide (M), lincosamide (L) și streptogramine B (SB), dar nu va afecta și ketolidele (care rămân active). Acest mecanism de rezistență este codificat de către gena ***erm* B**. Este o rezistență constitutivă sau inductibilă, numită **MLS_B** și este întâlnită mai ales la cocii Gram (+). În cazul cocilor Gram (+) la care antibiograma indică rezistență la eritromicină, nu trebuie utilizate nici lincosamidele sau sinergistinele, chiar dacă antibiograma le indică ca fiind active.
- **Mecanismul de tip eflux**, codificat de gena ***mef* A** este al doilea mecanism de rezistență la M, întâlnit în unele țări europene. Acesta nu generează rezistență încrucișată între macrolide, lincosamide și streptogramine.

Spectrul antibacterian

Spectrul antibacterian al M este îngust. Majoritatea BGN sunt rezistenți în mod natural la M, peretele lor fiind impermeabil pentru macrolide, dar există o excepție în cazul azitromicinei, care este eficientă împotriva unor BGN. Lipsa de activitate a M asupra enterobacteriilor, face ca această clasă de antibiotice să afecteze mai puțin microbiota intestinală și să fie mai puțin implicată în generarea de diaree post-antibiotice sau de colită cu *Clostridium Difficile.*

Specii bacteriene de obicei sensibile la Macrolide

Speciile bacteriene de obicei sensibile la Macrolide sunt:

- ***Cocii gram (+):***
  - Streptococi:
    - *Streptococi β-hemolitici de grup A (SBHA).* Se raportează actualmente un nivel de rezistență a SBHA la macrolide de < 10%.
    - *Streptococcus pneumoniae.* În ultimele decenii a crescut semnificativ rata de rezistență a pneumococului la macrolide, ea fiind în medie de 30%, cu variații mari de la o țară la alta. Rata de rezistență a pneumococului la macrolide este semnificativ mai mare la pneumococii cu sensibilitate diminuată la penicilină (PSDP). Telitromicina își păstrează o bună activitate pe PSDP.

- Stafilococii meti-S.

- ***Bacteriile atipice cu dezvoltare intracelulară*** (cu excepția *Coxiella burnetii)*:
  - *Mycoplasma pneumoniae*
  - *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia psittaci*
  - *Legionella pneumophila*
- ***Spirochete*****:** *Treponema palidum.*
- ***Câțiva BGN*****:**
  - *Bordetella pertussis*
  - *Helicobacter pylori*
  - Unele tulpini de *Haemophilus influenzae*

Azitromicina are o activitate mai bună asupra *H. Influenzae*, *Bordetella pertussis, Moraxella catarrhalis* și *Legionella pneumophila.* Spre deosebire de restul M, azitromicina este uneori activă și pe alți BGN *(Shigella spp, Salmonella spp, Campylobacter spp)*, motiv pentru care se discută despre un posibil rol în tratamentul diareei călătorului și al febrei tifoide.

Spiramicina, claritromicina și azitromicina sunt active asupra *Toxoplasmei gondii.*

Claritromicina și azitromicina sunt active asupra unor *Mycobacterii atipice* (M. *avium, M. marinum, M. xenopi*).

Speciile bacteriene de obicei rezistente la Macrolide

Speciile bacteriene rezistente la Macrolide sunt:

- Stafilococii meti-R
- *Enterococcus faecium*
- Enterobacteriile (*E. coli* etc)
- *P. aeruginosa*
- *Acinetobacter spp*
- *Nocardia spp*
- *Bacteroides spp*
- *Fusobacterium spp*

Farmacocinetică

Absorbția digestivă a M are mari variații de la un individ la altul și variază în funcție de macrolid.

M realizează niște concentrații intracelulare înalte (în special azitromicina), inclusiv în interiorul celulelor fagocitare. Distribuția M între spațiul extracelular și intracelular este mult în favoarea spațiului intracelular, spre deosebire de beta-lactamine care se distribuie aproape exclusiv în spațiul extracelular.

M sunt metabolizate la nivel hepatic și sunt eliminate în principal prin bilă, motiv pentru care nu este necesară adaptarea dozelor de M în funcție de clereance-ul la creatinină.

Timpul de înjumătățire este variabil de la un macrolid la altul. Macrolidele cu timp de înjumătățire prelungit (diritromicină, azitromicină, telitromicină) permit administrarea într-o singură doză pe zi.

Azitromicina, care se concentrează bine în țesuturi și are T1/2 prelungit poate fi administrată ca tratament de scurtă durată în anumite indicații.

M se concentrează foarte bine în mucoasa respiratorie și în fluidul alveolar, realizând la acest nivel concentrații semnificativ mai mari decât în ser (în special claritromicina), motiv pentru care uneori acțiunea lor poate fi bactericidă la nivel respirator. Macrolidele nu pătrund în LCR.

Principalele indicații terapeutice

Principalele indicații terapeutice ale M sunt prezentate în tabelul 10, ele fiind de mare interes pentru infecțiile cu bacterii intracelulare.

Tabelul 10. Macrolide – principalele indicații terapeutice

Indicații	Macrolidul recomandat	Durata tratamentului
Angină streptococică acută (test rapid +), la pacienți alergici la β-lactamine	**Azitromicină** **Claritromicină** **Josamicină**	**3 zile** **5 zile** **5 zile**
Infecții buco-dentare	**Spiramicină + metronidazol[1]**	**7 zile**
Exacerbările de bronșite cronice sau BPOC cu indicație de antibioterapie[2]	**Azitromicină** **Claritromicină**	**5 zile** **5 zile**

	Eritromicină **Josamicină** **Roxitromicină** **Spiramicină**	**7 zile** **7 zile** **7 zile** **7 zile**
Tusea convulsivă **Difteria**[3]	**Azitromicină** **Claritromicină**	**3 zile** **7 zile**
Pneumonia atipică cu bacterii intracelulare (*Chlamydia, Mycoplasma, Legionella*)[4]	**Claritromicină** **Roxitromicină** **Eritromicină** **Azitromicina este de preferat pentru legioneloză**	**10-14 zile** **5-10 zile**
Ulcer gastric sau duodenal (H. pylori +)	**Claritromicină + amoxicilină + IPP**	**10-14 zile**
Boala ghearelor de pisică (*Bartonella spp*)	**Azitromicină**	**4 zile**
Uretrită sau cervicită cu *C. trachomatis* **Uretrita *M.genitalium* sensibilă la macrolide**	**Azitromicină** **Azitromicină**	**Doză unică** **5 zile (500 mg în prima zi, apoi 250 mg în zilele 2-5)**
Diareea călătorului dacă fluorochinolonele sunt contraindicate	**Azitromicină (preferată in Asia)**	**3 zile**
Infecții cu *Mycobacterium avium* (SIDA) (în asociere cu alt antibiotic)	**Claritromicină**	**>6 luni**
Toxoplasmoza la imunocompetenți și la gravide	**Spiramicină**	**14 zile**
Infecții ușoare și medii cu stafilococi Meti-S		

Legendă:

1- se asociază metronidazol pentru a acoperi bacteriile anaerobe, frecvent implicate în infecțiile buco-dentare. 2 – Macrolidele (în special azitromicina) având efect antiinflamator, mucoreglator și imunomodulator sunt preferate în antibioticoterapia exacerbărilor de bronșită cronică / BPOC, mai ales la pacienții cu bronșiectazii sau mucoviscidoză. 3 – În tusea convulsivă și difterie macrolidele rămân antibioticele de primă intenție. 4 – Macrolidele nu se recomandă în Pneumonia cu *Coxiella Burnetti*
IPP – inhibitor de pompă de protoni; **Meti-S** – meticilino-sensibil

Efecte adverse

Tulburări digestive: greață, vărsături, dureri abdominale (mai ales la eritromicină)
Reacții cutanate: exantem maculopapulos, urticarie, prurit
Afectare Hepatică: citoliză și/sau colestază
Alungirea intervalului QT
Acufene sau chiar surditate, mai ales la vârstnicii cu insuficiență renală sau hepatică
Telitromicina prezintă un risc de reacții adverse grave (leziuni hepatice severe și aritmii cardiace) care limitează utilizarea acesteia la situațiile în care nu există o altă alternativă terapeutică.

Interacțiuni medicamentoase, precauții de utilizare și contraindicații

Macrolidele (cu excepția spiramicinei) sunt inhibitori enzimatici, în special ai CYP3A4, fapt care antrenează un risc mare de interacțiuni medicamentoase.

Cele mai importante interacțiuni medicamentoase ale M sunt:

- Asocierea M cu ergotamina și dihidroergotamina este contraindicată din cauza riscului de ergotism cu necroza extremităților.
- Josamicina, eritromicina și roxitromicina pot crește nivelurile serice ale ciclosporinei și tacrolimusului, motiv pentru care este necesară determinarea concentrațiilor serice de ciclosporină și tacrolimus și ajustarea dozelor acestora.
- Asocierea M cu antihistaminicele H1 este contraindicată, din cauza potențării efectului de prelungire a intervalului Q-T, fapt ce va crește riscul de apariție a unor tahiaritmii severe, până la "torsada vârfurilor".

- Asocierea cu teofilină nu este recomandată pentru eritromicină și trebuie atent monitorizată pentru claritromicină, josamicină și roxitromicină. M cresc concentrația serică a teofilinei, fapt care poate conduce la tahiaritmii severe. În cazul utilizării acestei asocieri este necesară determinarea concentrației serice a teofilinei cu ajustarea dozelor acesteia, precum și monitorizarea clinică și EKG a pacientului.
- Asocierea cu ebastina și mizolastina sunt contraindicate pentru eritromicină, claritromicină, josamicină deoarece pot provoca aritmii severe până la „torsada vârfurilor".
- Asocierea M cu colchicină este contraindicată.
- Asocierea M cu digoxina ar trebui evitată.

Contraindicațiile macrolidelor sunt:

- Miastenia gravis
- Sensibilizare cunoscută la macrolide

Macrolidele sunt permise în sarcină, făcând parte din grupul B de risc în sarcină, conform clasificării FDA.

Mod de administrare și posologie

Pentru a asigura cele mai bune niveluri serice, se recomandă ca eritromicina, roxitromicina și midecamicina să fie administrate înainte de mese, în timp ce claritromicina trebuie administrată de preferință în timpul meselor.
În tabelul 11 sunt prezentate posologia și modul de administrare al macrolidelor și ketolidelor.

Tabelul 11. Macrolide și ketolide: mod de administrare și posologie

Preparat	Cale și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Eritromicina (propionil)	PO, 3 administrări /zi PO, 2 administrări /zi	2-3 g /24h 1 g / 24h	30 - 50 mg/kg/24h 1g / 24h
Eritromicina (lactobionat)	IV, 3 administrări /zi	2-3 g / 24h	20-40 mg/kg/24h
Spiramicina	PO-IV, 2-3 administrări /zi	6-9 MUI/24h	1.5 MUI /10 kg /24h
Spiramicina + Metronidazol	PO	3-4.5 MUI/24h	1.5 MUI/10 kg/24h
Josamicina	PO	1-2 g /24h	30 mg/kg/24h
Roxitromicina	PO, 2 administrări /zi	300 mg / 24h	5-8 mg/kg/24h
Claritromicina[1]	PO, 2 administrări /zi	500 mg-1.5 g/24h	15 mg/kg/24h
Azitromicina	PO, 1 administrare /zi (forma de prezentare standard) PO, 1 administrare /zi (forma de prezentare monodoză)	250 -1000 mg/24h 1g	20 mg/kg/zi -
Telitromicina[2]	PO, 1 administrare /zi	800 mg/24h	-

Legendă:

1. La claritromicină există o formă de prezentare orală SR *(Slow Releasing)*, la care doza zilnică este de 0,5 g/zi, într-o singură administrare pe zi. Există și o claritromicină de administrare IV, pentru formele severe de boală, doza fiind de 500 mg x 1-2/zi. 2. Telitromicina prezintă un risc de reacții adverse grave (leziuni hepatice severe și aritmii cardiace) care limitează utilizarea acesteia la situațiile în care nu există o altă alternativă terapeutică.
IV – intravenos; **PO** – per os.

1.6.2. LINCOSAMIDELE

Origine și structură chimică

Activitatea antibacteriană a lincosamidelor (L) este similară cu cea a macrolidelor (M), fiind antibiotice bacteriostatice, cu spectru antibacterian îngust, care inhibă sinteza proteinelor bacteriene. Structura chimică a L este diferită de cea a M, ele posedând un aminoacid și un zahar unite între ele printr-o legătură amidică.

Principalii reprezentanți ai L sunt:

- Lincomicina de administrare PO și IV;
- Clindamicina de administrare PO și IV - este un derivat semisintetic de lincomicină, care este mult mai activ decât lincomicina.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

L inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin fixarea lor la nivelul fracțiunilor ribozomale 50S. L au de regulă acțiune bacteriostatică, dar la doze mari pot avea efect bactericid. BGN sunt rezistenți în mod natural la L din cauza impermeabilității membranelor lor externe pentru L. La cocii gram (+), penetrarea L prin membrana externă bacteriană este un fenomen pasiv, dar cu toate acestea enterococii sunt în mod natural rezistenți la L. Tulpinile de stafilococ auriu rezistente la eritromicină printr-un mecanism MLS_B inductibil, nu trebuie tratate cu L, din cauza riscului mare de eșec terapeutic.

Spectrul antibacterian

L au spectru atibacterian îngust.

Speciile bacteriene care sunt de obicei sensibile la L sunt:

- Bacterii gram (+):
  - Streptococi
  - Stafilococi Meti-S
- Bacterii anaerobe gram (+) și gram (-):
  - *Bacteroides spp,* cu mențiunea că L au activitate inconstantă asupra *B. fragilis*
  - *Clostridium spp*, cu mențiunea că L sunt inactive pe *C. difficile*
  - *Peptostreptococcus spp*
  - *Propionibacterium acnes*
- Clindamicina este activă împotriva *Toxoplasma gondii.*

BGN posedă rezistență naturală la lincosamide.

Farmacocinetică

Absorbția digestivă este bună pentru clindamicină, nefiind afectată de alimente.
L au o bună difuziune în țesuturi, inclusiv la nivel osteoarticular și la nivel cerebral, pătrunzând bine în abcesele cerebrale. Ele se concentrează foarte bine intracelular, în special în interiorul macrofagelor.
L sunt metabolizate la nivel hepatic.

Principalele indicații terapeutice

Clindamicina este actualmente cea mai utilizată dintre L, principalele ei indicații fiind:

- ***Infecții cu stafilococi sensibili:***
  - Infecții cutanate și de țesuturi moi
  - Infecții osteoarticulare
  - Infecții pulmonare

  Activitatea clindamicinei asupra sintezei de toxine proteice prezintă un interes particular pentru șocul toxinic produs de *Streptococcus pyogenes* și *Staphylococcus aureus* și pentru infecțiile cu tulpini de *Staphylococcus aureus* producătoare de toxina *Panton-Valentine*
- ***Infecții cu anaerobi***: abces pulmonar, pleurezie, peritonită. Activitatea lor inconstantă asupra *B. fragilis* a limitat însă această indicație
- ***Dermohipodermite necrotizante***, în asociere cu o beta-lactamină (penicilina G)
- ***Infecții cu Actinomyces spp***
- ***Profilaxia endocarditei bacteriene*** în caz de intoleranță la β-lactamine
- ***Toxoplasmoza cerebrală*** în asociere cu pirimetamină la pacienții intoleranți la sulfadiazină
- ***Antibioticoprofilaxia în chirurgie*** în caz de alergie la β-lactamine

Efecte adverse

Cele mai frecvente efecte adverse la L sunt:

- Tulburările digestive: diaree simplă (20% din cazuri)
- Colită pseudomembranoasă cu *C. difficile*, ca urmare a presiunii de selecție asupra *C. difficile*
- Reacții cutanate alergice, mai frecvent observate la pacientul cu infecție HIV

- Afectare hepatică (rar)
- Tulburări hematologice (rar): leucopenie, neutropenie, trombocitopenie.

Interacțiuni medicamentoase, precauții de utilizare și contraindicații

- Potențarea efectului curarizantelor, care impune o monitorizare atentă la sfârșitul anesteziei generale la pacienții tratați cu L.
- Scăderea concentrației serice de ciclosporină și tacrolimus, fapt care impune monitorizarea concentrațiilor serice de ciclosporină și tacrolimus și ajustarea dozelor acestora.
- L trebuie evitate la gravide și la femeile care alăptează, deoarece nu există suficiente date de siguranță.

Mod de administrare și posologie

Modul de administrare și posologia L este prezentată în tabelul 12.

Tabelul 12. Lincosamidele – mod de administrare și posologie

Molecula	Mod și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Clindamicină	Oral, IM, IV	10-30 mg/kg/24h 600-2400 mg 24 h	10-30 mg/kg/24 h

Legendă:
IM – intramuscular; **IV** – intravenos.

1.6.3. STREPTOGRAMINELE (SINERGISTINELE)

Singura sinergistină disponibilă actualmente este pristinamicina. Combinația *quinupristină/ dalfopristină* de administrare injectabilă nu a mai fost comercializată începând din anul 2010.

Origine și structură chimică

Sinergistinele sau streptograminele sunt alcătuite dintr-o combinație de 2 antibiotice polipeptidice ce aparțin a două clase foarte apropiate chimic, care acționează sinergic.

Mod de acțiune și mecanismele de rezistență

Ținta celor 2 constituienți ai streptograminelor este reprezentată de subunitatea ribozomală 50S, la nivelul căreia acționează prin blocarea a 2 etape din cadrul procesului de alungire a lanțului peptidic bacterian. Acțiunea lor sinergică la nivelul sintezei proteinelor bacteriene poate conduce la un efect bactericid.
Majoritatea BGN au rezistență naturală la streptogramine, prin impermeabilitatea peretelui lor pentru aceste molecule.
Rezistența dobândită este rareori raportată la stafilococi și pneumococi.
Mecanismul de rezistență cel mai frecvent întâlnit este modificarea țintei ribozomale. Sunt posibile și alte două mecanisme de rezistență: inactivarea enzimatică și fenomenul de eflux.
În pofida sensibilității *in vitro*, tulpinile bacteriene rezistente la macrolide prin fenotipul de rezistență MLS_B ar trebui considerate rezistente și la sinergistine.

Spectrul antibacterian

Spectrul antibacterian al sinergistinelor este asemănător cu cel al macrolidelor, însă ele au o activitate mai bună decât macrolidele asupra stafilococilor (inclusiv a celor Meti-R), pneumococilor, streptococilor și *H. influenzae.*

Farmacocinetică

Absorbția orală a pristinamicinei este bună. Difuzia sa tisulară este bună, cu excepția LCR. Nu este activă în urină.

Principalele indicații terapeutice

Principalele indicații terapeutice ale streptograminelor sunt (Tabelul 13):

- Infecții a căror etiologie poate fi stafilococică sau streptococică, la subiecți intoleranți la β-lactamine: impetigo bacterian acut sau dermohipodermite.
- Exacerbarea bronșitei cronice, atunci când se consideră necesară antibioterapia.
- Pneumonia comunitară, înainte de confirmarea etiologiei.
- Sinuzite maxilare acute.
- Otită medie acută la adulți și infecțiile stomatologice în caz de alergie la β-lactamine.

Efecte adverse

Principalele efecte adverse ale streptograminelor sunt:
- Tulburări digestive frecvente (epigastralgii, greață, vărsături), motiv pentru care se recomandă să fie administrate la sfârșitul mesei.
- Alergii cutanate.

Interacțiuni medicamentoase și contraindicații

La pacienții tratați cu ciclosporină, streptograminele vor crește concentrația plasmatică de ciclosporină, motiv pentru care trebuie ajustată doza acesteia.
Sinergistinele sunt contraindicate dacă există hipersensibilitate cunoscută sau intoleranță la gluten.

Mod de administrare și posologie

Tabelul 13. Streptogramine (sinergistine) – mod de administrare și posologie

DCI	Mod și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Pristinamicină	**PO, 2-3 administrări/zi**	50-75 mg/kg/24h 2-3 g/24 h	50-75 mg/kg/24 h

Legendă:
PO – per os.

1.7. FENICOLII

Fenicolii au actualmente o utilizare foarte limitată din cauza toxicității hematologice, dar sunt încă folosiți în țările în curs de dezvoltare datorită costului lor scăzut, spectrului larg, precum și eficienței lor asupra anumitor agenți patogeni endemici (*Neisseria meningitidis, Haemophilus influenzae, Salmonella enterica serotip Typhi,* rickettsioze).

Origine și structură

Fenicolii sunt molecule mici, alcătuite dintr-un nucleu aromatic și un lanț *acil-amino-propandiol*. Înlocuirea grupării NO_2 a cloramfenicolului cu o grupare metilsulfonil (CH_3-SO_2) la nivelul nucleului aromatic a condus la sinteza tiamfenicolului, care are o toxicitate hematologică mai redusă decât a cloramfenicolului. Ambii reprezentanți ai acestei familii de antibiotice au atât formă de prezentare orală, cât și injectabilă.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Fenicolii sunt antibiotice bacteriostatice, care inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin fixarea lor la nivelul subunității ribozomale 50S.
Principalul mecanism prin care bacteriile pot dobândi rezistență la fenicoli este reprezentat de inactivarea enzimatică a cloramfenicolului de către o acetiltransferază de origine plasmidică.

Spectrul antibacterian

Fenicolii au un spectru antibacterian larg, fiind activi atât pe bacterii gram (+), cât și gram (-), atât pe bacterii aerobe, cât și pe bacterii anaerobe, fiind activi inclusiv pe bacteriile cu dezvoltare intracelulară.

Specii bacteriene de obicei sensibile

Speciile bacteriene de obcei sensibile la cloramfenicol sunt:
- Coci gram (+): stafilococ Meti-S, streptococi, pneumococ
- Coci gram (-): *Neisseria meningitidis* și *gonorrhoeae*

- BGN: *Haemophilus influenzae*, *Salmonella spp* și *Shigella spp*, cu mențiunea că CMI-urile sunt de 10-100 de ori mai mari decât cele ale CS3 și fluorochinolonelor
- Bacterii anaerobe (*Bacteroides fragilis* este inconstant sensibil)
- Spirochete
- Bacterii intracelulare: *Mycoplasme, Chlamydii, Rickettsii.*

Speciile bacteriene cu rezistență naturală la fenicoli

Speciile bacteriene cu rezistență naturală la fenicoli sunt:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Acinetobacter spp*
- *Mycobacterii.*

Farmacocinetică

Absorbția digestivă este bună (90%) și rapidă.
Fiind liposolubili, fenicolii au distribuția tisulară bună în majoritatea țesuturilor. Fenicolii se concentrează foarte bine în ganglionii mezenterici, în parenchimul cerebral și în lichidele biologice, inclusiv în LCR - unde realizează concentrații de 30-50% din concentrația serică.
Difuzia intracelulară este bună.
Cloramfenicolul este metabolizat hepatic și inactivat prin glucuronoconjugare, fiind eliminat sub formă inactivă prin urină. Tiamfenicolul nu suferă transformări hepatice și este eliminat sub formă activă predominant prin bilă.
Timpul de înjumătățire este 1,5-3,5 ore.

Indicații terapeutice

Datorită bunei sale concentrări limfatice în ganglionii mezenterici, cloramfenicolul a fost mult timp antibioticul de elecție pentru febra tifoidă, după care locul său a fost luat de fluoroquinolone.
Fenicolii își păstrează încă niște indicații potențiale la pacienții cu hipersensibilizare la alte clase de antibiotice active sau pentru infecțiile cu bacterii rezistente la alte clase de antibiotice.
Având în vedere costul redus și spectrul larg de activitate, în țările în curs de dezvoltare fenicolii sunt încă utilizați în febră tifoidă, salmonelozele sistemice, meningita meningococică, meningita cu *H. influenzae*, tifosul exantematic și alte rickettsioze. Este necesară însă antibiograma care să dovedească faptul că bacteria implicată este sensibilă la fenicoli.
Fenicolii pot fi utilizați ca tratament de a doua linie în infecțiile cerebro-meningeale cu bacterii sensibile, în special în abcesele cerebrale, unde este necesară asocierea cu un alt antibiotic activ și care penetrează bine în SNC.

Efecte adverse

Toxicitate hematologică

Toxicitatea hematologică indusă de fenicoli se poate clasifica în:

- **Insuficiență medulară precoce**, dependentă de doză (apare la doze > 4 g / 24 ore) și reversibilă. Ea se manifestă prin pancitopenie. Este necesară o supraveghere hematologică atentă în timpul tratamentului cu fenicoli, cu efectuarea hemogramei în mod repetat. Se impune respectarea dozelor și scurtarea duratei de tratament.
- **Aplazie medulară profundă și prelungită**, care apare tardiv (după săptămâni-luni), nu este dependentă de doză și este ireversibilă. Ea se manifestă printr-o anemie aplastică letală și a fost observată numai după cloramfenicol, fiind raportată cu o frecvență de 1 / 20.000-1 / 60.000 pacienți tratați.

Toxicitatea hematologică a cloramfenicolului este mai mare decât a tiamfenicolului.

Sindromul cenușiu

Sindromul cenușiu a fost raportat la nou-născuții (în special la prematuri) și sugarii tratați cu clormafenicol. El apare la 4 zile după debutul tratamentului și se manifestă prin: anorexie, vărsături, distensie abdominală, diaree cu scaune verzui, tahipnee, colaps, cianoză (colorarea "în gri"). Acest sindrom poate evolua spre deces în câteva zile.

Disbacterioze (disbioze)

Având un spectru larg antibacterian, fenicolii produc o perturbare importantă a microbiotei intestinale, fapt care crește riscul de apariție a diareei postantibiotice, inclusiv a colitei cu *Clostridium Difficile*.

Efectul Herx-Heimer

Acest efect a fost observat la pacienții cu febră tifoidă tratați cu cloramfenicol, la care printr-o liză bacteriană intensă apărută la debutul tratamentului se eliberează cantități mari de endotoxine, care antrenează o instabilitate hemodinamică marcată. În vederea evitării acestui efect, se recomandă utilizarea unor doze progresiv crescânde de cloramfenicol la debutul tratamentului.

Interacțiuni medicamentoase

Cloramfenicolul prelungește timpul de înjumătățire al fenitoinelor, al antivitaminelor K și al antidiabeticelor orale.

Precauții de utilizare și contraindicații

Cloramfenicolul este contraindicat la:

- Femeia gravidă și la sugarul cu vârsta sub 6 luni din cauza riscului de sindrom cenușiu.
- La pacienții cu citopenii sau boli hematologice.
- Infecțiile biliare si urinare, deoarece el este inactivat în ficat, fiind eliminat sub formă inactivă prin urină și bilă. Astfel, cu toate că el ar putea fi activ *in vitro* pe bacteria izolată din infecția urinară sau biliară, este contraindicat în aceste infecții din cauza eliminării lui sub formă inactivă prin bilă și urină.

Se recomandă utilizarea cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă.
Se recomandă evitarea asocierii cloramfenicolului cu anticoagulantele din clasa antivitaminelor K, cu antidiabeticele orale și cu fenitoina.
În timpul tratamentului cu fenicoli se recomandă o monitorizare hematologică atentă, evitarea supradozării cloramfenicolului și scurtarea duratei tratamentului ori de câte ori este posibil.

Mod de administrare și posologie

Modul de administrare și posolgia Tiamfenicolului sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14. Modul de administrare și posologia Tiamfenicolului

DCI	Mod și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Tiamfenicol	IM, IV, oral : în 2-3 prize /zi	1,5-3 g / 24h	30-100 mg /kg/24 h

Legendă:

IM – intramuscular; **IV** – intravenos.

1.8. RIFAMICINELE

Familia rifamicinelor cuprinde rifampicina (RMP) și rifabutina.

1.8.1. Rifampicina

Origine și structură

RMP este un derivat semisintetic al unei molecule naturale produse de *Streptomyces mediterranei*, rifamicina B, a cărei structură chimică este prezentată în figura 15.

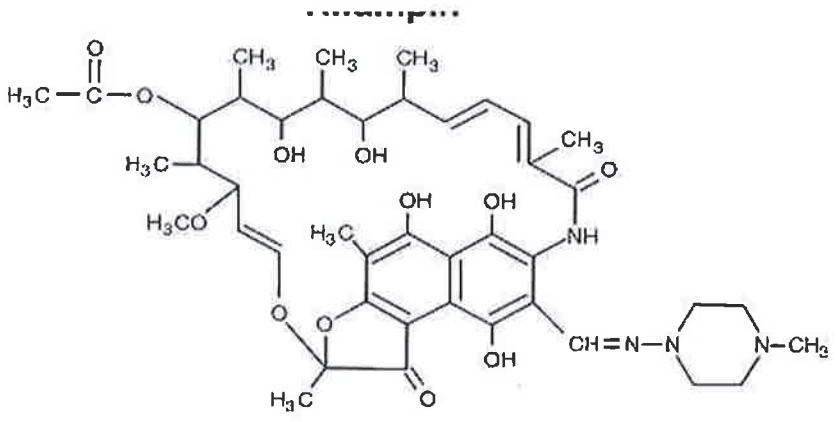


Figura 15. Structura chimică a Rifampicinei

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Rifamicinele sunt antibiotice bactericide care inhibă sinteza ARN-ului bacterian. Ele blochează inițierea transcrierii ADN-ului bacterian în ARN mesager (ARNm), prin legarea lor de subunitatea B a ARN polimerazei ADN dependente.

Rezistența naturală

RMP este o moleculă foarte hidrofobă, care traversează cu dificultate membrana externă a BGN, motiv pentru care enterobacteriile și restul BGN posedă rezistență naturală la rifampicină.

Rezistența dobândită

Principalul mecanism prin care bacteriile dobândesc rezistență la RMP constă în apariția unei mutații la nivelul genei *rpo*B care codifică molecula-țintă a antibioticului din structura bacteriei (subunitatea B a ARN polimerazei). O singură mutație este suficientă pentru a conferi rezistență. Din cauza riscului ridicat de selecție rapidă a mutantelor rezistente la RMP, aceasta nu trebuie utilizată niciodată în monoterapie, ci numai în asociere cu un alt antibiotic.

Spectrul antibacterian

Rifampicina este un antibiotic bactericid cu spectru îngust.

Specii bacteriene de obicei sensibile

- ***Coci gram (+):***
  - Stafilococi: *S. aureus* și alte specii de stafilococi, inclusiv stafilococii Meti-R
  - Streptococi: *S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumonia.*
- ***Coci gram (-):*** *Neisseria meningitidis*
- ***Bacterii cu multiplicare intracelulară:***
  - Mycobacterii: *M. tuberculosis*, *M. leprae.* Activitatea pe *M.kansassi* este mai redusă
  - *Legionella spp*
  - *Brucella* spp

Specii bacteriene de obicei rezistente

- ***BGN***: enterobacterii

Farmacocinetică-farmacodinamică

RMP are o absorbție digestivă bună și un timp de înjumătățire plasmatică de 3 ore.
Fiind o moleculă lipofilă, RMP are:

- O bună difuzie tisulară, inclusiv în os, LCR, plămân, ficat, rinichi, țesuturi moi
- O bună penetrare intracelulară

RMP este un antibiotic bactericid care difuzează foarte bine în biofilm, motiv pentru care ea este de primă intenție în asociere cu alte antibiotice în tratamentul infecțiilor stafilococice grefate pe materiale protetice (infecții pe proteze osteoarticulare etc).
RMP este metabolizată la nivel hepatic într-un derivat biologic activ, care va fi excretat prin bilă în proporție de 80%. Pe cale urinară se elimină 6-30% din doza ingerată, motiv pentru care nu este necesară adaptarea dozei la rata de filtrare glomerulară.

Mod de administrare

RMP are forme de administrare orală, intravenoasă, colir și soluție auriculară.
Rifampicina este disponibilă și sub forma unor asocieri în doze fixe cu alte antibiotice din familia antituberculoaselor majore. Există diferențe de la țară la țară în ceea ce privește formele de prezentare disponibile.

Principalele indicații terapeutice

Actualmente RMP este utilizată aproape exclusiv ca anti-tuberculos major și ca antistafilococic.
RMP este utilizată numai în asociere cu alte antibiotice pentru tratamentul următoarelor infecții:

- Infecții cu micobacterii (tuberculoză, lepră)
- Infecții stafilococice, inclusiv cu stafilococi Meti-R
- Bruceloză

RMP în monoterapie este permisă numai în 2 situații:

- Profilaxia meningitei meningococice la contacții unui caz de meningită meningococică
- În scop curativ, în infecțiile tuberculoase latente - atunci când izoniazida nu poate fi utilizată (rezistență sau intoleranță la izoniazidă).

Efecte adverse

Hipersensibilitate (mecanism imunoalergic)

Prin mecanism de hipersensibilizare (imunoalergic), care constă în apariția de anticorpi anti-Rifampicină pot apărea următoarele manifestări:

- Febră, frisoane, mialgii – care apar frecvent
- Toxicitate hematologică: hemoliză, trombocitopenie, eozinofilie - observate mai ales după tratamente intermitente cu RMP
- Manifestări alergice severe – care sunt rareori raportate.

Toxicitate hepatică:

RMP în monoterapie este puțin hepatotoxică. Apariția toxicității hepatice are la bază o serie de factori favorizanți cum ar fi: o hepatopatie preexistentă, etilismul cronic, asocierea RMP cu alte medicamente hepatotoxice, în special cu izoniazida (HIN) și pirazinamida (PZA). Hepatotoxicitatea apare în 10% din cazuri și se manifestă prin citoliză hepatică sau colestază.

Tulburări digestive

Tulburările digestive apar de obicei atunci când doza de RMP este mai mare de 10 mg/kg/zi și se manifestă prin epigastralgii, greață, vărsături.

Alte efecte adverse

Colorarea în portocaliu a urinei, secrețiilor și lentilelor de contact.

Insuficiență renală acută ireversibilă prin nefrită tubulo-interstițială, care survine mai ales după tratamente intermitente cu RMP.

Interacțiuni medicamentoase

RMP este un puternic inductor enzimatic al citocromului P450, motiv pentru care RMP determină o scădere a timpului de înjumătățire al medicamentelor metabolizate de către enzimele citocromului P450, fapt ce va conduce la o subdozare a acestor medicamente pe durata asocierii lor cu RMP, precum și câteva zile după oprirea tratamentului cu RMP. Clasele de medicamente care vor fi subdozate și vor avea eficiență scăzută în asociere cu RMP sunt:

- Contraceptivele estroprogestative
- Anticoagulantele (antivitamine K)
- Antiepilepticele
- Betablocantele
- Antidiabeticele orale
- Corticosteroizii
- Ciclosporina
- Tacrolimusul
- Metadona
- Tiroxin
- Antiretroviralele (inhibitorii de protează).

Având în vedere importanța terapeutică a acestor clase de medicamente, asocierea lor cu RMP poate avea consecințe majore, uneori amenințătoare de viață, ca urmare a subdozării și scăderii eficienței acestora.

Este extrem de important ca atunci când pacientul primește RMP, medicul să verifice cu atenție posibilele interacțiuni cu toate medicamentele pe care pacientul le primește concomitent cu RMP.

Pentru unele medicamente este interzisă asocierea cu RMP, pentru alte medicamente se recomandă respectarea unor precauții în cazul asocierii cu RMP:

- Efectuarea INR la introducerea sau întreruperea rifampicinei atunci când pacientul se află sub anticoagulante din categoria antivitaminelor K, cu ajustarea dozelor de anticoagulant în funcție de INR.
- Monitorizarea concentrației plasmatice a antiepilepticelor și a imunosupresoarelor.
- Înlocuirea temporară a anticoncepționalelor orale cu contraceptive mecanice.

Ketoconazolul și voriconazolul scad absorbția intestinală a RMP, fapt care conduce la scăderea concentrației plasmatice și a eficienței rifampicinei.

Precauții de utilizare și contraindicații

Pacienții trebuie avertizați despre colorarea portocalie a secrețiilor biologice (urină și lacrimi) și asupra colorării lentilelor de contact în timpul tratamentului cu RMP, efect care este reversibil imediat după întreruperea tratamentului.

În timpul tratamentului cu RMP este necesară monitorizarea regulată și sistematică a funcției hepatice, renale, precum și a hemogramei. Posologia RMP trebuie ajustată în caz de insuficiență hepatică.
Contracepția mecanică ar trebui propusă femeilor aflate sub tratament estroprogestativ atunci când este necesar tratamentul cu rifampicină.
Dacă este absolut necesar, RMP poate fi utilizată în timpul sarcinii, cu prescrierea de vitamina K mamei la sfârșitul sarcinii și copilului la naștere.

Contraindicații

Principalele contraindicații ale RMP sunt:

- Hipersensibilitate cunoscută la rifamicine
- Porfiria.

Contraindicații relative pentru RMP sunt:

- Sarcina
- Alăptare
- Copilul sub vârsta de 1 lună.

Mod de administrare și posologie

Modul de administrare și posologia rifampicinei și rifabutinei sunt prezentate în tabelul 15.

1.8.2. Rifabutina

Indicații

Rifabutina, având o activitate mai bună *in vitro* pe *Mycobacterium avium intracellulare*, *M. xenopi* și *M. kansasii* decât RMP, are actualmente următoarele indicații:

- Tratamentul curativ al infecțiilor cu *M. avium*, doza recomandată fiind de 300 mg/zi, în asociere cu claritromicină și etambutol. Asocierea rifabutină cu claritromicină are risc crescut de a induce uveită pe parcursul tratamentului, mai ales dacă doza de rifabutină depășește 450 mg/zi.
- Datorită interacțiunilor mai slabe ale rifabutinei cu inhibitorii de protează anti-HIV, rifabutina este preferată rifampicinei în tratamentul tuberculozei la pacienții cu infecție HIV aflați sub tratament cu inhibitori de protează, fiind însă necesară ajustarea dozelor.

Contraindicații

Contraindicațiile la rifabutină sunt reprezentate de: hipersensibilitate la rifamicine și insuficiență hepatică.

Mod de administrare și posologie

Modul de administrare și posologia rifampicinei și rifabutinei sunt prezentate în tabelul 15.

Tabelul 15. Rifampicină și Rifabutină – mod de administrare și posologie

Moleculă	Mod și ritm de administrare	Indicații	Posologie	
			Adulți	Copii
Rifampicină	PO, IV	Tuberculoză	10 mg/kg/24h În asociere cu alte anti-tuberculoase	15 mg/kg/24h
		Alte bacterii	10-20 mg/kg/24 h Maxim =1200 mg/24 h În 1-2 administrări /zi În asociere cu alte antibiotice active	15-20 mg/kg/24 h
		Profilaxia infecției meningococice la contacți	PO, 600 mg / 12 h, timp de 48 h În monoterapie	60 mg/kg/12 h, timp de 48 h
Rifabutină	PO	Infecții cu *M. avium*	300 mg/24 h*	-

Legendă:

* Posologia trebuie adaptată în cazul interacțiunilor medicamentoase, în special în cazul asocierii cu inhibitorii de protează anti-HIV. **IV** – intravenos; **PO** – per os.

1.9. FLUOROCHINOLONELE

Origine și structură

Fluorochinolonele (FQ) sunt antibiotice bactericide de sinteză, care pot fi clasificate în:

- **Chinolone urinare sau chinolone de generația 1-a**, cu spectru îngust, care treptat au fost scoase din uz. Din această categorie fac parte:
  - Acidul nalidixic care este capul de serie al FQ, dar actualmente a fost scos din uz în multe țări;
  - Norfloxacina.
- **Fluorochinolone sistemice sau chinolone de generația a 2-a**, al căror spectru a fost lărgit și care au caracteristici farmacocinetice ce permit utilizarea lor în numeroase infecții sistemice. Din această categorie fac parte:
  - Ofloxacina
  - Ciprofloxacina
  - Pefloxacina
- **Fluorochinolone antipneumococice sau chinolone de generația a 3-a**, în al căror spectru sunt incluse și tulpinile de pneumococ care au dobândit rezistență la beta-lactamine și / sau la macrolide. Din această categorie fac parte:
  - Levofloxacina
  - Moxifloxacina

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Mod de acțiune

FQ sunt antibiotice cu acțiune bactericidă dependentă de concentrație, care posedă efect post-antibiotic (pentru BGN) și care acționează prin inhibarea a 2 enzime bacteriene: ADN-giraza (topoizomeraza II) și topoizomeraza IV. Aceste 2 enzime sunt implicate în diverse etape ale producerii lanțului de ADN bacterian, cum ar fi supraspiralarea ADN-ului bacterian, care îi permite acestuia să-și reducă dimensiunile prin supraspiralare și să încapă în interiorul bacteriei. Prin inhibarea acestor enzime de către FQ, ADN-ul bacterian nu se va mai supraspirala și va rămâne nespiralat, fapt ce va conduce în final atât la blocarea multiplicării bacteriene, cât și la distrugerea bacteriei din cauza faptului că ADN-ul bacterian nespiralat nu va mai încape în interiorul bacteriei, putând rupe peretele bacterian. FQ pot produce și leziuni la nivelul ADN bacterian.

Mecanisme de rezistență:

Rezistența dobândită prin mutații cromozomiale

Rezistența dobândită prin mutații cromozomiale are la bază următoarele mecanisme:

- Reducerea afinității FQ pentru moleculele sale țintă din structura bacteriei, prin apariția unor mutații:
  - La nivelul genei care codifică subunitatea *GyrA* a ADN-girazei
  - La nivelul genei care codifică subunitatea *ParC* a topoizomerazei IV.
- Impermeabilitatea peretelui bacterian prin reducerea expresiei genelor care codifică porinele.
- Reducerea concentrației intrabacteriene a FQ prin dobândirea sau supraexpresia unei pompe de eflux, prin care antibioticul este eliminat din interiorul bacteriei.

În cazul expunerii la FQ, apariția primelor două mecanisme conduce la instalarea rezistenței la toate FQ. Modificarea uneia dintre cele două molecule-țintă este responsabilă de un nivel redus de rezistență față de unele FQ. În cazul enterobacteriilor, acest nivel redus de rezistență este detectat pe antibiogramă, prin apariția rezistenței la acidul nalidixic - chinolonă de generația 1, care deși este scoasă din uz în multe țări, ea este utilizată în antibiograme pentru decelarea rezistenței de nivel redus la FQ.

Pentru atingerea unui nivel înalt de rezistență la FQ sunt necesare mutații suplimentare, care să afecteze ambele molecule țintă.

Riscul de selectare a mutantelor rezistente la FQ este mai mare pentru *Pseudomonas aeruginosa* și pentru stafilococul auriu decât pentru enterobacterii, cu mențiunea că acest tip de rezistență se instalează rapid și este încrucișată, afectând toate FQ. Din această cauză, trebuie evitată utilizarea FQ în monoterapie în infecțiile cu *P. aeruginosa* și stafilococ auriu, în special la debutul tratamentului, atunci când inoculul bacterian este mare.

Rezistența dobândită prin mecanism plasmidic transferabil

Rezistența dobândită prin mecanism plasmidic transferabil este recent raportată, mai ales la anumite enterobacterii (*Klebsiella spp, E. coli*).

Mecanismele implicate în acest tip de rezistență sunt:

- Un sistem de protecție al ADN-ului bacterian (*qnr*)
- Inactivarea enzimatică a FQ de către o N-acetiltransferază (*ACC 6'*)
- Un sistem de eflux (*QepA*).

Spectru antibacterian

Fluorochinolone urinare

Fluorochinolone urinare (norfloxacina) au spectru îngust, fiind de obicei active numai pe unii BGN aerobi: *E. coli, Proteus vulgaris, Klebsiella spp., Enterobacter spp.*

Cu toate acestea, ghidurile terapeutice din unele țări nu mai recomandă norfloxacina în tratamentul infecțiilor urinare.

Fluorochinolone sistemice

FQ sistemice (ofloxacina, ciprofloxacina, pefloxacina) au un spectru mai larg, fiind de obicei active pe:

- Enterobacterii
- Bacterii intracelulare
- Stafilococi - în funcție de rezultatul antibiogramei, în asociere cu alt antibiotic activ
- *Haemophilus influenza*
- *Moraxella catarrhali*
- *Bacillus anthracis.*

Ciprofloxacina are cea mai bună activitate împotriva *P. aeruginosa.*

Ciprofloxacina și ofloxacina sunt moderat active pe unele mycobacterii.

FQ sistemice **NU sunt active** pe:

- Pneumococi
- Majoritatea tulpinilor de *S. aureus* Meti-R
- *Enterococcus* spp
- Majoritatea bacteriilor anaerobe
- *Listeria monocytogenes.*

Utilizarea FQ sistemice expune riscului de selecție a unor tulpini rezistente.

Fluorochinolone antipneumococice

FQ antipneumococice (moxifloxacina și levofloxacina) au un spectru îngust, fiind active *in vitro pe:*

- *S. pneumoniae*, inclusiv pe tulpinile rezistente la peniciline și macrolide
- Unele bacterii anaerobe.

FQ antipneumococice pot avea o activitate asupra unor specii de *mycobacterii*, această acțiune fiind mai bine documentată pentru moxifloxacină împotriva *M. tuberculosis.*

Farmacocinetică. Farmacodinamică

Farmacocinetică

Farmacocinetica FQ a fost mult ameliorată odată cu creșterea generației, astfel încât FQ de generația 2 și 3 se caracterizează prin:

- Absorbție digestivă foarte bună după administrarea orală.
- Distribuție tisulară foarte bună, cu realizarea unor concentrații crescute atât în țesuturi, cât și intracelular (intrafagocitar), concentrații care depășesc CMI-urile bacteriilor ce au cauzat infecția. FQ se concentrează bine în majoritatea țesuturilor, inclusiv în os, LCR, pulmon, prostate și bilă.
- Concentrațiile serice de FQ sunt în general mediocre.
- Timpul de înjumătățire este lung, permițând administrarea în 1-2 prize /zi.
- Eliminarea se face atât pe cale bilară, cât și urinară:
    - Norfloxacina și ofloxacina se elimină urinar sub formă activă (nemetabolizată)
    - Ciprofloxacina se elimină atât urinar, cât și biliar
    - Pefloxacina se elimină predominant biliar

Farmacodinamică:

FQ au acțiune bactericidă dependentă de concentrație și exercită un efect post-antibiotic. Raportul ASC/CMI (aria de sub curba inhibitorie/CMI) este un bun factor predictiv al activității FQ pe o anumită bacterie.

Principalele indicații terapeutice

Utilizarea pe scară largă a FQ în ultimele decenii a condus la o creștere dramatică a ratelor de rezistență la FQ pentru *E. coli, Klebsiella sp, P.aeruginosa,* motiv pentru care este necesară antibiograma care să confirme sensibilitatea la FQ a acestor bacterii.

FQ au un impact ecologic puternic prin selecția rapidă de tulpini bacteriene rezistente și prin perturbarea microbiotei intestinale, cu favorizarea apariției colitei cu *C. difficile*. De aceea, actualmente se recomandă ca utilizarea FQ să fie restrânsă la situațiile pentru care nu există alte alternative terapeutice. În afara infecțiilor urinare, FQ au puține alte recomandări ca antibioticoterapie empirică (probabilistică) de primă linie.

Fluorochinolone sistemice non-antipneumococice:

FQ sistemice non-antipneumococice au următoarele indicații:

Infecții urinare:

- *Cistită acută*
  Ghidurile terapeutice actuale din multe țări nu mai recomandă FQ pentru tratamentul cistitelor acute, din cauza riscului crescut de selectare a unor tulpini rezistente și a riscului de colită cu *C. Difficile*. În alte țări, FQ urinare și FQ sistemice non-antipneumococice sunt încă recomandate în tratamentul cistitelor acute necomplicate și fără criterii de gravitate, produse de enterobacterii sensibile, în doză unică sau ca terapii de scurtă durată (3-5 zile).
- În *pielonefrita acută* fără semne de gravitate, apărută la pacienți care nu au efectuat tratament cu FQ în ultimele 6 luni, pot fi utilizate FQ sistemice ca tratament empiric (probabilistic) de primă intenție.
- *În infecțiile urinare la bărbat (prostatite acute)* fără semne de gravitate, apărute la pacienți care nu au efectuat tratament cu FQ în ultimele 6 luni, pot fi utilizate FQ sistemice ca tratament empiric. După sosirea antibiogramei care confirmă sensibilitatea bacteriei la FQ, se preferă ciprofloxacina sau ofloxacina, care au cea mai bună difuziune în prostată. Durata tratamentului este de 14 zile, dar el poate fi prelungit la 21 de zile în anumite cazuri.

Infecții genitale:

- *Șancru moale* - tratament de 3 zile.
- *Infecțiile gonococice necomplicate*, atunci când nu există o altă alternativă terapeutică și sub rezerva existenței antibiogramei care să confirme sensibilitatea gonococului la ciprofloxacină. În această indicație, ciprofloxacina în doză unică poate fi o alternativă terapeutică.
- *Infecțiile genitale înalte (salpingite, pelviperitonite)* - ofloxacina poate fi o alternativă terapeutică, de obicei în asociere cu o beta-lactamină.

Infecții digestive:

- *Febra tifoidă* – unde sunt preferate ciprofloxacina și ofloxacina, cu mențiunea că rezistența la fluorochinolone nu este rară, fiind mai frecventă decât rezistența la CS3, motiv pentru care este nevoie de antibiogramă.
- *Diaree acută bacteriană invazivă*, atunci când există indicații de antibioticoterapie.

Infecții ORL:

- *Otită malignă externă* cu *P. aeruginosa;*
- *Otita externă cu timpan deschis*, unde se recomandă FQ sub formă de soluție auriculară.

Infecții respiratorii inferioare:

- *Pneumonie acută comunitară* – ghidurile terapeutice recente din multe țări nu mai recomandă FQ non-antipneumococice (ciprofloxacina) în tratamentul pneumoniei comunitare, cu excepția legionelozei severe.
- *Exacerbarea BPOC* - ghidurile terapeutice recente din multe țări nu mai recomandă FQ non-antipneumococice în exacerbările de BPOC, cu excepția infecției cu *P. aeruginosa* unde este recomandată ciprofloxacina.
- *Tratamentul complicațiilor infecțioase din mucoviscidoză*, unde *P.aeruginosa* este deseori implicat.
- *Pneumonia nosocomială tardivă*, în asociere cu o beta-lactamină.
- *Legioneloza severă.*

Infecții osteoarticulare:

- Având o foarte bună penetrare în os, FQ ocupă un loc central în tratamentul infecțiilor osteoarticulare cu stafilococi sensibili la FQ, în asociere cu alte antistafilococice active, precum și în cele cu enterobacterii sensibile la FQ. Pentru infecțiile cu *P. aeruginosa* este preferată ciprofloxacina. Asocierea FQ cu un antibiotic din altă clasă de antibiotice este indispensabilă, cel puțin la debutul tratamentului.

Infecții oculare:

- Endoftalmita purulentă – FQ reprezintă clasa de antibiotice cu cea mai bună penetrare în structurile oculare.

Infecții diverse:
FQ sunt recomandate în diverse asocieri de antibiotice în:

- *Anthrax* – atât ca tratament profilactic după expunere la aerosoli, cât și ca tratament curativ.
- *Tuberculoză* – în special moxifloxacina.
- *Neutropenia febrilă* – FQ sunt recomandate în antibioticoterapia empirică, în asociere cu un alt antibiotic, atunci când sunt întrunite criteriile pentru ca pacientul să fie îngrijit ambulator.
- *Meningita purulentă secundară* - în asociere cu alte antibiotice active și cu bună penetrare în LCR (ceftriaxona).

Fluorochinolone antipneumococice:
Levofloxacina și moxifloxacina sunt indicate în antibioticoterapia de a 2-a intenție (după eșecul la terapia de primă intenție) sau atunci când există niște factori particulari de teren în: sinuzite, exacerbări BPOC, pneumonii comunitare. Levofloxacina și moxifloxacina nu trebuie recomandate la pacienții care au primit FQ în ultimele 6 luni.

- **În sinuzitele acute** - FQ antipneumococice trebuie recomandate numai în următoarele situații:
  - *Sinuzite frontale și sfenoidale* - forme severe sau cu potențial de complicații severe
  - *Sinuzitele maxilare* - în caz de eșec la antibioticoterapia de prima linie, după documentarea bacteriologică și/sau radiologică.
- **Pneumonie acută comunitară**:
  FQ antipneumococice nu sunt de primă intenție în pneumoniile comunitare survenite la adultul aparent sănătos, fără comorbidități și fără semne de gravitate, dar pot fi recomandate la această categorie de pacienți, în caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție.
  FQ antipneumococice pot fi recomandate de primă intenție, în monoterapie sau în asociere cu o beta-lactamină numai în următoarele situații:
  - Adulții cu comorbidități
  - Vârstnici
  - Pacienți cu semne de gravitate ale pneumoniei, care necesită îngrijiri ATI
  - Pacienți cu alergie documentată la ansamblul beta-lactaminelor (peniciline și cefalosporine)
  - Pacienți care au fost spitalizați sau tratați cu antibiotice în ultimele 3 luni, la care există riscul de infecție cu un pneumococ cu sensibilitate diminuată sau rezistent la beta-lactamine sau macrolide.
- **Exacerbare BPOC**
  FQ antipneumococice nu sunt de primă intenție în exacerbările de BPOC, dar pot fi luate în discuție în caz de eșec la antibioticoterapia de primă intenție.
- **Mycobacterii atipice (non-tuberculoase)**: *M. xenopi, M. ulcernas, M. avium* (în caz de rezistență la claritromicină).

Reacții adverse

Efectele adverse la FQ sunt variate și multiple:
Efecte adverse gastro-intestinale: greață, vărsături, sindrom dispeptic, dureri abdominale, diaree, inclusiv colită cu *Clostridium difficile*. În țara noastră, FQ se află pe unul din primele locuri în rândul antibioticelor care favorizează apariția colitei cu *Clostridium difficile.*
Efecte adverse neuropsihice: cefalee, vertij, convulsii, mioclonii, tulburări neurosenzoriale (vedere colorată, alterarea gustului, acufene), halucinații, confuzie, toate acestea fiind observate în special la vârstnici.
Efecte adverse hepatice: citoliză hepatică, icter, insuficiență hepatocelulară, observate mai ales după moxifloxacină.
Efecte adverse nefro-urinare: insuficiență renală, cristalurie, hematurie și nefrită interstițială.
Efecte adverse dermatologice: rash, prurit, fotosensibilizare.
Efecte adverse alergice: febră, bronhospasm, anafliaxie.
Efecte adverse musculo-scheletice: artro-mialgii, tendinopatie cu risc de ruptură de tendoane. Riscul de ruptură a tendonului lui Achile este mai mare la vârstnici, la pacienții cu tratamente de lungă durată cu FQ (mai ales după pefloxacină) și la pacienții aflați sub corticoterapie.
Toxicitatea asupra cartilajelor de creștere a fost observată la animale în studiile clinice și a condus la restricționarea utilizării FQ în pediatrie. Atunci când din lipsa alternativelor terapeutice au fost utilizate de necesitate FQ în infecțiile severe ale gravidei sau copilului nu au fost raportate efecte asupra cartilajelor de creștere similare cu cele observate la animale. Cu toate acestea FQ sunt în continuare restricționate în pediatrie.

Efecte adverse cardiovasculare: hipotensiune arterială, prelungirea intervalului QT cu risc de tahiaritmii până la "torsada vârfurilor" (în special la moxifloxacină), mai ales atunci când FQ sunt administrate la pacienți cu QT prelungit sau în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul Q-T.

Interacțiuni medicamentoase

FQ au multe interacțiuni medicamentoase, motiv pentru care atunci când un medic prescrie o FQ unui pacient trebuie să afle ce alte medicamente mai are pacientul de luat concomitent cu FQ. Principalele interacțiuni medicamentoase ale FQ sunt:

- FQ potențează activitatea anticoagulantelor din clasa anti-vitaminelor K, fapt ce impune monitorizarea atentă a INR în timpul tratamentului cu FQ.
- Reducerea absorbției digestive a FQ atunci când ele sunt administrate concomitent cu pansamente gastrice, prin efectul de chelare al ionilor de Mg^{++}, Ca^{++}, Al^{3+}. Reducerea absorbției digestive a FQ a fost raportată și în cazul administrării concomitente PO a unor preparate de fier sau de sucralfat, acest efect persistând aproximativ 2 ore.
- Ciprofloxacina și ofloxacina potențează activitatea teofilinei, cu apariția riscului de tahiaritmii, motiv pentru care este necesară monitorizarea nivelurilor plasmatice de teofilină în timpul co-administrării de FQ.
- Asocierea FQ cu antihistaminicele H1 este contraindicată, din cauza potențării efectului de prelungire a intervalului Q-T, fapt ce va crește riscul de apariție a unor tahiaritmii severe, până la "torsada vârfurilor".
- Potențarea efectului cafeinei și al fenbufenului.
- Moxifloxacina prezintă toxicitate cumulativă cu a altor medicamente care prelungesc intervalul QT.

Precauții și contraindicații

Precauții de utilizare

Adaptarea posologiei FQ este uneori necesară:

- Pentru ciprofloxacină în cazul insuficienței hepatice
- Pentru ciprofloxacină, ofloxacină, levofloxacină în cazul insuficienței renale severe.

FQ trebuie administrate cu prudență la vârstnici, din cauza riscului de sindrom confuzional.

Pentru a evita riscul de aritmie ventriculară, inclusiv de „torsada vârfurilor", moxifloxacina este contraindicată la pacienții care prezintă:

- Interval QT prelungit: congenital sau dobândit
- Tulburări hidroelectrolitice, în special hipopotasemia necorectată
- Bradicardia clinic semnificativă
- Insuficiența ventriculară stângă
- Antecedente de tulburări de ritm

Moxifloxacina este de asemenea contraindicată în caz de insuficiență hepatică gravă și insuficiență renală severă (clearance la creatinină < 30ml/min). Atunci când nivelul ALT este mai mare de 5 ori față de limita superioară a normalului este contraindicată administrarea moxifloxacinei.

Pacienții care primesc indicație de tratament cu FQ în timpul verii trebuie sfătuiți să nu se expună la soare din cauza riscului de fotosensibilizare.

Trebuie evitată administrarea concomitentă a FQ cu teofilina și cu antihistaminicele H1. Atunci când asocierea nu poate fi evitată, pacientul trebuie să fie atent monitorizat.

Contraindicații:

FQ sunt contraindicate în următoarele situații:

- Femeia gravidă și femeia care alăptează. Excepție face ciprofloxacina, care poate fi administrată la femeia gravidă sau cea care alăptează numai atunci când nu există o altă alternativă terapeutică
- Copiii aflați în creștere (sub vârsta de 14 ani)
- Hipersensibilitate cunoscută la o FQ
- Deficitul de G6PD (glucozo-6-fosfat dehidrogenază)
- Epilepsia reprezintă o contraindicație pentru ofloxacină și levofloxacină
- Antecedente de tendinopatie asociată administrării de FQ.

Există actualmente o tendință la reabilitare a FQ în pediatrie, având în vedere că până în prezent, efectul acestora asupra cartilajului de creștere a fost raportat numai la animale, nu și la om.

Mod de administrare și posologie

Datorită biodisponibilității foarte bune a FQ sistemice, calea PO este considerată calea de administrare preferată pentru FQ, desigur atunci când starea pacientului și toleranța digestivă permite administrarea PO. Posologia și modul de administrare al FQ sunt prezentate în tabelul 16.

Tabelul 16. Fluorochinolone - Posologie și mod de administrare

Moleculă (DCI)	Cale și ritm de administrare	Posologie
Fluorochinolone sistemice		
Ofloxacină	PO/ IV: 2 administrări /zi	400-600 mg/zi
Ciprofloxacin	PO: 2 administrări /zi IV: 2-3 administrări /zi	1.000-1.500 mg/zi 400-1.200 mg/zi
Fluorochinolone antipneumococice		
Levofloxacin	PO: 1-2 administrări /zi IV: 1-2 administrări /zi	500-1000 mg/zi 500-1000 mg/zi
Moxifloxacin*	PO: 1 administrare /zi	400 mg/zi
Fluorochinolone oftalmice		
Ciprofloxacin	Colir / unguent oftalmic	
Ofloxacin	Colir	
Norfloxacin	Colir	
Fluorochinolone soluții auriculare		
Ciprofloxacin	Soluție auriculară	
Ofloxacin	Soluție auriculară	

Legendă:

***moxifloxacina este recomandată numai atunci când nu există o altă alternativă terapeutică**
IV – intravenos; **PO** – per os.

1.10. POLIPEPTIDELE (POLIMIXINELE)

Origine și structură

Polimixinele (PM) sunt polipeptide naturale sintetizate de *Bacillus polymyxa*. Această clasă de antibiotice are 2 reprezentanți principali:

- Polimixina B - care actualmente este de uz exclusiv local (oftalmic, auricular)
- Polimixina E *(Colimicina, Colistin)* - care are forme de prezentare orală, injectabilă (IV, IM), locală și sub formă de aerosoli.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Mod de acțiune

PM sunt antibiotice cu efect bactericid absolut, dependent de concentrație, care se exercită atât în faza de multiplicare bacteriană, cât și în cea de latență. PM acționează la nivelul membranei externe a bacteriilor gram (-), prin deplasarea ionilor de Mg^{++} și Ca^{++}, ioni care stabilizează moleculele lipopolizaharidului. În acest fel se produce o modificare a permeabilității membranei externe a bacteriei, cu exteriorizarea componentelor intracelulare, fapt ce conduce în final la moartea bacteriei. Colistinul are și o activitate anti-endotoxinică prin neutralizarea lipidului A din lipopolizaharid (LPZ).

Mecanisme de rezistență

Rezistența bacteriilor la PM apare în general prin unul din următoarele mecanisme: modificarea lipidului A din structura LPZ sau prin mecanism de eflux. A fost descrisă recent la enterobacterii emergența unei rezistențe de tip plasmidic, prin modificarea enzimatică a LPZ, fapt ce ridică temeri referitoare la diseminarea rapidă a acestui tip de rezistență. Rata de rezistență la PM este în general sub 10%, dar în anumite zone geografice au fost raportate valori mai mari și în creștere.

Spectrul antibacterian

PM au un spectru îngust, limitat la bacteriile gram (-).

Specii bacteriene de obicei sensibile la PM:

- *Enterobacteriacee* cu excepția *Proteus spp, Providencia spp, Morganella spp și Serratia spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*, inclusiv tulpinile secretoare de carbapenemaze, tulpinile MDR și XDR.
- *Acinetobacter spp,* inclusiv tulpinile secretoare de carbapenemaze, tulpinile MDR și XDR.
- PM sunt active pe unele micobacterii.

Speciile bacteriene cu rezistență naturală la PM:

- Bacili gram (+)
- Coci gram (-)
- Bacteriile anaerobe
- BGN: *Proteus spp, Providencia spp, Morganella* spp și *Serratia spp.*

După o lungă perioadă în care PM au fost puțin utilizate din cauza nefro și oto-toxicității, actualmente ele au revenit în actualitate, reprezentând deseori unica soluție terapeutică pentru pacienții care dezvoltă infecții cu tulpini de *Pseudomonas aeruginosa și Acinetobacter spp* - MDR/XDR.

Farmacocinetică

PM administrate per os nu se absorb din tubul digestiv în circulația sistemică, motiv pentru care activitatea lor antibacteriană se exercită numai la nivel intestinal, neavând activitate sistemică. Atunci când sunt administrate ca preparate topice, PM se absorb foarte slab prin tegumente și mucoase, neavând activitate sistemică, ci numai locală.

Pe cale orală, colistinul este administrat sub formă de sulfat de colistin.

Pe cale parenterală, colistinul se administrează sub forma unui prodrog, *colistin-metan-sulfonat* sau *colistimetat* (CMS), care în organism este transformat în forma sa activă. Studiile pe voluntari sănătoși, au arătat că 70% din CMS se excretă nemodificat pe cale urinară, ceea ce arată că numai o parte din CMS este transformată în forma sa activă de colistin (Fig. 16). Excreția renală a CMS-ului depinde de funcția renală. Astfel, un pacient cu funcție renală alterată elimină mai puțin CMS, așa încât fracția transformată în colistin (forma activă) este mai mare. De aceea, posologia colistinului trebuie adaptată la funcția renală.

Fixarea colistinului de proteinele plasmatice este de 60-75%.

Difuzia tisulară este redusă, deoarece colistinul are o moleculă mare, cationică, care traversează cu dificultate membranele fiziologice. Prin meningele integru difuzia colistinului este foarte redusă, ea fiind ameliorată însă prin meningele inflamat.

Eliminarea renală a colistinului este redusă, deoarece este supus unui puternic proces de reabsorbție. Mecanismele de eliminare ale colistinului nu sunt pe deplin cunoscute.

Timpul de înjumătățire al colistinului este de 3 ore la voluntarii sănătoși, în timp ce la pacienții aflați în ATI variază între 3-14 ore.

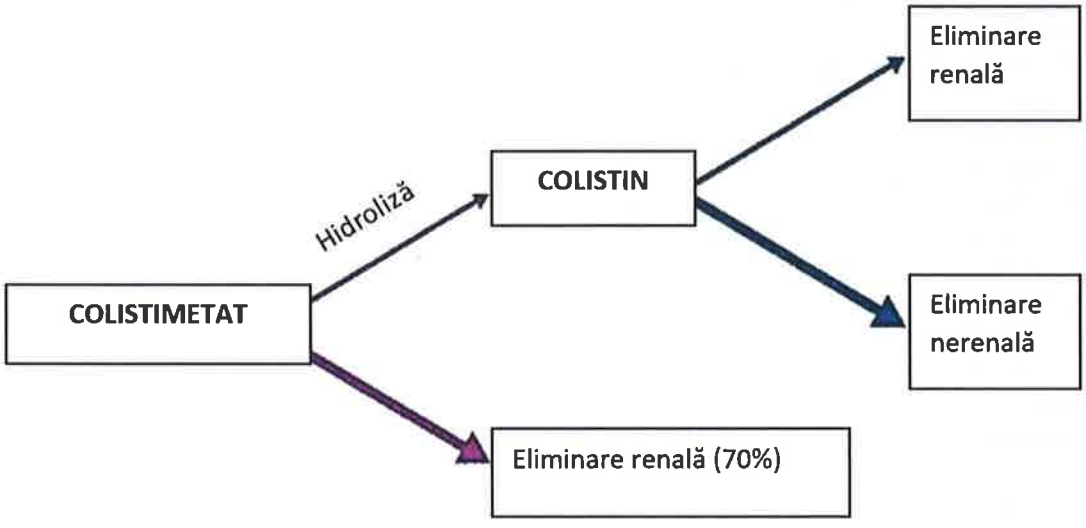


Figura 16. Metabolizarea și eliminarea polimixinelor

Indicații terapeutice

Polimixina B

Din cauza nefro și ototoxicității sale, polimixina B este disponibilă actualmente numai ca preparate topice: colir, picături auriculare, aplicații cutanate și ovule vaginale. Deseori, polimixina B este utilizată în combinație cu alte molecule antiinfecțioase (nistatin, neomicina etc).

Polimixina E *(Colistin)* de administrare orală

Colistinul de administrare orală este utilizat în unele centre pentru decontaminarea digestivă selectivă la pacienții imunodeprimați, în special la cei cu transplant de celule stem hematopoietice sau la cei din ATI. Studiile sugerează că o astfel de decontaminare selectivă a tubului digestiv la pacienții aflați în ATI ar permite o scădere a mortalității. În hematologie, impactul decontaminării selective a tubului digestiv este mai puțin studiat. Riscul acestei decontaminări este selecția progresivă de tulpini rezistente la colistin, atât la nivel individual, cât și la nivel colectiv.

Polimixina E *(Colistin)* de uz parenteral

Colistina administrată sistemic este recomandată în tratamentul infecțiilor severe cu bacterii gram (-) rezistente la alte antibiotice, reprezentând uneori singura alternativă terapeutică activă pentru:

- *Pseudomonas spp* sau *Acinetobacter spp* MDR, XDR.
- Enterobacterii producătoare de carbapenemaze.

Există puține date despre sinergia polimixinelor cu alte antibiotice. Cu toate acestea, în infecțiile cu *Pseudomonas spp* MDR sau XDR este recomandată utilizarea colistinei în asociere cu alt antibiotic eficient. Asocierea colistinei cu rifampicina pare activă împotriva *A. baumanii*. Asocierea colistinei cu meropenem nu și-a demonstrat superioritatea față de monoterapie.

Polimixina E *(Colistin)* în aerosoli

Administrarea colistinei în aerosoli are ca scop obținerea unei mai bune eficacități locale și a unei cât mai mici toxicități sistemice. Aerosolii cu colistin sunt recomandați în asociere cu o antibioticoterapie sistemică pentru tratamentul infecțiilor respiratorii, în mod particular la:

- Pacienții cu mucoviscidoză – care dezvoltă infecții respiratorii recidivante cu *P. aeruginosa*.
- Pacienții cu pneumonii dobândite în timpul ventilației mecanice – care deseori sunt produse de tulpini MDR sau XDR de *P. aeruginosa* și *A. baumanii*.

Chiar dacă sunt observate mari variații de concentrație locală de la un individ la altul, concentrația intrapulmonară obținută prin nebulizare este superioară celei obținute după administrarea intravenoasă. Administrarea inhalatorie prin aerosoli minimizează toxicitatea renală a colistinei. Rezultatele studiilor clinice sunt promițătoare, dar sunt necesare studii clinice ulterioare.

Polimixina E *(Colistin)* administrată intratecal sau intraventricular

Există puține date disponibile despre administrarea colistinei pe cale intratecală sau intraventriculară. Administrarea sa intratecală / intraventriculară într-o doză zilnică unică a fost raportată ca terapie *"de salvare"* în infecțiile grave ale SNC, mai ales în cele postoperatorii, care sunt deseori produse de *P. aeruginosa* sau *A. baumanii* MRD sau XDR.

Reacții adverse

- **Nefrotoxicitatea**

Contrar primelor studii efectuate în anii 1960-1970, conform cărora nefrotoxicitatea colistinului administrat sistemic era înaltă, studiile recente raportează o nefrotoxicitate mai redusă.

Toxicitatea renală este dependentă de doză și reversibilă, apărând de regulă în primele 4 zile de la inițierea tratamentului. Ea este potențată de asocierea colistinului cu aminoglicozide sau cu alte medicamente nefrotoxice (glicopeptide, amfotericina B). Administrarea simultană a colistinei cu vitamina C (intravenos, 3g/zi) pare a avea un efect protector împotriva nefrotoxicității.

- **Ototoxicitatea**

Ototoxicitatea a fost citată mai ales după administrarea de picături auriculare cu colistină la pacienți cu timpanul perforat.

- **Neurotoxicitatea**

După colistin pot apărea parestezii la nivelul extremităților, vertij, ataxie, dezorientare temporospațială. Aceste efecte adverse sunt actualmente mult mai rar întâlnite, în comparație cu raportările efectuate în trecut. Blocajul neuromuscular (efect curarizant) care poate conduce la insuficiență respiratorie și apnee este actualmente rareori raportat. Acest efect este potențat de asocierea colistinei cu alte medicamente cu efect curarizant (aminoglicozide, medicamente utilizate pentru anestezia generală).

- **Reacții adverse la polimixinele de administrare topică**

După administrarea topică a polimixinelor sunt citate reacții alergice, dar și risc de toxicitate cohleo-vestibulară atunci când picăturile auriculare cu colistină sunt administrate la un pacient cu timpanul perforat.

Interacțiuni medicamentoase

Utilizarea concomitentă a polimixinelor pe cale sistemică împreună cu alte medicamente nefrotoxice sau ototoxice crește riscul de toxicitate renală sau toxicitate cohleovestibulară.
Potențarea efectului medicamentelor curarizante a fost observată atunci când acestea sunt administrate concomitent cu colistina pe cale parenterală.

Precauții și contraindicații

Precauții de utilizare
Dozele de colistin trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală.
Determinarea concentrației serice de colistină poate fi utilă pentru optimizarea utilizării acesteia. Metodele microbiologice care evaluează activitatea bactericidă a serului nu permit diferențierea CMS (inactiv) de colistină (forma activă), motiv pentru care se preferă metodele cromatografice. Pe de altă parte, CMS se poate hidroliza în colistină în cazul conservării neadecvate a probei, așadar se preferă ca prelevarea probei să se facă atunci când concentrația CMS este redusă în raport cu cea a colistinei, adică exact înaintea următoarei administrări (concentrație reziduală).
Trebuie evitată asocierea colistinei pe cale parenterală cu alte medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, glicopeptide, amfotericina B, ganciclovir, foscarnet). Atunci când aceste asocieri nu pot fi evitate se recomandă o atentă monitorizare a pacientului din punct de vedere al funcției renale, măsurarea concentrației serice a acestor antibiotice (atunci când este posibil) și ajustarea dozelor în funcție de clereance-ul la creatinină.
Trebuie evitată asocierea colistinei pe cale parenterală cu medicamente cu efect curarizant.
Contraindicații
Polimixinele sunt contraindicate la pacienții cu antecedente cunoscute de alergia la polimixine și la pacienții cu miastenie (din cauza efectului lor asupra transmiterii neuromusculare).
Colistina nu este contraindicată la femeia gravidă.

Mod de administrare și posologie

Polimixina B
Polimixina B se administrează exclusiv topic, posologia depinzând de formula topică utilizată.
Polimixina E (Colistin)
Posologia și modul de administrare pentru Colistin sunt prezentate în tabelul 17.
Doza de CMS se exprimă în mg iar cea de colistin se exprimă în unități, ceea ce poate uneori crea confuzie. Trebuie știut că **80 mg CMS = 1 MUI = 33,3 mg colistin**.
Administrarea pe cale intravenoasă a colistinului necesită monitorizarea concentrației plasmatice reziduale și adaptarea posologiei la funcția renală. Fereastra terapeutică a concentrațiilor care asigură eficacitatea colistinei în condiții de siguranță (reacțiile adverse minime) este situată între 2-4 mg/L. Totuși, aceasta trebuie reconsiderată în funcție de starea clinică a pacienților și de terapiile asociate. Adaptarea dozelor de colistin la funcția renală se poate face după următoarea schemă:

- La o RFG > 60 ml/min - doza de colistin va fi 9 MUI/zi.
- La o RFG cuprinsă între 30-60 ml/min: doza de colistin va fi 6 MUI/zi.
- La o RFG < 30 ml/min: doza de colistin va fi 3 MUI/zi.

Colistinul este dializabil.
Pentru a atinge cât mai repede concentrațiile serice de echilibru, este necesară o doză de încărcare la prima administrare, care este în general de 9 MUI (doza de încărcare maximală fiind de 10 MUI). În acest fel se vor atinge concentrațiile de echilibru încă de la prima doză.
Doza zilnică maximă la adult este de 12 MUI/zi, fracționată în 2-3 administrări / zi (la interval de 8-12 ore). În general, dar mai ales atunci când CMI la colistin pentru o anumită bacterie este > 1mg/ L, se recomandă asocierea colistinei cu un alt antibiotic pentru a limita selecția de tulpini rezistente.
În pediatrie, este necesară dozarea concentrației serice de colistin la 4 ore după începerea perfuziei. Pentru a obține dozele terapeutice, posologia poate fi crescută la copil până la 200 000 UI/kg/zi, fără a depăși dozele zilnice maxime de la adult.

Există puține date despre administrarea intratecală și intraventriculară a colistinei. Rolul dozei de încărcare pentru această cale de administrare rămâne să fie stabilit.

Tabelul 17. Colistin – posologie

Moleculă	Cale de administrare	Ritm de administrare	Posologie	
			Adult (Greutate > 40 kg)	Copil (Greutate < 40 kg)
CMS	IV - la pacientul cu funcție renală normală și la pacientul aflat sub hemofiltrare continuă	2-3 administrări / zi La interval de 8 – 12 h	Inițial: 1 doză de încărcare de 9 MUI Apoi: 9 MUI/24 h, împărțite în 2-3 prize /zi	Inițial: 1 doză de încărcare de 50.000 – 100.000 UI/kg Apoi: 100 000-150 000 UI/kg/24h, în 3 prize /zi.
CMS	IV - la pacientul hemodializat	2 administrări / zi La interval de 12 h	Inițial: 1 doză de încărcare de 9 MUI. Apoi: 3 MUI/24 h, zilnic + 1 doza unică de 1,5 MUI după fiecare ședință de dializă.	
CMS	Aerosoli, în 4 ml de ser fiziologic	2 administrări / zi La interval de 12 h	2 MUI/24 h	1 MUI/24 h
CMS	Intratecal/ Intraventricular	1 administrare / zi La interval de 24 h	125.000-250.000 UI/24 h	
CMS	Oral	3-4 administrări / zi La interval de 6-8 h	100.000-250.000 UI/kg/24 h	
Sulfat de colistină		3-4 administrări / zi La interval de 6-8 h	100.000-150. 000 UI/kg/24 h	

Legendă:

CMS – colistin-metan-sulfonat; **IV** – intravenos; **MUI** – milioane unități; **UI** – unități internaționale.

1.11. ACIDUL FUSIDIC

Structură

Acidul fusidic (Af) se prezintă sub formă de sare de sodiu.

Mecanisme de acțiune și rezistență

Af este unicul reprezentant al clasei sale și are ca mecanism de acțiune blocarea sintezei proteinelor bacteriene prin inhibarea elongării lanțului proteic la nivelul ribozomal.

Spectru antibacterian

Af are acțiune bacteriostatică dependentă de timp și posedă un spectru antibacterian restrâns. El este practic considerat un antibiotic antistafilococic, activ inclusiv pe MRSA.

Speciile bacteriene de obicei sensibile la Af sunt:

- *Coci* ***Gram (+)*****:**
  - *S. aureus*, atât MRSA, cât și MSSA
  - Streptococii sunt moderat sensibili la Af
- *Bacili* ***Gram (+):***
  - *Cl. difficile*
  - *Cl. perfringens*
  - *Peptostreptococcus spp*
  - *Propionibacterium acnes*

Speciile bacteriene rezistente la Af sunt:

- ***Specii cu rezistență naturală la Af*****:**
  - Toate bacteriile Gram (-), atât coci, cât și bacili.
- ***Specii cu rezistență dobândită la Af*****:**
  - În cazul monoterapiei cu Af apar frecvent mutații de rezistență, motiv pentru care trebuie evitată monoterapia cu Af.

Farmacocinetică

Biodisponibilitatea Af după administrarea orală este de 95%
Difuzia tisulară a Af este **bună** în:

- Os
- Lichidul sinovial
- Secreţiile bronşice
- Piele.

Af difuzează **greu** la nivelul meningelui
Af difuzează **bine** intracelular
Eliminarea Af este aproape **exclusiv biliară** (98%), după metabolizarea sa prin glucuronoconjugare hepatică.
Timpul de înjumătăţire plasmatică a Af este de 9h.

Principalele indicaţii terapeutice

Principalele indicaţii ale Af sunt:

- **Administrarea sistemică a Af în infecţiile cu MRSA sau MSSA**, în special în:
  - Infecţii osoase, osteoarticulare, cutanate cu sau fără bacteriemie. Este necesară asocierea cu alte antibiotice active (ex. glicopeptide) pentru a preveni emergenţa de tulpini rezistente la Af.
  - Suprainfecţiile bronşice stafilococice din mucoviscidoză.
- **Administrarea locală de Af** este utilă la:
  - Purtătorii sănătoşi de stafilococ la nivel axilar, nazal, inghinal, cicatrice postoperatorii vechi, cheloide, în vederea "dezinfecţiei" unor zone cutanate colonizate cu stafilococ (ex. preoperator).
  - Pacienţii cu infecţii cutanate superficiale (ex. furunculoza).

În infecţiile sistemice, Af nu trebuie utilizat în monoterapie, fiind obligatorie asocierea lui cu un antibiotic dintr-o altă clasă (ex. glicopeptide), din cauza riscului de apariţie rapidă a mutaţiilor de rezistenţă.
Cu toate că Af nu are o contraindicaţie absolută la gravide, se recomandă totuşi evitarea lui atât la gravidă, cât şi la femeia care alăptează.

Reacţii adverse

- **Intoleranţa digestivă** (dureri epigastrice, vărsături, diaree) este rareori raportată.
- **Reacţiile alergice cutanate** (erupţii, eczeme) sunt rareori raportate.
- **Icterul colestatic** apare în caz de **supradozaj**, după 8-15 zile de tratament şi este **reversibil** la oprirea tratamentului.
- **Flebita la locul administrării** este deseori raportată în cazul administrării injectabile, însă poate fi evitată dacă se respectă recomandările de preparare şi perfuzare din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

Interacţiuni medicamentoase

Af poate potenţa efectul anticoagulantelor orale şi al ciclosporinei.
Trebuie evitată asocierea Af cu rifampicina, deoarece rifampicina va conduce la scăderea concentraţiei plasmatice de Af ca urmare a efectului său de inducţie enzimatică, care va accelera metabolizarea şi eliminarea Af.

Precauţii şi contraindicaţii

Af nu are nici o contraindicaţie absolută. Administrarea IV a Af trebuie să respecte recomandările din RCP.

Mod de administrare

Acidul fusidic este disponibil sub formă de comprimate (250 mg), fiole injectabile (500 mg), suspensie orală, unguent sau cremă 2%, gel oflalmic 1%.
Fiolele injectabile de 500 mg trebuie diluate în 250 ml ser fiziologic sau soluţie de glucoză 5%, după care trebuie administrate prin perfuzie endovenoasă lentă, cu o durată de 2 ore, de preferat pe cateter venos central.

Posologie

Posologia Af este prezentată în Tabelul 18.

Tabelul 18. Acidul fusidic – posologie

Moleculă	Cale și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Acid fusidic	Oral / IV, în 2-3 prize / zi Cremă Gel oftalmic	1 – 1,5 g / zi	30-50 mg/kg /zi

Legendă – **IV** – intravenos.

1.12. FOSFOMICINA

Structură

Fosfomicina (Fo) este unicul reprezentant al clasei sale și are o moleculă mică, care acționează prin inhibarea sintezei de precursori ai peptidoglicanului din structura peretelui celular bacterian.

Mecanism de acțiune și rezistență

Pentru a putea exercita activitatea antibacteriană, Fo pătrunde în celula bacteriană utilizând niște sisteme de transport: un sistem constitutiv (*L-glicerofosfat*) și un sistem inductibil (*hexozo-monofosfat*). Sistemul de transport inductibil funcționează numai în prezența unui inductor (ex. glucozo-6-fosfatul) și este sistemul principal pentru *Klebsiella spp, Enterobacter spp și Providencia spp*. Rata de rezistență a bacteriilor la Fo este înaltă, din cauza multiplelor sisteme necesare activității antibacteriene a Fo.

Spectru antibacterian

Fo este un antibiotic bactericid cu spectru larg.

- **Speciile bacteriene de obicei sensibile la Fo**

Actualmente, numărul de specii rămase complet sensibile la Fo a scăzut foarte mult, îndeosebi în mediul spitalicesc. Sensibilitatea bacteriilor aerobe Gram (+) și Gram (-) la Fo variază între 10-60%.
Fo poate fi activă și asupra unor tulpini de stafilococ Meti-R.
Bacteriile anaerobe din genul *Fusobacterium* sunt sensibile la Fo. Actualmente, interesul clinicienilor pentru Fo a crescut datorită activității acesteia asupra unora dintre tulpinile de enterobacterii și de *P. aeruginosa* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL).

- **Speciile bacteriene cu rezistență naturală la Fo** sunt:

Bacterii aerobe Gram (+) rezistente la Fo:

- *Corynebacterium spp*
- *Enterococcus faecium*
- *Erysipelothrix spp*
- *Listeria monocytogenes*
- *Streptococcus spp*
- *Staphylococcus saprophyticus* care determină frecvent infecții urinare la femeile tinere.

Bacterii aerobe Gram (-) rezistente la Fo:

- *Acinetobacter spp*
- *Burkholderia cepacia*
- *Morganella morganii*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Vibrio cholera*

Bacterii anaerobe rezistente la Fo:

- *Bacteroides spp*
- *Clostridium spp*
- *Prevotella spp*

Bacterii atipice:

- *Chlamydia spp*
- *Mycoplasma spp*

- **Rezistența dobândită la Fo** este din ce în ce mai frecvent întâlnită și impune utilizarea Fo numai în asociere cu antibiotice din altă clasă, pentru evitarea emergenței rezistenței la Fo.

Farmacocinetică

Fo are difuziune tisulară bună deoarece molecula sa are:
- Dimensiuni mici
- Solubilitate bună
- Grad scăzut de ionizare
- Grad scăzut de legare de proteinele serice

Fo se concentrează bine în țesuturi, inclusiv în:
- LCR – unde realizează 30-50% din concentrația serică
- Os – unde realizează 20% din concentrația serică
- Secrețiile bronșice – unde realizează 15% din concentrația serică

Fo nu este metabolizat în organism.
Fo se elimină numai urinar, sub formă activă. Excreția biliară este nulă.
Fo injectabilă se administrează în perfuzie endovenoasă continuă de 4 h.
Fo injectabilă are un T½ de 2h și se **elimină pe cale urinară** sub formă **nemetabolizată** (formă activă).
Fosfomicina trometamol (FoT) **este forma orală de Fo**, care are următoarele particularități:
- Fosfomicina nu se absoarbe din tubul digestiv și provoacă iritația mucoasei digestive, motiv pentru care ea a fost asociată cu trometamolul, fapt care permite o absorbție digestivă a Fo de 50%.
- FoT realizează concentrații sistemice mici.
- Eliminarea FoT este exclusiv renală, sub formă activă, realizând în urină concentrații înalte și persistente, timp de 48-72h.

Mod de administrare

Fo are 2 forme de prezentare: Fo de administrare intravenoasă și fosfomicina trometamol, de administrare orală. În România nu este disponibilă forma de administrare intravenoasă. Principalele denumiri comerciale pentru fosfomicina trometamol sunt *Monural* sau *Uridose.*
Fo injectabilă se administrează în perfuzie endovenoasă lentă (timp de 4 h), fiind diluată într-un volum de 250 ml soluție glucozată izotonă. Trebuie menționat că aportul de sodiu este important, fiindcă 1 g de Fo aduce 14,4 mEq/ 0,33 g de sodiu, adică 0,8 g NaCl.
FoT de administrare orală este condiționată în doze de câte 3 g, sub forma unor plicuri cu pulbere, care trebuie dizolvată într-o cană cu apă. Fo se administrează per os, în priză unică, de preferat seara la culcare, după ultima micțiune.

Principalele indicații terapeutice

- **Fosfomicina injectabilă**

În infecțiile sistemice, fosfomicina nu trebuie utilizată în monoterapie, deoarece există riscul emergenței tulpinilor rezistente. Ea trebuie întotdeauna asociată cu antibiotice din alte clase.
Principalele indicații ale Fo sunt:
Indicații de primă intenție:
- Meningitele și ventriculitele stafilococice, inclusiv în cele postchirurgicale (nosocomiale) cu MRSA, dar numai în asociere cu un alt antistafilococic activ, care să aibă și o bună penetrare în LCR.
- Infecții acute osteoarticulare stafilococice (inclusiv MRSA), dar numai în asociere cu un alt antistafilococic activ, care să aibă și o bună penetrare în os.

Indicații de a 2-a linie:
- Endocarditele stafilococice, în asociere cu daptomicina sau vancomicina.
- Infecții cu tulpini de enterobacterii sau *P. aeruginosa* multirezistente la antibiotice, mai ales cele producătoare de ESBL sau de carbapenemaze, dovedite sensibile la fosfomicină pe antibiogramă, dar numai în asociere cu un alt antibiotic activ conform antibiogramei.

Indicații în situații particulare:
Fosfomicina poate fi utilizată la gravide. Pasajul Fo în laptele matern este redus.

- **Fosfomicina trometamol**

Principalele indicații ale FoT sunt:
- Tratamentul empiric (probabilistic) de primă intenție, ca monodoză (doză unică), în cistitele acute simple, necomplicate, la femeile sub vârsta de 65 de ani.
- Tratamentul preventiv al cistitelor recidivante (o doză de 3 g la interval de 7 zile).

- Tratamentul cistitelor cu risc de complicații, ca tratament probabilistic de a 2-a intenție sau ca tratament țintit după sosirea antibiogramei, cu toate că sunt disponibile puține date în legătură cu eficacitatea sa în această indicație.

Reacții adverse

Reacțiile adverse cele mai frecvent întâlnite sunt:
- Flebite la locul de administrare
- Supraîncărcare cu sodiu
- Tubulopatie cu hipopotasemie, urmată de insuficiență renală.

Nu au fost citate interacțiuni medicamentoase.

Precauții și contraindicații

Aportul crescut de sodiu adus de fosfomicina injectabilă poate conduce la restricționarea indicațiilor. Astfel, Fo trebuie evitată sau trebuie administrată cu prudență la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă sau cu insuficiență renală cronică.
Trebuie evitată monoterapia cu fosfomicină injectabilă.

Posologie

În tabelul 19 este sumarizată posologia pentru fosfomicină.

Tabelul 19. Fosfomicina – posologie

Moleculă	Cale și ritm de administrare	Posologie	
		Adulți	Copii
Fosfomicina	IV, în 3 prize/ zi	100 – 200 mg/kgc/zi	100 – 200 mg/kgc/zi
Fosfomicin-trometamol	Per os	Priză unică	3 g

Legendă: IV – intravenos.

1.13. MUPIROCINA

Structură

Acidul pseudomonic sau mupirocina este un produs natural (al *Pseudomonas fluorescens*), care are o moleculă mare, legată de un acid gras printr-o legătură ester. Mupirocina este disponibilă numai ca unguent, care conține o sare calcică de mupirocină.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Mupirocina este un antibiotic bacteriostatic, care traversează pasiv membrana citoplasmatică a bacteriei. Având o structură similară cu *L-izoleucina*, mupirocina acționează prin inhibarea *izoleucil-ARN-sintetazei,* blocând astfel sinteza ARN-ului de transfer.
Sunt descrise două mecanisme de rezistență la mupirocină:
- *Rezistența cromozomială*, care este o rezistență de nivel scăzut.
- *Rezistența plasmidică*, care este o rezistență de nivel înalt, cauzată de modificarea izoleucil-ARN sintetazei. Acest tip de rezistență este mai des întâlnit, ea fiind responsabilă de obicei de eșecurile terapeutice.

Spectru antibacterian

Mupirocina are un spectru îngust, fiind de obicei activă asupra *S. aureus* și *S. epidermidis*, atât asupra tulpinilor Meti-S, cât și asupra tulpinilor Meti-R.
Pentru tulpinile de stafilococ, rezistența la mupirocină se instalează rapid în timpul tratamentului.

Farmacocinetică

Fenomenul de hidroliză a mupirocinei la nivel cutanat sau mucos este lent, astfel încât după 48 de ore de la aplicare persistă încă 3-27% din produsul activ.

Principalele indicații terapeutice

Mupirocina este un antibiotic antistafilococic de uz local, principalele denumiri comerciale disponibile fiind *Bactroban* sau *Mupiderm*. Indicația principală și aproape exclusivă pentru mupirocină este eradicarea

portajului nazal de *S. Aureus,* în special în mediul spitalicesc. Eficacitatea sa este tranzitorie, motiv pentru care tratamentul cu mupirocina trebuie însoțit și urmat de respectarea riguroasă a măsurilor de igienă.
Eradicarea portajului de *S. aureus* este recomandată în următoarele situații:

- La pacienții aflați în secțiile de ATI, la pacienții dializați și la cei care urmează să fie operați, atunci când sunt purtători de *S.aureus*. Eficacitatea mupirocinei este excelentă, permițând eradicarea infecției în 80 -100% din cazuri, dar din păcate recolonizarea cu *S. aureus* este raportată în următoarele 3-12 săptămâni după eradicare în 10-20% din cazuri.
- Decontaminarea pre-operatorie în chirurgia cardiacă.
- Controlul cazurilor grupate, al focarelor sau al epidemiilor nosocomiale produse de MRSA, în asociere cu respectarea măsurilor de igienă recomandate.
- Mupirocina poate fi utilă în eradicarea *S. aureus* de la nivelul perineului, pliurile axilare, cicatricelor vechi postoperatorii, dar numai în asociere cu respectarea măsurilor de igienă.

Mult mai rar, mupirocina este indicată pentru tratamentul infecțiilor cutanate cu bacterii presupuse a fi sensibile la mupirocină:

- Impetigo și dermatoze impetiginizate pe suprafețe restrânse, ca tratament local adjuvant sau în combinație cu antibioterapia sistemică
- Foliculite
- Furuncule
- Ectimă

Efecte adverse

Rareori sunt raportate cazuri de usturime și arsură la locul de aplicare.

Precauții de utilizare și contraindicații

Indicațiile mupirocinei trebuie bine cântărite, deoarece rezistența bacteriilor la mupirocină se instalează frecvent și rapid.

Posologie

Pentru eradicarea portajului de *S. aureus,* unguentul cu mupirocina 2% se aplică de 2-3 /zi, timp de 5 zile. Pentru tratamentul infecțiilor stafilococice cutanate localizate, durata tratamentului local cu mupirocină este de 5-10 zile, iar tratamentul trebuie sa fie precedat de curățarea suprafeței infectate.

1.14. GLICOPEPTIDELE ȘI LIPOGLICOPEPTIDELE

1.14.1. Glicopeptidele

Glicopeptidele (GP) sunt antistafilococice majore, care reprezintă actualmente tratamentul de referință al infecțiilor grave cu stafilococi rezistenți la meticilină (Meti-R). Riscul emergenței unor tulpini de stafilococi cu sensibilitate diminuată la glicopeptide justifică recomandările privind restricționarea indicațiilor GP și supravegherea atentă a prescrierii acestora.
GP au 2 reprezentanți principali: vancomicina și teicoplanina, ambele de administrare injectabilă.

Structură

GP sunt heptapeptide, care conțin un schelet peptidic format din 7 aminoacizi. Reprezentanții acestei clase de antibiotice (Fig. 17) diferă între ei prin natura aminoacizilor din pozițiile 1 și 3 și prin reziduurile glucidice pe care le conțin (monozaharide și dizaharide). Vancomicina are o masă moleculară de 1450 Da. Teicoplanina este un lipoglicopeptid asemănător cu vancomicina, a cărei masă moleculară este de 1993 Da.

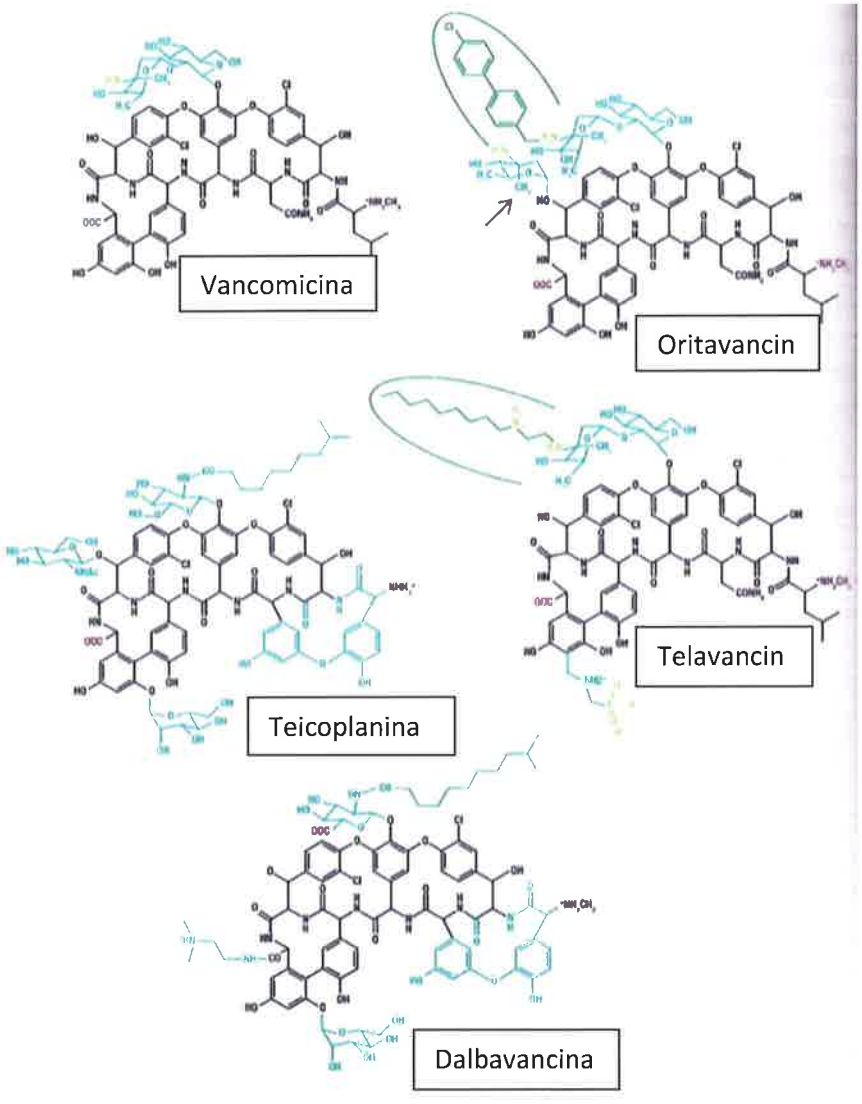


Figura 17. Structura comparativă a glicopeptidelor și lipoglicopeptidelor

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

GP sunt antibiotice cu acțiune bactericidă lentă și timp-dependentă, care inhibă sinteza peretului bacterian prin blocarea sintezei de peptidoglicani.

GP se fixează la nivelul reziduului terminal *D-alanil-D-alanină* al peptidului precursor al peptidoglicanului peretelui bacterian aflat în curs de formare, blocând astfel sinteza peptidoglicanilor.

Rezistența la GP interesează în primul rând enterococii, dar mai recent a afectat și stafilococii. Cazurile de rezistență raportate sunt încă limitate, dar ar putea pune probleme mari în viitor.

Enterococii

Există tulpini de enterococi cu rezistență naturală la glicopeptide: *E. gallinarum, E. casseliflavus, E. flavescens*. Este vorba despre o rezistență constitutivă, cromozomică, codificată de gena VanC.

Din 1988 au fost raportate rezistențe dobândite la glicopeptide pentru *E. faecium* și *E. faecalis*. Această rezistență este inductibilă și au fost descrise mai multe tipuri de rezistență:

- Rezistența de tip ***VanA*** este cea mai frecvent întâlnită la *E. faecium* și *E. faecalis*. Ea este plasmidică, inductibilă, transferabilă și conferă un nivel înalt de rezistență la vancomicină și la teicoplanină.
- Rezistențele de tip ***VanB*** și ***VanD*** afectează cel mai frecvent *E. faecalis* și conferă un nivel înalt de rezistență la vancomicină, cu păstrarea sensibilității la teicoplanină. Aceste tulpini sunt în principal izolate din coproculturile pacienților colonizați, asimptomatici, care au beneficiat de decontaminare digestivă cu vancomicină per os. Au fost raportate epidemii de infecții cu *E. faecium* rezistent la glicopeptide (ERV sau ERG) pe parcursul ultimilor ani, aceste tulpini fiind frecvent responsabile de infecții nosocomiale sistemice. De aceea, se recomandă renunțarea la utilizarea vancomicinei po în protocoalele de decontaminare digestivă.

Stafilococii

Unii stafilococi coagulazo-negativi (SCN) meticilino-rezistenți (Meti-R) au căpătat rezistență la teicoplanină, rămânând însă sensibili la vancomicină, dar cu CMI mai mari. Această diminuare a sensibilității la teicoplanină nu este rară și uneori nu este decelată de antibiograma standard. Astfel, pentru SCN-Meti-R se recomandă ca înaintea începerii tratamentului cu teicoplanină să se stabilească sensibilitatea SCN la teicoplanină prin determinarea CMI.

Din 1988, odată cu apariția rezistenței la glicopeptide a enterococilor, oamenii de știință s-au temut că se va produce un transfer plasmidic al acestei rezistențe către *Staphylococcus aureus*. Inițial, s-a observat o scădere a sensibilității unor tulpini de *S. aureus* la glicopeptide, care avea la bază un mecanism diferit, reprezentat de creșterea capacității bacteriei de a sintetiza precursorii peptidoglicanilor din peretele bacterian.

Începând cu 1990 au fost izolate tulpini de *S. aureus* cu sensibilitate diminuată la teicoplanină.

În 1996, au fost raportate primele tulpini de *S. aureus* cu sensibilitate diminuată la vancomicină, care au fost numite GISA (*Glicopeptid Intermediate S. aureus*) sau VISA (*Vancomycin Intermediate S.aureus*). Ele au fost identificate inițial în Japonia, apoi în SUA și ulterior în Franța. Tulpinile care au dobândit acest mecanism de rezistență au sensibilitate intermediară la GP, nefiind total rezistente.

În 2002, au fost descrise în SUA primele tulpini de *S. aureus* rezistente la GP (denumite VRSA - *Vancomycin Resistant S.aureus*), pentru care rezistența apare prin dobândirea genei **VanA**.

Există o serie de factori de risc, care atunci când sunt prezenți la un pacient, ne indică că acel pacient este la risc pentru a fi infectat / colonizat cu un stafilococ Meti-R:

- Spitalizări în ultimele 12 luni, în special spitalizările repetate sau prelungite
- Tratamente cu antibiotice în ultimele 3 luni, în special cu macrolide sau fluoroquinolone
- Vârsta peste 65 de ani
- Pacienți cu catetere, sonde gastrice, tub endotraheal și pacienții alimentați parenteral
- Pacienții cu intervenții chirurgicale recente sau cu arsuri recente
- Pacienți aflați în servicii ATI cu afecțiuni severe
- Atunci când în secția în care se află pacientul există cadre medicale sau alți pacienți infectați sau colonizați cu MRSA.

Prezența acestor factori de risc impune alegerea în antibioticoterapia empirică a pacientului a unui antibiotic activ pe MRSA.

Colonizarea cu MRSA este situația în care se izolează MRSA de pe pielea sau mucoasele unei persoane (narine, rect, regiune perianală, axilar, inghinal) în absența oricărui semn clinic. Pacientul colonizat poate fi sursă de infecție cu MRSA pentru cei din jur. Colonizarea cu MRSA nu necesită antibioticoterapie sistemică.

Infecția cu **MRSA** este situația în care MRSA invadează și se multiplică în țesuturile din interiorul organismului, determinând semne clinice (febră, leziuni supurative) și semne biologice (leucocitoză cu neutrofilie, sindrom inflamator biologic). În această situație este necesară antibioticoterapia sistemică. Infecția cu MRSA este de obicei nosocomială, dar în ultimul deceniu a crescut mult incidența infecțiilor cu MRSA dobândite în comunitate (în afara spitalului).

Spectru antibacterian

Glicopeptidele au spectru îngust, fiind active numai pe bacterii Gram (+):

- Streptococi
- Pneumococi
- Enterococi
- Stafilococi Meti-R și Meti-S
- *Listeria monocytogenes*
- *Clostridium difficile*
- *Corynebacterium spp*
- Peptostreptococi

GP NU sunt active pe:

- Bacteriile Gram (-) (aerobe și anaerobe);
- Bacteriile atipice, cu multiplicare intracelulară.

GP sunt considerate antistafilococicele de referință și de primă intenție pentru stafilococii Meti-R.

Farmacocinetică

GP administrate pe cale orală nu sunt absorbite din tubul digestiv, motiv pentru care ele sunt utilizate numai pe cale parenterală, cu excepția colitei cu *Clostridium difficile*, în care se poate utiliza calea per os.

Difuziune

Difuziunea tisulară este bună în seroase (pleură, peritoneu și pericard), dar este modestă la nivelul osului și plămânului. În LCR difuziunea este cvasi-nulă atunci când meningele este integru. Prin meningele inflamat din meningită, vancomicina poate traversa bariera hematoencefalică, dar acest pasaj se realizează printr-un mecanism epuizabil. Prin urmare, în tratamentul meningitelor, în vederea obținerii unei concentrații maxime de antibiotic în LCR, se recomandă utilizarea perfuziilor endovenoase continue cu vancomicină, care asigură menținerea unor niveluri plasmatice ridicate, fapt ce permite o difuzie constantă și maximală a vancomicinei în LCR.

Eliminare

Eliminarea GP se face pe cale renală sub formă activă, fără o metabolizare prealabilă.

Timpul de înjumătățire (T½) pentru GP are variații interindividuale importante, crescând în mod considerabil la pacienții cu insuficiență renală. Astfel:

- La subiecții sănătoși:
  - T½ al vancomicinei este cuprins între 6-8 ore
  - T½ al teicoplaninei este cuprins între 70-100 ore
- La pacienții cu clearance la creatinină < 10 ml / min:
  - T½ al vancomicinei este de 180 ore
  - T½ al teicoplaninei este cuprins între 150 - 330 de ore

GP nu sunt sau sunt foarte puțin dializabile.

Din toate aceste cauze, la pacienții cu infecții severe, care necesită tratament de lungă durată cu GP se recomandă determinarea concentrațiilor serice de GP în mod repetat, cu ajustarea dozelor în funcție de concentrația serică a GP.

Indicații clinice

GP pot fi ultilizate în monoterapie sau în asociere cu aminoglicozide și/sau rifampicină, mai ales în caz de endocardită pe valvă protezată. Alte asocieri de antibiotice au fost mai puțin studiate.

1. Indicații pentru tratamentul curativ cu GP pe cale injectabilă

- **Infecții grave cu stafilococi Meti-R**
  - Bacteriemii
  - Sepsis
  - Endocardite
  - Peritonite, mediastinite
  - Infecții osteoarticulare
  - Infecții pe cateter sau cameră implantabilă
  - Meningite, ventriculite la pacienții cu valve / șunturi ventriculocave. În pofida difuziei sale mediocre în LCR, vancomicina administrată în doze mari și în perfuzie continuă este eficientă.

  În infecțiile grave cu SCN-Meti-R se preferă vancomicina și se recomandă evitarea teicoplaninei.
- **Infecții grave cu stafilococi Meti-S la pacienții alergici la beta-lactamine**

Tratamentul cu vancomicină al bacteriemiei cu *S. aureus meticilino-sensibili (MSSA)* a fost asociat cu o mortalitate de 3-6 ori mai mare comparativ cu mortalitatea raportată după tratamentul cu beta-lactaminele anti-stafilococice de referință.

De aceea, pentru tratamentul infecțiilor cu MSSA sunt recomandate cu prioritate penicilinele M (oxacilină) și CS1 parenterale (cefazolină), deoarece acestea sunt mai eficiente decât GP asupra MSSA. Singura excepție de la această regulă este reprezentată de pacienții alergici la beta-lactamine.

- **Infecții grave cu streptococi, enterococi și pneumococi la pacienții alergici la beta-lactamine**

În infecțiile grave cu streptococi, enterococi sau pneumococi, GP sunt alternative la beta-lactamine pentru pacienții alergici la beta-lactamine. În meningitele cu pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină se recomandă asocierea ceftriaxonă + vancomicină.

- **Tratamentul empiric al neutropeniei febrile**

Asocierea vancomicinei la o antibioterapie cu spectru larg împotriva BGN este recomandată după 48 de ore de la începerea antibioterapiei, atunci când febra persistă, starea generală se degradează sau în cazul suspicionării unei porți de intrare cutanate (ex. prezența unui cateter).

2. Indicații pentru tratamentul curativ cu GP pe cale orală

Tratamentul colitei pseudomembranoase cu *C. difficile* se face cu vancomicină administrată PO, 250 mg x 4/zi, timp de 10 zile.

3. **Indicații pentru tratamentul preventiv cu GP pe cale parenterală**

- **Antibioticoprofilaxia în chirurgie**

GP sunt recomandate în antibioticoprofilaxie numai în chirurgia cardio-vasculară sau ortopedică și numai atunci când în serviciile respective prevalența infecțiilor cu MRSA este mare sau la pacienții colonizați cu MRSA.

În concluzie, pentru limitarea extinderii rezistenței la GP, se recomandă restricționarea utilizării GP numai pentru următoarele indicații:

- Tratamentul infecțiilor grave cauzate de bacterii gram (+) rezistente la beta-lactamine sau la pacienții alergici la beta-lactamine.
- Utilizarea vancomicinei PO în tratamentul colitei pseudomembranoase cu *C. difficile* numai în următoarele situații:
  - După eșecul terapiei de primă intenție cu metronidazol
  - La pacientul tarat
  - La pacienții cu forme severe de colită cu *C. difficile*
- Utilizarea GP în antibioticoprofilaxie numai în chirurgia cardio-vasculară sau ortopedică și numai atunci când în serviciile respective prevalența infecțiilor cu MRSA este mare sau la pacienții colonizați cu MRSA.

GP NU mai trebuie utilizate pentru:

- Decontaminarea digestivă
- Protocolul de eradicare a colonizării cu MRSA
- Irigații locale
- Profilaxia infecțiilor stafilococice la pacienții cu dializă peritoneală

GP NU ar trebui utilizate de primă intenție în tratamentul empiric al neutropeniei febrile în lipsa unui context sugestiv de infecție cu MRSA.

Efecte adverse

Intoleranță locală la locul de administrare IV sau IM

Teicoplanina poate fi administrată atât IM, cât și IV.

Vancomicina trebuie administrată strict IV, deoarece administrarea IM a vancomicinei poate determina necroze tisulare. Din această cauză trebuie evitată administrarea paravenoasă a vancomicinei.

Au fost descrise tromboflebite la nivelul venelor periferice sau centrale după administrarea vancomicinei, mai ales în cazul administrării acesteia în perfuzie continuă. Riscul de tromboflebită poate fi redus prin diluarea corespunzătoare a vancomicinei și prin administrarea discontinuă și lentă a vancomicinei (perfuzii de minim 1 h).

Reacții cutanate

„Sindromul Omului Roșu" are la bază eliberarea de histamină și este observat după administrarea de vancomicină IV, incidența sa fiind însă în scădere după introducerea unor preparate noi, cu grad crescut de puritate. De obicei, "*sindromul omului roșu*" apare după o perfuzie IV cu ritm prea rapid (durată < 1 oră), când la câteva minute după inițierea perfuziei apare brusc o erupție la nivelul feței, gâtului și toracelui superior, însoțită de prurit și dureri musculare pulsatile la nivelul gâtului și toracelui posterior. Apariția "*sindromul omului roșu*" nu reprezintă o contraindicație pentru continuarea tratamentului cu vancomicină, dar este necesară administrarea acesteia în perfuzie mai lentă, de minim 1 oră.

Manifestări sistemice

Au fost raportate febră, urticarie, erupții maculare, greață și vărsături.

Modificări biologice

Au fost raportate:

- Eozinofilie și neutropenie rapid reversibile la oprirea tratamentului
- Creșteri ale transaminazelor și ale fosfatazei alcaline

Toxicitate renală

Riscul de insuficiență renală după GP este legat de concentrațiile serice ridicate și/sau de asocierea cu alte medicamente nefrotoxice (aminoglicozide, amfotericina B, polimixine, ganciclovir, substanțe de contrast pe bază de iod). Alți factori care pot crește riscul nefrotoxic al GP sunt: vârsta înaintată a pacientului, afectarea renală preexistentă, deshidratarea, utilizarea unor doze prea mari de GP sau a unor tratamente prelungite.

Ototoxicitatea

Ototoxicitatea după GP este exprimată printr-o surditate ireversibilă. Factorii care pot crește riscul de ototoxicitate sunt similari cu cei enumerați la nefrotoxicitate, la care se adaugă existența unei afectări auditive preexistente tratamentului și asocierea cu alte medicamente ototoxice (aminoglicozide, polimixine).

Interacțiuni medicamentoase

Heparina poate inactiva vancomicina dacă cele două medicamente sunt administrate pe aceeași tubulatură de perfuzie.
Administrarea anestezicelor în timpul perfuziei cu vancomicină poate provoca reacții anafilactoide.

Precauții la administrare și contraindicații

Pentru a evita apariția „*Sindromului Omului Roșu*" și pentru limitarea riscului de tromboflebită la locul administrării, vancomicina trebuie diluată conform instrucțiunilor din RCP și trebuie administrată în perfuzie endovenoasă lentă, cu o durată de minim 60 de minute.
În timpul tratamentului cu GP este necesară monitorizarea atentă a funcției renale. La următoarele categorii de pacienți este necesară pe lângă monitorizarea funcției renale și măsurarea concentrațiilor serice de vancomicină, cu ajustarea corespunzătoare a dozelor

- Nou-născuții la termen și nou născuți prematur
- Pacienții cunoscuți cu insuficiență renală
- Vârstnici
- Pacienții care primesc concomitent un alt medicament nefrotoxic (aminoglicozide, amfotericina B, polimixine, ganciclovir, substanțe de contrast pe bază de iod).

Trebuie evitată administrarea vancomicinei la bolnavii care prezintă deja o scădere a acuității auditive și la cei care primesc un alt medicament ototoxic (aminoglicozide, polimixine) sau nefrotoxic.
Vancomicina este contraindicată în caz de alergie cunoscută la vancomicină sau la teicoplanină. Alăptarea este o contraindicație relativă.

Mod de administrare și posologie

- **Vancomicina**

Vancomicina este disponibilă sub formă de flacoane cu pulbere liofilizată pentru prepararea soluțiilor de uz intravenos, care pot conține 125 mg, 250 mg, 500 mg sau 1 g de vancomicină. Doza uzuală zilnică recomandată este de 30-40 mg/kg/zi, doză ce trebuie fracționată în 2 perfuzii IV lente (de minim 1 h) pe zi, în care doza de vancomicină este diluată în 250 ml ser fiziologic sau glucoză 5%.
În cazul utilizării unei perfuzii continue cu vancomicină, aceasta trebuie precedată de o doză de încărcare de 15 mg/kg, care trebuie administrată lent, în minim 1 oră. Ajustarea dozelor zilnice de vancomicină ar trebui efectuată pe baza determinării concentrațiilor serice reziduale de vancomicină, precum și a celor din perioada de echilibru. Concentrațiile serice reziduale de vancomicină trebuie menținute între:

- 10 - 15 mg/L pentru infecțiile streptococice și enterococice
- 20 – 30 mg/L pentru endocardite, infecții osoase și infecții ale sistemului nervos central. În aceste situații, obiectivul este de a încerca obținerea unui raport AUC/CMI > 400. Dacă CMI-ul pentru vancomicină este $\geq$ 2 mg/L va fi dificil de atins un raport AUC/CMI > 400, chiar și cu niște concentrații reziduale de vancomicină de 30 mg/L. În astfel de situații, vancomicina trebuie înlocuită cu alt antistafilococic activ.

În caz de insuficiență renală, doza unitară și intervalul dintre administrări trebuie adaptate în funcție de rezultatele determinărilor concentrațiilor serice de vancomicină.

- **Teicoplanina**

Teicoplanina se prezintă sub formă de flacoane cu pulbere liofilizată pentru prepararea soluțiilor de uz intravenos, care conțin 100 mg, 200 mg sau 400 mg de teicoplanină.
Teicoplanina poate fi administrată și pe cale subcutanată, cu rezultate comparabile cu calea intravenoasă în ceea ce privește eficacitatea, toleranța și farmacocinetica. În practica clinică, calea subcutanată este puțin utilizată.
În tratamentul infecțiilor sistemice, posologia uzuală recomandată la adult și la copil (dar nu și la nou-născut) este:

- Inițial: se începe cu 6-12 mg/kg, IM sau IV, la interval de 12 ore, pentru primele 5 administrări
- Apoi: se continuă cu 6-12 mg/kg la 24 ore, IM sau IV, fie prin injecție lentă de 1 minut, fie prin perfuzie endovenoasă lentă de 30 de minute.

Doza de teicoplanină va fi apoi adaptată într-o manieră asemănătoare cu cea descrisă mai sus la vancomicină.
Posologia pentru vancomicină și teicoplanină este prezentată în tabelul 20.

Tabelul 20. Glicopeptide: posologie

Moleculă	Cale și ritm de administrare	Doze – Adult și copil
Vancomicină	IV (în perfuzie continuă sau discontinuă) în 2 prize/zi Durata perfuziei: minim 1 oră	30-40 mg/kg/zi*
Teicoplanină	IM-IV, în 1-2 prize/zi	Inițial: 6-12 mg/kg/12 h, pentru primele 5 administrări. Apoi: 6-12 mg/kg/24 h

Legendă: *Până la 60 mg/kg/zi în funcție de concentrația reziduală de vancomicină

IM – intramuscular; **IV** – intravenos.

1.14.2. Lipoglicopeptidele

Lipoglicopeptidele (LGP) se deosebesc de vancomicină prin prezența unei catene laterale lipofile, care le modifică profilul farmacocinetic / farmacodinamic. Din clasa LGP fac parte: oritavancină, telavancină și dalbavancină.

Telavancina și oritavancina au mecanisme de acțiune multiple, motiv pentru care ele au o potență bactericidă înaltă. Oritavancina își păstrează activitatea pe stafilococii și enterococii rezistenți la vancomicină.

Oritavancina și dalbavancina au T1/2 foarte lung, fapt care permite o schemă de tratament fie în doză unică, fie în 2 doze administrate la interval de 1 săptămână.

Cu toate acestea, avantajele farmacocinetice / farmacodinamice ale LGP nu s-au transpus într-o superioritate clinică evidentă față de vancomicină în studiile clinice de înregistrare ale acestor produse.

Origine și structură

Oritavancina este un derivat semisintetic al unei LGP naturale numite *cloroeremomicina* (Fig. 17).
Televancina este un derivat semisintetic al vancomicinei, la care s-a adăugat dizaharidului o catenă laterală hidrofobă (*decil-aminoetil*). Caracterul hidrofob al acestei peptide ciclice este contrabalansat în parte de un substitut *fosfono-metilaminometil* (Fig. 17).
Dalbavancina este un derivat semisintetic al unei LGP naturale asemănătoare cu teicoplanina, la care grupul peptidic *carboxil* a fost înlocuit cu *3,3-dimetilaminopropilamidă* (Fig. 17).
Structurile celor 3 LGP sunt comparate cu structura vancomicinei și teicoplaninei în Fig. 17.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Păstrând structura glicopeptidică, LGP păstrează și mecanismul de acțiune tradițional al GP. Catena laterală lipofilă din structura LGP le conferă acestora mecanisme de acțiune și proprietăți antibacteriene suplimentare.

Oritavancina are 3 mecanisme de acțiune:

- Inhibă etapa de transglicozilare (polimerizare) din sinteza peretelui celular bacterian, prin fixarea de peptidele precursoare ale peptidoglicanilor
- Inhibă etapa de transpeptidare a sintezei peretelui celular bacterian, prin fixarea de segmentele de legare a peptidelor
- Perturbă integritatea membranei bacteriene, care conduce la depolarizare, la permeabilizare și la moartea rapidă a celulelor.

Televancina are următoarele mecanisme de acțiune:

- Inhibă biosinteza peretelui celular prin legarea la precursorii tardivi ai peptidoglicanilor, inclusiv de lipidul II, fapt ce va împiedica atât polimerizarea precursorilor peptidoglicanilor, cât și etapele ulterioare de transpeptidare.
- Se leagă de membranele bacteriene și antrenează o depolarizare a membranei și o creștere a permeabilității acesteia, ceea ce conduce la inhibarea sintezei de proteine, precum și a sintezei de ARN și de lipide. Efectul bactericid rapid observat la televancină se datorează afinității sale înalte pentru lipidul II.

Dalbavancina inhibă sinteza peretelui celular bacterian grație fixării sale la un reziduu terminal *D-alanil-D-alanină* al peptidului precursor al peptidoglicanului peretelui celular aflat în curs de formare, fapt care împiedică transpeptidarea și transglicozilarea, conducând în final la liza bacteriană.

Nu au fost încă descrise cazuri de rezistență la LGP pentru speciile bacteriene izolate în practica clinică, foarte probabil din cauza mecanismelor multiple de acțiune ale acestei clase de antibiotice, care fac mult mai dificilă instalarea rezistenței bacteriene.

Spectrul antibacterian

În mod similar glicopeptidelor, având o greutate moleculară mare, LGP nu pot traversa peretele bacterian, ceea ce explică faptul că spectrul lor antibacterian se limitează la bacteriile Gram (+), pentru care "molecula țintă" este accesibilă în mod direct la nivelul peretelui bacterian. CMI 90 pentru LGP față de principalele bacterii din spectrul lor de activitate sunt prezentate comparativ cu CMI 90 pentru vancomicină și daptomicină în Tabelul 21.

Tabelul 21. CMI 90 pentru LGP versus CMI 90 pentru vancomicină și daptomicină, față de principalele bacterii din spectrul lor de activitate

Bacterie	Vancomicină	Daptomicină	Televancină	Dalbavancină	Oritavancină
MSSA	1	0.5	0.06	0.06	0.06
MRSA	1	0.5	0.06	0.06	0.06
VISA	8	4	0.75	...	2
VRSA	>64	1	6	...	1
SCN	2	0.5	0.06	0.06-0.12	0.06
Enterococ vanco – S					
E. faecalis	2	2	0.16	0.06	0.03
E. faecium	1	4	0.06	0.12	<0.008
Enterococ vanco - R (VanA)				32->128	
E. faecalis	>16	1	...	...	0.5
E. faecium	>16	2	2	...	0.12
Enterococ vanco - R (VanB)				0.12-1	
E. faecalis	>16	2	...	...	0.03
E. faecium	>16	2	<=0.015	...	<=0.008
Str. Peumoniae	<=1	...	8	<=0.03-0.06	<=0.008
Streptococi orali	1	1	0.03	0.016-0.3	0.03
Streptococ beta-hemolitic	0.5	0.25	0.06	0.015-0.06	0.12

Legendă:

MSSA - S. aureus sensibil la meticilină; **MRSA** - S. aureus rezistent la meticilină; **VISA**- S. aureus cu sensibilitate intermediară la vancomicină; **VRSA**- S. aureus rezistent la vancomicină; **SCN**- stafilococi coagulazo-negativi

Cele trei LGP au o activitate comparabilă pe stafilococii, streptococii și enterococii sensibili la vancomicină, cu mențiunea că activitatea antibacteriană a LGP este superioară vancomicinei, astfel încât CMI-ul pentru vancomicină poate fi utilizat ca un marker pentru stabilirea sensibilității la LGP.

Oritavancina este ceva mai activă decât celelalte 2 LGP pe enterococi și este singura care rămâne activă pe enterococii rezistenți la vancomicină din genotipul *vanA* și pe tulpinile de *S. aureus* rezistente la vancomicină (VRSA).

Teicoplanina, dalbavancina și telavancina sunt active pe enterococii rezistenți la vancomicină din genotipul *vanB*.

CMI-urile celor 3 LGP față de VISA sunt de 3-4 ori mai mari decât CMI-urile față de MRSA.

LGP sunt în mod egal active pe *Clostridium spp*, în principal pe *Cl. difficile*, cu următoarele CMI:

- CMI între 0.125 - 2 mg/L pentru **oritavancină**;
- CMI între 0.25-0.5 mg/L pentru **telavancină**;
- CMI între 0.125-0.5 mg/L pentru **dalbavancină**.

Farmacocinetică și farmacodinamică

Oritavancina are viteze de bactericidie diferite în funcție de specia bacteriană, astfel:

- Are efect bactericid rapid (1 h) asupra *S. pyogenes, S. pneumoniae*, MRSA, VRSA.
- Are efect bactericid mai lent (10-20 h) asupra tulpinilor de *S. aureus* rezistente la daptomicină și asupra enterococilor sensibili sau nu la vancomicină.
- Are efect bactericid mult mai lent (24 h) asupra VISA.

Televancina are un efect bactericid mai rapid asupra tulpinilor de MSSA, MRSA și h-VISA decât asupra tulpinilor de VISA, VRSA sau SCN.

Dalbavancina, spre deosebire de celelalte 2 LGP, are un efect bactericid lent (24 h) atât pe *S. aureus* cât și pe *S. pyogenes*.
In vitro, a fost demonstrată o sinergie a activității bactericide anti-MRSA și anti-enterococi în cazul asocierii oritavancinei cu aminoglicozide, beta-lactamine, linezolid sau rifampicină. O sinergie a activității bactericide anti-MRSA a fost observată *in vitro* și în cazul asocierii televancinei cu aminoglicozide, beta-lactamine sau rifampicină, precum și în cazul asocierii dalbavancinei cu rifampicină.
În tabelul 22 sunt rezumate principalele caracteristici farmacocinetice ale LGP.

Tabelul 22. Lipoglicopeptide: caracteristici farmacocinetice

	Oritavancină	Televancină	Dalbavancină
Cmax (mg/L)	138	94/108	287
AUC24 (mg.h/L)	1110	780	3185
Legarea de proteine (%)	85	90	93
T ½ (h)	245	8	370
Clearance (L/h)	0.445	0.97	0.015
VDE (L)	87	10	8
Legendă: Cmax – concentrația serică maximă; **AUC** – „Area under the curve in 24h"; **T ½** - timp de înjumătățire; **VDE** - volum de distribuție în "starea de echilibru"			

Indicații terapeutice

În studiile clinice randomizate de non-inferioritate, cele 3 LGP s-au dovedit non-inferioare terapiilor standard în tratamentul infecțiilor bacteriene ale pielii și țesuturilor moi la adulți, aceasta fiind de altfel și singura indicație menționată în autorizația de punere pe piață pentru **oritavancină și dalbavancină**.
Televancina a fost evaluată în plus și în tratamentul pneumoniilor nosocomiale, inclusiv pentru tratamentul pneumoniilor asociate ventilației mecanice cu etiologie stafilococică dovedită (MRSA) sau suspectată, aceasta fiind singura indicație a acestui produs în Franța.
Dalbavancina și telavancina se află actualmente în studii clinice comparative pentru următoarele indicații: bacteriemii, endocardite și infecții osteoarticulare. Se așteaptă cu interes rezultatele acestor studii clinice, care ar putea conduce la aprobarea de către FDA/EMA a unor noi indicații pentru LGP.

Efecte adverse

Datele clinice de siguranță pentru LGP sunt limitate la cele colectate din studiile clinice de fază III, care au condus la înregistrarea acestor molecule, studii în care au fost incluse câteva sute de subiecți. Toleranța la LGP în aceste studii a fost în general bună, fiind similară cu cea observată la antibioticele utilizate pentru lotul martor. Toate cele trei LGP pot induce reacții de hipersensibilitate, care ar putea fi încrucișate cu vancomicina.
Există câteva efecte adverse specifice fiecărui LGP.

Efecte adverse la Oritavancină

În studiile clinice de fază III adresate infecțiilor bacteriene ale pielii și țesuturilor moi, numărul cazurilor raportate de osteomielită și abcese a fost mai mare în brațul tratat cu oritavancină decât în brațul tratat cu vancomicină.
O creștere moderată și tranzitorie a transaminazelor a fost observată în studiile cu oritavancină.

Efecte adverse la telavancină

Disgeuzia (gust metalic) și o creștere a creatininei au fost raportate frecvent la pacienții tratați cu telavancină.

Efecte adverse la dalbavancină

O creștere moderată și tranzitorie a transaminazelor a fost observată la pacienții tratați cu dalbavancină.

Interacțiuni medicamentoase

Interacțiuni medicamentoase cu oritavancina

Oritavancina interacționează cu mai multe enzime ale CYP450, fiind un inhibitor slab și nespecific al CYP2C9 și CYP2C19 și un inductor slab al CYP3A4 și CYP2D6. Este recomandată precauție atunci când oritavancina este administrată concomitent cu medicamente care au o fereastră terapeutică îngustă și care sunt metabolizate în principal de una dintre enzimele CYP450 menționate mai sus. Se recomandă prudență sau evitarea asocierii cu warfarina.

Interacțiuni medicamentoase cu telavancina și dalbavancina

Nu s-a raportat nici o interacțiune semnificativă între telavancina/ dalbavancina și enzimele citocromului CYP450.

Precauții și contraindicații

LGP trebuie utilizate cu precauție la persoanele care au antecedente de reacții alergice la vancomicină. Chiar dacă LGP nu alungesc segmentul QT la subiecții sănătoși, este recomandată precauție în caz de administrare concomitentă a LGP cu medicamente care pot alungi QT-ul, în special în cazul telavancinei.

Precauții și contraindicații pentru oritavancină

Pacienții trebuie sa fie atent supravegheați pentru detectarea oricărui semn sau simptom de osteomielită după administrarea de oritavancină.

Utilizarea heparinei sodice nefracționate pe cale intravenoasă este contraindicată timp de 120 de ore după administrarea de oritavancină, deoarece rezultatele testelor APTT (timpul de cefalină activată) pot rămâne în mod fals crescute până la 120 de ore după administrarea oritavancinei.

Precauții și contraindicații pentru telavancină

Telavancina trebuie utilizată cu precauție la subiecții cu insuficiență renală sau aflați la risc să dezvolte insuficiență renală. Ea este contraindicată în caz de insuficiență renală severă (RFG< 30 mL/min), la pacienții hemodializați și la femeia gravidă. Deși telavancina nu interferă cu procesul de coagulare, ea interferă cu anumite teste de coagulare, atunci când testele au fost efectuate din probe de sânge recoltate în primele 18 ore după administrarea de telavancină.

Precauții și contraindicații pentru dalbavancină

Dalbavancina nu este recomandată în timpul sarcinii, cu excepția situației în care gravida are o infecție severă amenințătoare de viață, pentru care nu există alte alternative terapeutice.

Mod de administrare și posologie

Oritavancina se administrează în doză unică de 1200 mg, într-o perfuzie IV lentă, cu o durată de 3 ore.

Telavancina se administrează într-o doză zilnică de 10 mg/kg, într-o singură perfuzie IV / 24h, timp de 7-21 de zile.

Dalbavancina are 2 scheme de administrare:

- Doză unică de 1500 mg IV, într-o perfuzie unică.
- Două administrări:
  - Prima administrare: o doză de 1000 mg IV, într-o perfuzie
  - A 2-a administrare, după 7 zile: o doză de 500 mg IV, într-o perfuzie.

Dalbavancina este disponibilă în țara noastră sub denumirea comercială de *Xydalba.*

1.15. LIPOPEPTIDELE – DAPTOMICINA

Structură

Daptomicina (D) este un lipopeptid ciclic (Fig. 18), care *in vitro* are o acțiune bactericidă intensă, dependentă de timp.

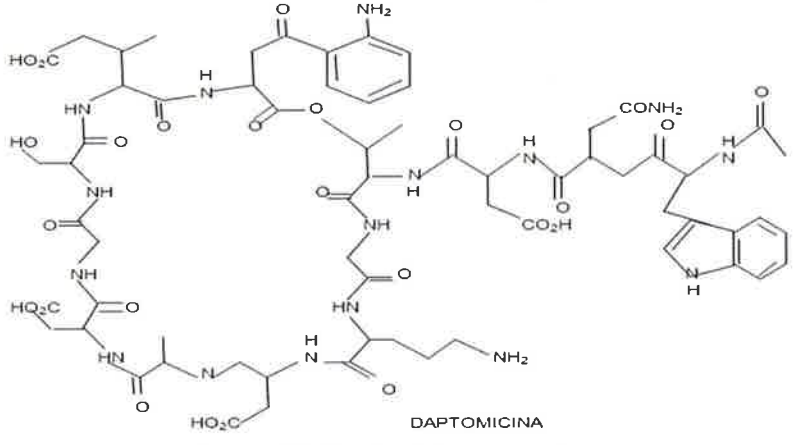


Figura 18. Daptomicina – structură

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Modul de acțiune al D este unul specific acestei molecule, care are un nucleu hidrofil și o extremitate hidrofobă. Extremitatea hidrofobă a D se leagă ireversibil de membrana celulară a bacteriilor gram (+)

printr-un mecanism calciu-dependent, care determină un eflux de potasiu, soldat cu depolarizarea rapidă a membranei celulare. Disfuncțiile celulare astfel rezultate determină moartea rapidă a bacteriei. D nu produce o liza bacteriană semnificativă, astfel încât eliberarea de mediatori proinflamatori este redusă.
Există puține date despre mecanismele de rezistență ale bacteriilor la D, dar a fost raportată apariția unor tulpini de stafilococi, enterococi și corynebacterii rezistente la D.
Daptomicina exercită asupra *S. aureus* și *E. faecalis* un efect postantibiotic prelungit (6 ore), dependent de concentrație.

Spectru antibacterian

Spectrul daptomicinei este similar cu cel al glicopeptidelor, fiind un spectru îngust, limitat la bacteriile gram (+):

- *S. aureus*, inclusiv MRSA
- Stafilococi coagulazo-negativi (SCN)
- Streptococi
- Enterococi
- *Peptostreptococcus spp*
- *C. Perfringens*
- *Corynebacterium spp*

D este de obicei activă și pe bacteriile gram (+) cu sensibilitate redusă la glicopeptide.
Bacteriile gram (-) sunt în mod constant și natural rezistente la D.

Farmacocinetică

D administrată per os nu se absoarbe din tubul digestiv, motiv pentru care administrarea ei se face exclusiv pe cale IV.
Difuziunea tisulară este mediocră, având penetrabilitate redusă în LCR și os.
D este inactivată de surfactant, motiv pentru care este ineficientă în pneumonii și bronhopneumonii.
Timpul de înjumătățire este lung (7-9 h), iar legarea de proteinele plasmatice este de 90-93%.
D nu este sau este foarte puțin metabolizată.
Eliminarea D se face în principal pe cale urinară, sub formă activă, nemetabolizată.

Indicații terapeutice

Daptomicina are următoarele indicații:

- Infecțiile complicate ale pielii și țesuturilor moi, la adulți.
- Infecțiile cu *S. aureus* însoțite de bacteriemie, în mod particular cele produse de MRSA, inclusiv cele complicate cu endocardită pe valve native.
- Endocardite cu *S. aureus,* în special endocarditele stafilococice de cord drept.

În cazul infecțiilor mixte plurimicrobiene, ce pot implica bacterii gram (-), D trebuie asociată cu unul sau mai multe antibiotice active pe bacteriile gram (-) implicate.
D nu este eficientă în tratamentul infecțiilor stafilococice pulmonare, deoarece este inactivată de surfactant.
D nu este disponibilă în țara noastră.

Efecte adverse

Principalele efecte adverse raportate la D sunt:

- **Rabdomioliză** - care poate avea expresie clinică (mialgii), dar uneori este exprimată numai biologic prin creșterea creatinfosfokinazei (CPK)
- **Tulburări digestive:** greață, vărsături, diaree (rar)
- **Manifestări de hipersensibilitate** – care sunt rare, dar pot fi grave: DRESS sau pneumonie eozinofilică
- **Tulburări neurologice**: cefalee, parestezii (rar)
- **Hepatotoxicitate** (foarte rar)
- **Nefrotoxicitate** (foarte rar)

Interacțiuni medicamentoase

Trebuie evitată asocierea D cu statinele din cauza riscului de sumare și potențare a efectului secundar de rabdomioliză.

Precauții și contraindicații

Se recomandă dozarea CPK la începerea tratamentului cu D și apoi o dată pe săptămână, pe toată durata tratamentului. Tratamentul trebuie oprit dacă apar simptome musculare inexplicabile sau dacă nivelul CPK crește de peste 5 ori peste valoarea normală.
D este contraindicată în caz de hipersensibilitate cunoscută la acest produs.
D nu se asociază cu statine, acestea din urmă trebuie întrerupte temporar.

Mod de administrare și posologie

Pentru tratamentul infecțiilor pielii sau țesuturilor moi la pacientul adult, doza recomandată de D este de 4 mg/kg/zi, o singură administrare pe zi, într-o perfuzie endovenoasă lentă (minim 30 minute).
Pentru tratamentul bacteriemiilor simple sau complicate cu *S. aureus* se recomandă o doză de 6 mg/kg/zi.
Pentru tratamentul bacteriemiilor complicate (endocardite, infecții osteoarticulare, infecții pe material protetic) se recomandă creșterea dozelor de D la 8-10 mg/kg/zi.
Asocierea cu o beta-lactamină anti-stafilococică permite consolidarea eficacității tratamentului și diminuarea riscului de selecție a unor tulpini rezistente, mai ales în cazul infecțiilor produse de *S. aureus* cu CMI mari la vancomicină sau D.
Posologia pentru D este prezentată în tabelul 23.

Posologie

Tabelul 23. Daptomicină: posologie

Moleculă	Cale și ritm al administrării	Posologie la adult
Daptomicină	IV, 1 doză /24 h	4-6 mg/kg/zi*

Legendă:

*În infecțiile osoase, în endocardite și în situația în care difuziunea tisulară este precară se recomandă creșterea dozei de daptomicină la 8-10 mg/kg/zi. La pacienții cu insuficiență renală cu RFG sub 30 mL/min și la pacienții dializați este necesară prelungirea la 48 de ore a intervalului dintre două doze, cu păstrarea aceleași doze unitare; **IV** – intravenos.

1.16. OXAZOLIDINONELE

Structură

Linezolidul și tedizolidul sunt cei doi reprezentanți ai clasei oxazolidinonelor. Structura linezolidului este prezentată în figura 19.

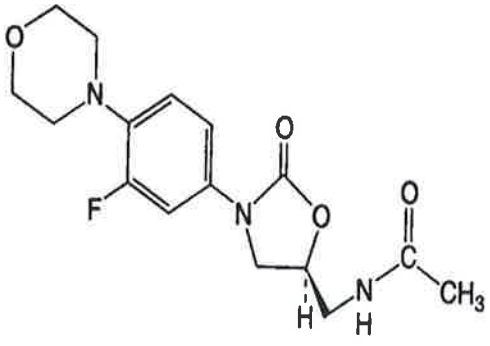


Figura 19. Structura linezolidului

Mod de acțiune și mecanismele de rezistență

Oxazolidinonele (OZD) inhibă selectiv sinteza proteinelor bacteriene, prin blocarea la nivel ribozomal a formării complexului de inițiere 70S.
Nu există rezistență încrucișată între OZD și alte clase de antibiotice active pe bacteriile gram (+). La enterococi și stafilococi au fost raportate cazuri rare de rezistență la OZD.
OZD au activitate bacteriostatică, motiv pentru care ele nu sunt recomandate în tratamentul infecțiilor severe (sepsis, endocardite, meningite), cu excepția unor situații particulare.

Spectru antibacterian

Linezolidul (Lz) și tedizolidul (Tz) au un spectru îngust, fiind active numai pe:

- Bacteriile aerobe gram (+), în special asupra:

- Stafilococilor Meti-R
- Stafilococilor cu sensibilitate diminuată la glicopeptide
- Pneumococilor rezistenți la penicilină
- Enterococilor rezistenți la glicopeptide

- Mycobacterii.

OZD au și un efect antitoxinic *in vitro* și *in vivo* asupra leucocidinei *Panton-Valentine* produsă de *S. aureus*.

Farmacocinetică

După administrarea orală, biodisponibilitatea OZD este excelentă, fiind aproape de 100%, fapt ce permite tratamentul per os (PO) în majoritatea formelor clinice. Atunci când starea pacientului nu permite administrarea PO a medicației, se poate iniția tratamentul pe cale IV, după care se poate face trecerea la calea PO, dozele pentru administrarea PO fiind egale cu cele pentru administrarea IV.
Timpul de înjumătățire plasmatică al Lz este cuprins între 5-7 ore, fapt ce permite administrarea acestuia în 2 prize pe zi.
Timpul de înjumătățire plasmatică al Tz este de 12 ore, fapt ce permite administrarea acestuia într-o singură doză pe zi.
Difuzia în țesuturi este satisfăcătoare, inclusiv în plămâni, os și SNC. Penetrarea pulmonară a OZD este semnificativ mai bună decât a vancomicinei, motiv pentru care în bronhopneumoniile cu MRSA ar trebui să alegem de primă intenție OZD.
Nu este necesară ajustarea dozelor de Lz sau Tz la vârstnici, la pacienții cu insuficiență renală sau cu insuficiență hepatică.

Indicații terapeutice

Principalele indicații terapeutice ale OZD sunt prezentate în tabelul 24 și tabelul 25.

Tabelul 24. Linezolid - principalele indicații

	Infecții cu coci Gram +
Conform autorizației de punere pe piață	Pneumonie nosocomială
	Infecții complicate ale pielii și țesuturilor moi
În afara autorizației de punere pe piață*	Infecții osteoarticulare
	Infecții cu enterococi rezistenți la glicopeptide
	Tuberculoza multirezistentă

Legendă:

* Tratamentul trebuie început exclusiv în mediu spitalicesc, după consultarea unui expert în antibioticoterapie. Costul ridicat al linezolidului (124 €/zi) ar putea reprezenta o barieră în calea utilizării sale, dar apariția genericelor a ameliorat accesul la linezolid.

Tabelul 25. Tedizolid - principalele indicații

	Infecții cu coci Gram +
Conform autorizației de punere pe piață	Infecții de gravitate medie ale pielii și țesuturilor moi
În curs de evaluare (studii clinice în derulare)	Pneumonie nosocomială

Efecte adverse

Efecte adverse la Linezolid

Mielotoxicitatea (hematotoxicitate) manifestată prin trombocitopenie, anemie sau pancitopenie este mai frecvent raportată în următoarele situații:

- Când durata tratamentului este de peste 28 de zile
- Când pacientul are antecedente de anemie, granulocitopenie, trombocitopenie
- Când pacientul are insuficiență renală

Este necesară monitorizarea hemoleucogramei o dată pe săptămână.

Acidoză lactică prin citotoxicitate mitocondrială

Neuropatii optice sau periferice (care pot fi ireversibile) au fost raportate în timpul tratamentelor prelungite, motiv pentru care este necesară informarea prealabilă a pacienților asupra acestui efect advers.

Efecte adverse la Tedizolid:

La Tz nu s-au raportat până acum efecte neurotoxice și nici acidoză lactică.

Interacțiuni medicamentoase

Linezolidul este un inhibitor reversibil al mono-aminoxidazei, motiv pentru care:

- Lz nu trebuie asociat cu antidepresive IMAO
- Lz trebuie utilizat cu precauție atunci când este asociat cu amine vasopresoare (dopamină, dobutamină) sau cu tramadol.

Precauții de utilizare și contraindicații

Durata medie recomandată pentru tratamentul cu Lz este de 10-14 zile, iar pentru Tz de 6 zile. Se recomandă a nu se depăși 28 de zile din cauza hematotoxicității, cu excepția unor situații speciale, cum ar fi tuberculoză multirezistentă, când se impune un tratament prelungit, ce va necesita o supraveghere atentă.
Lz și Tz sunt contraindicate în timpul sarcinii sau alăptării.
În pofida lipsei de date, utilizarea OZD la copii și adolescenți este posibilă, dar este necesar avizul unui expert în antibioticoterapie pediatrică.

Mod de administrare și posologie

Posologia OZD este prezentată în tabelul 26.
Doza uzuală de linezolid pentru adulți este de 600 mg la fiecare 12 ore, atât pentru administrarea PO, cât și pentru administrarea IV.
Doza uzuală de tedizolid este de 200 mg, într-o singură priză pe zi, IV.

Tabelul 26. Oxazolidinone: posologie.

Moleculă	Mod de administrare	Doze adulți
Linezolid	IV, oral, de 2 ori / zi	600 mg / 12 ore
Tedizolid	IV, oral, o dată / zi	200mg / 24 ore
Legendă: IV - intravenos		

1.17. SULFAMIDELE

1.17.1. Cotrimoxazol (CTX): Sulfametoxazol + trimetoprim

Structură, mecanism de acțiune

Sulfamidele (Sf) reprezintă o familie numeroasă de compuși chimici care au în comun o grupare sulfonamidă (SO2-NH2). Sulfamidele antibacteriene diferă de sulfamidele hipoglicemiante sau diuretice prin locul pe care-l ocupă gruparea sulfonamidică în structura chimică. Structura obținută (arilamina) este responsabilă pentru activitatea antibacteriană, dar și pentru declanșarea fenomenului de hipersensibilizare.
Sf antibacteriene au acțiune bacteriostatică și acționează ca inhibitori competitivi ai *dihidropteroat-sintetazei*, fapt care conduce la blocarea sintezei acidului dihidropteroic și în final la blocarea sintezei acidului folic, precursori necesari în sinteza bazelor purinice și pirimidinice din acizii nucleici bacterieni.
Sulfamidele rămase actualmente în uz sunt:

- Sulfasalazina (*Salozopirina*) – utilizată în boala Chron și rectocolita ulcerohemoragică
- Sulfadiazina – indicată în toxoplasmoza cerebrală
- Sulfona (*Dapsona)* – indicată în lepră

Deseori, sulfamidele sunt combinate în același preparat cu diaminopiridine (trimetoprim, pirimetamină), care sunt inhibitori competitivi ai *dihidrofolat-reductazei* - enzimă implicată de asemenea în sinteza precursorilor bazelor purinice și pirimidice din acizii nucleici bacterieni. Aceste asocieri de sulfamide și diaminopiridine au acțiune bactericidă prin potențarea acțiunii de inhibare a sintezei acidului folic. Se mai află actualmente în uz următoarele preparate combinate:

- Sulfametoxazol + trimethoprim (în proporție de 5/1) - cu denumirea comună internațională de Cotrimoxazol (CTX). Cea mai cunoscută denumire comercială este *Biseptol*
- Sulfadoxină + pirimetamină – cu denumirea comercială de *Fansidar,* indicat în paludism și toxoplasmoză.

Actualmente, CTX este din ce în ce mai puțin utilizat în practica clinică din următoarele motive:

- Rata de rezistență a bacteriior la CTX a atins valori foarte înalte, ca urmare a utilizării lui extensive timp de decenii
- Efectele adverse ale CTX sunt numeroase și deseori severe.

Spectru antibacterian

Spectrul antibacterian al CTX include:

- **Bacterii gram (+)**:
  - Coci gram (+): *Staphylococcus spp, Streptococcus spp*
  - Bacili gram (+): *Listeria spp* și *Nocardia spp.*
- **Bacterii gram (-)**: enterobacterii
- **Fungi**: *Pneumocystis jiroveci*
- **Protozoare**: *Toxoplasma gondii, Plasmodium spp, Isospora belli.*

Pseudomonas aeruginosa posedă rezistență naturală la CTX.

Utilizarea excesivă a CTX în trecut a condus treptat la o creștere a ratelor de rezistență în rândul speciilor bacteriene anterior sensibile la CTX. Astfel, în Franța, 23% din tulpinile de *E. coli* izolate din infecțiile comunitare de tract urinar sunt actualmente rezistente la CTX. Din acest motiv, CTX nu mai trebuie recomandat în terapia empirică a infecțiilor urinare. În țara noastră, rata de rezistență a E. coli la CTX este foarte înaltă.

Farmacocinetică

Biodisponibilitatea CTX după administrarea orală este excelentă, astfel încât dozele pentru administrarea orală sunt identice cu cele pentru administrarea IV.

Timpul de înjumătățire plasmatică al celor două componente din CTX este cuprins între 9 -12 ore.

Distribuția tisulară a CTX este bună în secrețiile bronșice, LCR, peritoneu, bilă, lichid sinovial și prostată.

La nivel hepatic, trimetoprimul este transformat în proporție de 30% în derivați glucoroconjugați, iar sulfamida este transformată în proporție de 60% în forma ei acetilată.

Sulfametoxazolul, trimetoprimul și metaboliții lor sunt eliminați pe cale renală, prin filtrare glomerulară și prin secreție tubulară.

Principalele indicații terapeutice

Deși CTX are aparent un spectru larg de acțiune (antibacterian, antifungic, antiparazitar), indicațiile lui s-au restrâns foarte mult în ultimul deceniu, din cauza ratei înalte de rezistență pe care bacteriile au dobândit-o la CTX, motiv pentru care CTX nu ar mai trebui utilizat empiric în tratamentul infecțiilor bacteriene.

Înainte de a recomanda un tratament cu sulfamide este necesară o anamneză atentă, pentru a afla dacă pacientul ar putea fi alergic la sulfamide.

Actualmente, indicațiile CTX sunt:

- **Indicații de primă intenție, în absența alergiei la sulfamide:**
  - Tratamentul infecțiilor cauzate de *Pneumocystis jiroveci*
  - Tratamentul infecțiilor cauzate de *Isospora belli*
  - Profilaxia primară și secundară a pneumocistozei și toxoplasmozei la pacienții imunodeprimați (SIDA, transplantați), atunci când numărul de LTCD4 este sub 200/mmc.
- **Indicații de a 2-a intenție:**
  - Infecții urinare, dar numai în următoarele situații:
    - Cistita cu factori de risc pentru complicații: se poate recomanda CTX numai după obținerea rezultatului antibiogramei și confirmarea sensibilității la CTX a bacteriei identificate
    - Cistita recurentă (> 1 episod /luna): când se poate recomanda tratament profilactic cu CTX, zilnic, seara la culcare, doza zilnică fiind de 800 mg (SMZ)/160mg (TMP)
    - Tratamentul infecțiilor tractului urinar la bărbat (prostatite, pielonefrite), numai după obținerea rezultatului antibiogramei și confirmarea sensibilității la CTX a bacteriei identificate.
  - Șancrul moale
  - Nocardioza
  - Listerioza neuromeningee la pacienții alergici la amoxicilină
  - Infecții cu bacterii enteroinvazive, după obținerea rezultatului antibiogramei:
    - *Salmonella spp* - inclusiv pentru eradicarea portajului cronic de *Salmonella spp*, ca alternativă la fluorochinolone
    - *Shigella spp.*
  - Infecții stafilococice: infecții osteoarticulare, cutanate și ale țesuturilor moi, numai după sosirea rezultatului antibiogramei și în asociere cu alte antibiotice active pe stafilococ.

Efecte adverse

Efectele adverse atribuibile sulfamidelor sunt numeroase și uneori severe:

- **Hipersensibilitatea**
  În general, reacțiile de hipersesibilizare la sulfamide sunt de tip întârziat și se manifestă clinic prin: erupție urticariană, eritem nodos, sindrom *Stevens-Johnson*, sindrom *Lyell* (epidermoliză buloasă). Acestea apar în special după sulfamidele cu acțiune prelungită și sunt mai frecvente la persoanele infectate cu HIV.
  La unii pacienții poate exista o alergie încrucișată cu toate celelalte sulfamide (antidiabetice și diuretice).
- **Tulburări digestive**:
  - Anorexie, greață, vărsături
  - Disbioză intestinală
  - Colită cu *Clostridium Difficile* (rar)
- **Medulotoxicitate (toxicitate hematologică)**:
  - Anemie hemolitică - în special la pacienții cu deficit de G6PD
  - Anemie megaloblastică - prin interacțiunea cu metabolismul acidului folic
  - Agranulocitoză
  - Trombocitopenie
- **Hepatotoxicitate**:
  - Citoliză hepatică reversibilă
  - Icter "nuclear" la nou-născut: icter intens, cu afectare neurologică. Icterul apare din cauza imaturității enzimatice a nou-născutului, care afectează și procesul de glicuronoconjugare hepatică;
  - Necroză hepatică cu hepatită fulminantă – foarte rar.
- **Nefrotoxicitate**:
  - Hematurie
  - Colici renale, ca urmare a precipitării în urină a cristalelor de sulfamidă, motiv pentru care în timpul tratamentelor cu sulfamide este necesară o foarte bună hidratare a pacienților.
- **Afectare neurologică**: cefalee, amețeli, acufene, meningită aseptică.

Interacțiuni medicamentoase

Principalele interacțiuni medicamentoase ale sulfamidelor sunt cu:

- **Metotrexatul** - care are același mecanism de acțiune cu al sulfamidelor. Asocierea metotrexatului cu sulfamidele antibacteriene conduce la o potențare a toxicității hematologice.
- **Fenitoină** – asocierea CTX cu fenitoină va crește nivelul seric de fenitoină.
- **Zidovudină** - asocierea sulfametoxazol/trimethoprim (CTX) sau a sulfadoxină/pirimetamină cu zidovudină va conduce la creșterea riscului de toxicitate hematologică.
- **Medicamentele hiperkaliemiante** nu se asociază cu sulfametoxazol/trimethoprim (CTX).
- **Warfarină** nu se asociază cu sulfametoxazol/trimetoprim (CTX) din cauza riscului crescut de hemoragie.
- **Sulfamidele hipoglicemiante** nu se asociază cu CTX, din cauza riscului crescut de hipoglicemie.

Contraindicații

Sulfamidele sunt contraindicate la:

- Femeile gravide aflate în primul trimestru de sarcină
- Femeile care alăptează un sugar cu vârsta mai mică de 1 lună
- Pacienții cu insuficiență hepatică severă
- Pacienții cu porfirie
- Pacienții cu deficit de G6PD
- Pacienții alergici la sulfamide
- Pacienții aflați sub tratament cu metotrexat, warfarină, sulfamide hipoglicemiante.

1.17.2. Sulfafurazol + eritromicină

Această combinație este recomandată în Franța ca tratament de primă linie în otita medie acută, dar numai la copiii care au contraindicații pentru β-lactamine. Având în vedere rata actuală de rezistență a bacteriilor la sulfamide, riscul de eșec bacteriologic este mare.

Efectele secundare, precauțiile de utilizare și contraindicațiile reprezintă o însumare a celor cunoscute pentru sulfamide și eritromicină. Datorită imaturității enzimatice, această combinație este contraindicată la copiii cu vârsta sub 2 luni.
Modul de administrare și posologia sunt detaliate în **Tabelul 27**.

1.17.3. Sulfadiazină + pirimetamină

Combinația sulfadiazină/pirimitemaină este utilizată în tratamentul toxoplasmozei cerebrale.

1.17.4. Sulfadoxină + pirimetamină

Combinația sulfadoxină/pirimetamină (Fansidar) a fost utilizată în tratamentul curativ al malariei. Având în vedere prevalența ridicată a rezistenței la sulfadoxină/pirimetamină (Fansidar), actualmente ea nu mai trebuie utilizată în malarie.

Tabelul 27. Sulfamide și asocieri care conțin sulfamide – posologie

Moleculă	Calea și ritmul de administrare	Doze
Sulfametoxazol + trimetoprim = Cotrimoxazol (CTX)	PO sau IV 2-4 prize / zi	**Pneumocistoza pulmonară la imunodeprimați:**
		SMZ: 80-100 mg/kg/zi și TMP: 16-20 mg/kg/zi
		Inițial, IV, în 3 - 4 prize pe zi
		Profilaxia pneumocistozei:
		În infecția HIV:
		• Formula 800/160: 1 cp pe zi sau 1 cp de 3 ori pe săptămână
		• Formula 400/80: 1 cp pe zi
		După transplant de organe:
		• Formula 800/160: 1 cp pe zi sau 1 cp de 3 ori pe săptămână
		• Formula 400/160: 2 cp pe zi sau 2 cp de 3 ori pe săptămână
		După transplantul de măduvă osoasă:
		• Formula 800/160: 1 cp de 2 ori pe zi, timp de 2 zile consecutive pe săptămână
		• Formula 400/160: 2 cp de 2 ori pe zi, timp de 2 zile consecutive pe săptămână
		Infecții ale tractului urinar, ORL, bronhopulmonare și digestive cu germeni sensibili:
		• Formula 800/160: 1 cp de 2 - 3 ori pe zi
		• Formula 400/80: 2 cp de 2 - 3 ori pe zi
Sulfafurazol + Eritromicină	Per os	Eritromicină 50 mg/kg/zi
		Sulfafurazol 150/kg/zi
Legendă: **SMZ** – sulfametoxazol; **TMP** - trimetoprim; **CTX** – cotrimoxazol; **IV** – intravenos.		

1.18. NITROFURANII

Nitrofuranii au fost utilizați mult în trecut, dar actualmente indicațiile lor sunt extrem de limitate, iar în unele țări au fost scoși din uz. În țara noastră se mai află în uz 2 reprezentanți: **nitrofurantoina** (NF) - un nitrofuran activ numai în infecțiile urinare cu bacterii sensibile și nitrofuroxazida (*Furazolidon*) – un nitrofuran neresorbabil din intestin, utilizat în trecut în infecțiile intestinale.

Mod de acțiune

Nitrofuranii au activitate bacteriostatică, având un mecanism de acțiune complex: interacțiunea cu ARN-ul ribozomal, interacțiunea cu ADN-ul bacterian și inhibarea sintezei proteinelor bacteriene.

Spectrul antibacterian

Nitrofurantoina (NF) se administrează numai PO și are un spectru antibacterian îngust, care este alcătuit numai din bacterii implicate în infecțiile urinare:

- *Escherichia coli*
- *Enterococcus faecalis*
- *Staphylococcus saprophyticus*
- *S. epidermidis*

NF NU este activă pe următoarele specii bacteriene:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Proteus spp*
- *Serratia spp*
- *Providencia spp*

Farmacocinetică

Deşi absorbţia orală a NF este bună, nivelurile serice realizate sunt prea mici pentru a fi eficientă în infecţiile sistemice.
Eliminarea NF este renală, ea fiind eliminată în proporţie de 40% sub formă activă prin urină, motiv pentru care a fost mult timp utilizată în infecţiile tractului urinar inferior.
Timpul de înjumătăţire plasmatică este scurt (1/2 oră).
NF ajunge în laptele matern.

Indicaţii terapeutice

Indicaţiile nitrofurantoinei au fost restrânse progresiv din cauza creşterii ratei de rezistenţă la NF a bacteriilor implicate în infecţiile urinare, precum şi din cauza unor efecte adverse severe. În multe ţări, nitrofurantoina a fost scoasă din uz.
La ora actuală, nitrofurantoina ar mai putea fi recomandată cu prudenţă şi în absenţa altor alternative terapeutice în:

- **Cistita acută simplă** - unde NF are indicaţie de a treia linie (după fosfomicină-trometamol) şi numai după sosirea rezultatului antibiogramei, care să confirme sensibilitatea la NF a bacteriei cauzale.
- **Cistita acută cu risc de complicaţii** – unde NF este indicată numai după sosirea rezultatului antibiogramei, care confirmă sensibilitatea la nitrofurantoină şi rezistenţa la amoxicilină a bacteriei cauzale. NF ar putea fi indicată de primă intenţie, numai în situaţia rar întâlnită, în care iniţierea tratamentului antibiotic a fost amânată, până după obţinerea rezultatului antibiogramei.
- **La gravide** - NF poate fi utilizată în bacteriuriile asimptomatice şi în cistita din sarcină, indiferent de trimestrul de sarcină, dar numai după sosirea rezultatului antibiogramei şi atunci când nu există alte alternative terapeutice. Durata tratamentului trebuie să fie sub 2 săptămâni.

Având în vedere efectele secundare hepatice şi pulmonare severe, NF a fost contraindicată în tratamentul profilactic de lungă durată al infecţiilor recurente de tract urinar.
NF este contraindicată în tratamentul pielonefritei şi prostatitei.
Durata tratamentului variază în funcţie de indicaţie, de la 5 zile (cistită simplă) la 7 zile (cistită cu risc de complicaţii).

Efecte adverse

Efectele adverse raportate după NF sunt numeroase, iar unele dintre acestea pot fi severe:

- Tulburări digestive: greaţă, vărsături
- Erupţii alergice
- Pneumopatie de hipersensibilizare
- Hemoliză – în special la pacienţii care prezintă deficit de G6PD
- Hepatită
- Neuropatii periferice de tip polinevrită, în special după tratamente prelungite.

Din cauza efectelor adverse hepatice, neurologice şi hematologice se recomandă limitarea utilizării NF şi evitarea tratamentelor prelungite.

Contraindicaţii

Contraindicaţiile pentru NF sunt:

- Hipersensibilitatea la nitrofurantoină sau la oricare dintre excipienţi
- Insuficienţa renală cu clearance-ul creatininei <60 ml/min
- Deficitul de glucoză-6-fosfat-dehidrogenază (G6PD)
- Copilul sub 6 ani.

Este contraindicat tratamentul prelungit continuu sau intermitent cu nitrofurantoină.

Posologie

Nitrofurantoina este comercializată sub forma de tablete de 50 mg sau 100 mg. Posologia pentru NF este prezentată în tabelul 28.

Tabelul 28. Nitrofurani – posologie

Nitrofurani		
Moleculă	**Calea şi ritmul de administrare**	**Doze**
Nitrofurantoină	Per os , în 3 prize /zi	300 mg/zi

1.19. IMIDAZOLII

Structură

Imidazolii au ca structură chimică de bază 5-nitro-imidazoli și au activitate atât antibacteriană, cât și antiparazitară. Principalii reprezentanți ai acestei clase de antibiotice sunt:

- Metronidazolul *(Flagyl),* care are forme de prezentare orală, IV, locală și ovule vaginale. El este capul de serie al acestei clase de antibiotice
- Tinidazolul *(Fasigyne*), cu formă de prezentare orală
- Ornidazol (Tiberal), cu forme de prezentare orală și IV
- Secnidazol, cu formă de prezentare orală.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Imidazolii au activitate bactericidă prin alterarea ADN-ului bacterian, care conduce la inhibarea sintezei acidului nucleic bacterian.

Spectru antibacterian

Imidazolii sunt activi asupra majorității **bacteriilor strict anaerobe**:

- *Peptostreptococcus spp*
- *Clostridium spp,* inclusiv *C. perfringens* și *C. difficile*
- *Bacteroides spp, inclusiv B. fragilis*
- *Prevotella spp*
- *Fusobacterium spp*
- *Veillonella* spp

Imidazolii NU sunt activi asupra următoarelor specii de bacterii anaerobe:

- *Propionibacterium acnes*
- *Actinomyces* spp

Imidazolii sunt activi pe anumite **specii de protozoare**:

- *Entamoeba histolytica*
- *Trichomonas vaginalis*
- *Giardia intestinalis*

Farmacocinetică. Farmacodinamică

Molecula de referință a imidazolilor este **metronidazolul (Mz)**.
Biodisponibilitatea Mz după administrarea orală este foarte bună (80-100%).
Timpul de înjumătățire pt Mz este de 7-8 ore, iar pentru ornidazol, tinidazol și secnidazol este de 10-20 h.
Difuzia în țesuturi este bună, în special în SNC și LCR. Mz pătrunde bine în abcese.
Mz este metabolizat hepatic.
Eliminarea se realizează pe cale renală.

Mod de administrare

Imidazolii având o bună biodisponibilitate orală sunt utilizați în special pe cale orală.
Calea IV este posibilă pentru metronidazol și ornidazol, ea fiind rezervată pentru:

- Infecțiile grave cu anaerobi
- Antibioprofilaxia în chirurgi
- Atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă

Indicații terapeutice

- **Infecțiile cu bacterii strict anaerobe**

În infecțiile cu bacterii anaerobe (abcese pulmonare, abcese cerebrale, abcese abdominopelvine etc) se recomandă metronidazolul sau ornidazolul, pe cale IV sau orală.
Metronidazolul per os este tratamentul de primă intenție pentru infecțiile necomplicate cu *Clostridium difficile*. Doza zilnică este de 1,5 g/zi, divizată în trei prize /zi (la interval de 8 ore), timp de 10 zile.

- **Amoebiaza intestinală**

În amoebiaza intestinală se recomandă metronidazol (1,5 g / zi) sau ornidazol (1,5 g / zi), pe cale orală, timp de 7 zile.

Ca alternativă se poate recomanda: tinidazol (1,5 g) sau secnidazol (2 g), în doză unică, per os.
Trebuie asociat un tratament complementar cu un amoebicid „de contact" neresorbabil (tiliquinol + tilbroquinol), 2 capsule dimineața și 2 capsule seara, timp de 10 zile.

- **Amoebiaza hepatică**

În amoebiaza hepatică se recomandă de primă intenție metronidazol (1,5 g / zi), timp de 10 zile.
Ca alternativă se poate recomanda: tinidazol per os (1,5 g / zi), timp de 3 zile.
Se recomandă asocierea unui tratament complementar cu un amoebicid „de contact" neresorbabil (tiliquinol + tilbroquinol), 2 capsule dimineața și 2 capsule seara, timp de 10 zile.

- **Lambliaza (Giardioza)**

În lambliază se recomandă o doză unică de tinidazol per os (2 g), secnidazol per os (2 g) sau metronidazol per os (2g).

- **Vaginita bacteriană**

În vaginita bacteriană se recomandă metronidazol per os (500 mg x 2 / zi), timp de 7 zile.

- **Trichomoniaza**

În trichomoniază se recomandă o doză unică de metronidazol per os (2 g) sau de tinidazol per os (2 g), sau de secnidazol per os (2 g). Se pot recomanda și ovule vaginale cu metronidazol, timp de 10 zile.

- **Eradicarea infecției cu Helicobacter Pylori**

Metronidazolul per os (1 g / zi) poate fi utilizat în combinație fie cu claritromicină și cu un inhibitor al pompei de protoni, fie în asociere cu citratul de bismut, tetraciclină și un inhibitor al pompei de protoni (în cazul quadruplei terapii bazate pe bismut).

- **Antibioticoprofilaxia infecțiilor cu anaerobi în chirurgia colorectală, ginecologică și de prostată.**

Efecte adverse

Efectele adverse la imidazoli sunt:

- Tulburări digestive minore: gust metalic
- Efect tip disulfiram (antabuz) - întâlnit în 10% din cazuri
- Reacții de hipersensibilizare
- Potențarea efectului antivitaminelor K
- Leucopenie cu neutropenie reversibilă – observată după doze mari și tratamente prelungite
- Efecte neurologice: neuropatie senzorială periferică, convulsii, ataxie, observate la doze mari și / sau în caz de tratamente prelungite.

Precauții de utilizare și contraindicații

Se recomandă spațierea dozelor în caz de insuficiență renală sau hepatică.
Contraindicațiile imidazolilor sunt:

- Primul trimestru de sarcină, cu excepția ovulelor vaginale cu metronidazol
- Alăptarea
- Hipersensibilitate cunoscută la nitroimidazoli sau la unul din excipienți

În timpul tratamentului cu imidazoli pacientul tebuie să evite consumul de etanol.

Posologie

Posologia imidazolilor este prezentată în tabelul 29.

Tabelul 29: Imidazoli – posologie

Moleculă	Forma de prezentare	Calea și ritmul de administrare	Doza/ 24 h	
			Adult	Copil
Metronidazol	Comprimate de 250 sau 500 mg Soluție orală: 125 mg/măsură* Flacoane pentru IV de 500 mg Ovule vaginale de 500 mg	Oral, 3 prize/zi, la 8h IV, 3 prize /zi, la 8h Vaginal , 1 ovul / zi	1,5 g 1,5 g 500 mg	30 mg/kg 30 mg/kg
Ornidazol	Comprimate de 500 mg Flacoane pentru IV de 500 mg sau 1 g	Oral, 1 priză/ zi IV, 1 priză /zi	1 g 1 g	30 mg/kg 30 mg/kg
Secniciazol	Plicuri cu 2 g	Oral, 1 priză / zi	2 g	
Tinidazol	Comprimate de 500 mg	Oral, 1 priză /zi	1,5 g	50-70 mg/kg

Legendă: IV – intravenos.
* Lingură de măsurat.

1.20. FIDAXOMICINA

Structură

Fidaxomicina este primul reprezentant al clasei macrociclinelor, care sunt niște macrolide non-peptidice. Se află în curs de evaluare multiple molecule din această clasă.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Fidaxomicina (Fx) are activitate bactericidă prin inhibarea ARN polimerazei bacteriene. Ea inhibă *in vitro* sporularea *Clostridium difficile*. *In vitro* au fost obținute mutante cu sensibilitate mai mică la Fx prin modificarea moleculei țintă din structura bacteriană.

Spectru antibacterian

Fx este un antibiotic cu un spectru antibacterian îngust, limitat la *Clostridium spp*, cu activitate bactericidă asupra *Clostridium difficile.* Fx are activitate limitată asupra ribotipului hipervirulent B027 de *C. Difficile*, care produce forme severe de boală.
Activitatea antibacteriană pe celelalte bacterii anaerobe este foarte limitată, microbiota intestinală fiind deci puțin perturbată în timpul tratamentului cu Fx.

Farmacocinetică

După administrarea per os, biodisponibilitatea Fx la om este foarte scăzută. Datorită absorbției digestive foarte limitate a Fx, volumul de distribuție la om este necunoscut. Cea mai mare parte a dozei ingerate (peste 92%) se găsește în fecale sub formă de fidaxomicină activă sau sub forma metabolitului acesteia. Timpul de înjumătățire este de 11 ore.
In vitro, Fx nu exercită activitate de inducție sau de inhibiție asupra enzimelor CYP450.
Datorită acestor caracteristici farmacocinetice și ținând cont de datele disponibile, nu este necesară modificarea dozei de Fx în caz de insuficiență renală sau hepatică.

Indicații terapeutice

Fx este indicată la adulți pentru tratamentul infecțiilor cu *Clostridium difficile* (ICD). Acest antibiotic nu a fost evaluat în formele severe de ICD, deoarece Fx are numai formă de prezentare orală, care este dificil de utilizat în formele severe, când tractul digestiv este afectat și nu este funcțional. Studiile clinice au arătat că Fx are eficiență comparabilă cu a vancomicinei per os în colita cu *C. Difficile*, dar riscul de recădere a fost semnificativ mai mic după Fx, motiv pentru care Fx este indicată în formele de boală cu multe recăderi.

Efecte adverse

Fiind foarte puțin absorbită, Fx are puține efecte secundare, în principal digestive (greață, vărsături, constipație, dureri abdominale). După punerea pe piață, comisiile de farmacovigilență au identificat câteva cazuri de hipersensibilizare la Fx, în pofida absorbției intestinale foarte scăzute.

Interacțiuni medicamentoase

Fx este un substrat pentru glicoproteina P (P-gp). Nu se recomandă administrarea concomitentă a Fx cu inhibitori ai P-gp: ketoconazol, anumite macrolide, ciclosporină, verapamil, amiodaronă.

Precauții de utilizare și contraindicații

Fx este contraindicată în cazurile de hipersensibilitate cunoscută la această substanță activă.
Nu există date referitoare la siguranța administrării Fx la femeile gravide, la femeile care alăptează sau la nou-născuți.

Mod de administrare și dozare

Doza recomandată pentru Fx este de 1 comprimat de 200 mg la fiecare 12 ore (400 mg / zi), timp de 10 zile. Fx este rezervată utilizării în spital și este mai greu accesibilă din cauza costului ridicat. Trebuie cunoscută răspândirea ribotipului hiervirulent B027 în zona geografică respectivă, deoarece eficiența Fx asupra acestui ribotip este insuficient cunoscută.

1.21. RIFAXIMINA ALFA

Structura chimică

Rifaximina alfa aparține familiei rifamicinelor, dar este clasificată și încadrată în categoria antibioticelor intestinale, care nu se resorb din tubul digestiv, acționând exclusiv la nivel intestinal, motiv pentru care este indicată în tratamentul diareilor infecțioase non-invazive și în diareea călătorului. Ea are numai formă de prezentare pentru administrare orală, sub formă de comprimate de 200 mg.

Mod de acțiune și mecansime de rezistență

Rifaximina alfa este un antibiotic bactericid, care are un mecanism de acțiune diferit de al altor clase de antibiotice, astfel încât riscul de rezistență încrucișată cu alte antibiotice este redus. Ea inhibă sinteza ARN-ului mesager bacterian prin legarea ireversibilă de ARN-polimeraza ADN dependentă.

Spectru antibacterian

Rifaximina alfa are un spectru relativ larg, acționând atât pe bacterii gram (+), cât și gram (-), atât pe bacterii aerobe, cât și anaerobe, dar este inactivă pe *Mycobacterium tuberculosis*.

Farmacocinetică

Rifaximina alfa este un antibiotic intestinal neresorbabil. După administrarea per os, absorbția rifaximinei alfa în circulația sistemică este de sub 1%, fapt care explică lipsa de reacții adverse și lipsa de interacțiuni medicamentoase. Fiind neresorbabilă, rifaximina alfa realizează concentrații bactericide pe toată lungimea intestinului, inclusiv la nivelul sigmoidului și rectului. După oprirea tratamentului, concentrația rifaximinei alfa în materiile fecale se menține ridicată timp de 3-4 zile, ceea ce permite scurtarea duratei tratamentului. Rifaximina alfa acționează predominant pe microbiota intestinală mucosală și mai puțin pe cea luminală, fapt care explică de ce rifaximina alfa nu produce disbioză.

Principalele indicații terapeutice și posologie

Indicațiile rifaximinei alfa s-au extins progresiv, ea fiind actualmente indicată în:

- Diareile infecțioase non-invazive la adulți și copiii peste 12 ani: 800 mg/zi (400 mg x 2/zi), PO, independent de orarul meselor, timp de 3-5 zile;
- Diareea călătorului: 800 mg/zi (400 mg x 2/zi), PO, independent de orarul meselor, timp de 3-5 zile;
- Tratamentul și profilaxia encefalopatiei hepatice: 1200 mg/zi (400 mg x 3/zi), PO, pe tremen lung;
- Tratamentul colonului iritabil cu predominanța diareei: 1200 mg/zi (400 mg x 3/zi), PO, cure de 2 săptămâni, care se pot repeta la interval de 3 luni;
- Tratamentul și profilaxia diverticulitelor: 800 mg/zi (400 mg x 2/zi), PO, 7-10 zile/lună, lunar, pe termen lung.
- Rifaximina alfa este disponibilă în țara noastră sub denumirea comercială de Normix.

Reacții adverse

Rifaximina alfa fiind un antibiotic intestinal neresorbabil este bine tolerat, nu are efecte adverse sistemice și nici interacțiuni medicamentoase sau toxicități cunoscute.
Spre deosebire de antibioticele sistemice utilizate în diareile infecțioase (ciprofloxacina), rifaximina alfa are avantajul că nu perturbă microbiota intestinală, nu crește riscul de apariție al colitei cu *C. Difficile*, nu stimulează apariția de tulpini bacteriene rezistente, nu are efecte adverse și nu are risc de fotosensibilizare.

Precauții de utilizare și contraindicații

Rifaximina alfa nu necesită ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală.
Deoarece nu există suficiente date, rifaximina alfa este contraindicată la femeia gravidă și la femeia care alăptează.
Rifaximina alfa este contraindicată la pacienții cunoscuți cu reacții de hipersensibilizare la rifaximină sau rifampicină.
În plus, ea este contraindicată la pacienții cu ocluzie intestinală.

1.22. TERAPIA ANTI-TUBERCULOASĂ

Antibioticoterapia antituberculoasă (anti-TB) nu poate fi separată de celelalte componente ale managementului tuberculozei: ancheta epidemiologică a cazului, prevenirea transmiterii, dispensarizarea clinică, monitorizarea efectelor secundare, aspectele sociale.

Creşterea în ultimii ani a prevalenţei tuberculozei multirezistente la antibiotice impune ca orice izolare de bacil Koch (BK) să fie însoţită de testarea susceptibilităţii *in vitro* la antituberculoasele de primă linie şi de trimiterea şi păstrarea tulpinii la Centrul Naţional de Referinţă.

1.22.1. ANTITUBERCULOASELE DE PRIMĂ LINIE

Antituberculoasele de primă linie sunt:

- Rifampicină (RMP)
- Izoniazidă (HIN)
- Pirazinamidă (PZA)
- Etambutol (EMB)

Încărcătura bacteriană de BK a unui pacient cu tuberculoză este reprezentată atât de bacterii intracelulare, cât şi de un contingent de bacterii extracelulare. Populaţia de BK extracelulari aflată în cazeum conţine atât BK cu metabolism rapid, cât şi BK cu metabolism lent. HIN şi RMP acţionează eficient asupra bacteriilor în faza de replicare, cum sunt cele aflate în caverne. HIN este molecula antituberculoasă cu efectul bactericid cel mai eficient şi cel mai precoce.

Tratamentul anti-TB se bazează pe asocierea mai multor molecule anti-TB, cu mecanisme de acţiune diferite, având următoarele obiective:

- Obţinerea unui efect complementar şi sinergic asupra diferitelor populaţii de BK
- Prevenirea selectării de tulpini de BK rezistente
- Prevenirea persistenţei BK cu metabolism lent

În funcţie de acţiunea antibacteriană, moleculele anti-TB de primă linie se pot clasifica astfel:

- Cu acţiune bactericidă: RMP, HIN şi PZA
- Cu acţiune bacteriostatică: EMB.

În funcţie de tipul de BK asupra cărora acţionează, moleculele anti-TB se pot clasifica astfel:

- Molecule active pe BK extracelulari: RMP, HIN şi EMB
- Molecule active pe BK intracelulari: RMP, HIN şi PZA.

Pentru a avea o biodisponibilitate cât mai bună, medicamentele anti-TB de primă linie trebuie luate pe stomacul gol, dimineaţa, cu 30 de minute înainte de prima masă sau la 2 ore după prima masă.

RIFAMPICINA (RMP)

Mecanism de acţiune

RMP acţionează prin inhibarea ARN-polimerazei ADN-dependente şi are efect bactericid împotriva BK intra şi extracelulari, precum şi asupra BK cu metabolism lent. RMP este singurul anti-TB de primă linie cu efect bactericid asupra BK extracelulari prezenţi la nivelul cazeumului.

Farmacocinetică

RMP este metabolizată hepatic într-un derivat microbiologic activ.

RMP are un puternic efect de inductor enzimatic la nivelul procesului de dezacetilare, care va accelera atât metabolismul său propriu, cât şi pe cel al medicamentelor administrate concomitent cu RMP şi care urmează să fie metabolizate hepatic pe această cale.

Excreţia RMP este în principal biliară şi în mod secundar urinară.

RMP are o difuzie tisulară bună în LCR, os, ganglioni limfatici, plămân.

Efecte secundare

Efectele secundare ale anti-TB sunt prezentate sintetic în tabelul 31.

Hepatotoxicitate

RMP singură nu are potenţial hepatotoxic important, cazurile de hepatită prin mecanism alergic fiind rareori raportate.

Hepatotoxicitatea apare de obicei atunci când RMP este asociată cu PZA şi HIN.

Reacţii de hipersensibilizare

Pot apărea prin hipersensibilizare la RMP următoarele efecte adverse: sindrom pseudogripal, dispnee, trombocitopenie sau anemie hemolitică.

Contraindicații

RMP este contraindicată în:

- Porfirie
- Insuficiența hepatică majoră
- Hipersensibilitatea la rifamicine

Interacțiuni medicamentoase

RMP este un puternic inductor al enzimelor citocromului P450 și determină o accelerare a metabolizării și eliminării medicamentelor metabolizate la nivel hepatic, fapt ce va antrena o scădere semnificativă a timpului de înjumătățire și implicit o scădere a concentrației plasmatice și a eficienței medicamentelor cu metabolizare hepatică la nivelul citocromului P450:

- Estroprogestative
- Antivitamine K
- Antiepileptice
- Beta-blocante
- Antidiabetice orale;
- Corticosteroizi
- Ciclosporină
- Tacrolimus
- Metadonă
- Tiroxină
- Antiretrovirale HIV (inhibitori de protează).

Având în vedere gravitatea patologiilor cărora li se adresează aceste clase terapeutice este foarte important ca în momentul prescrierii RMP, medicul să inventarieze medicamentele pe care pacientul le are în schema terapeutică actuală, să studieze interacțiunile medicamentoase pe care RMP le are cu fiecare dintre aceste medicamente și în cazul existenței unor interacțiuni importante să recomande înlocuirea unor medicamente cu altele sau ajustarea dozelor.

A se vedea subcapitolul nr. 1.8. "Rifamicinele", pagina 69.

Doza uzuală

Doza uzuală de RMP în tuberculoză este 10 mg/kg/zi, în priză zilnică unică, pe stomacul gol (Tabelul 30).

IZONIAZIDA (HIN)

Mecanism de acțiune

HIN are efect bactericid împotriva BK intra- și extracelulari. Mecanismul său de acțiune este insuficient cunoscut.

Farmacocinetică

HIN este metabolizat hepatic prin acetilare. Această acetilare poate fi lentă sau rapidă, dar tipul de acetilare se pare că nu are consecințe, având în vedere CMI-urile foarte scăzute ale HIN. Eliminarea este predominant renală sub formă activă. Difuzia sa tisulară este bună, inclusiv în macrofage, cazeum și LCR.

Efecte secundare

Efectele secundare ale anti-TB sunt prezentate sintetic în tabelul 31.

Neuropatii periferice

Neuropatia periferică este observată la 2% dintre pacienții tratați cu HIN. Ea este consecința unui deficit de piridoxină, care poate fi prevenit prin administrarea zilnică a vitaminei B6 (50 mg/zi), în special la vârstnici, subnutriți, consumatori de etanol și în sarcină.

Citoliză hepatică

O creștere moderată a valorilor transaminazelor (ALT < de 3 x N) este frecvent raportată după HIN și nu necesită întreruperea tratamentului. Este posibilă apariția unei citolize hepatice importante, care necesită ajustarea dozelor (a se vedea mai jos).

Lupus indus

Algodistrofii

Tulburări neuropsihiatrice

Tulburările neuropsihice raportate după HIN sunt: convulsii, tulburări psihice (hiperactivitate, euforie, insomnie).

Doza uzuală

Doza uzuală de HIN în tuberculoză este de 4-5 mg/kg/zi, într-o singură administrare zilnică, dimineața, înainte de masa (Tabelul 30).

PIRAZINAMIDĂ (PZA)

Mecanism de acțiune

PZA are efect bactericid împotriva BK intracelulari, inclusiv asupra BK cu metabolism lent, cu excepția *Mycobacterium bovis*, care are rezistență naturală la PZA. Mecanismul de acțiune al PZA este insuficient cunoscut.

Farmacocinetică

PZA este metabolizată hepatic, iar eliminarea este renală, printr-un mecanism competitiv cu cel al eliminării acidului uric. Difuzia sa tisulară este bună, inclusiv intracelular în macrophage, unde are activitate bactericidă, chiar și într-un mediu cu pH acid.

Efecte adverse

Efectele secundare ale anti-TB sunt prezentate sintetic în tabelul 31.

Hepatite toxice

Hepatita toxică este raportată la 1-3% dintre pacienți tratați cu doze de PZA de 20 mg /kg/zi, cu mențiunea că la doze mai mari, riscul de apariție a hepatitei toxice crește semnificativ. Rareori, au fost raportate cazuri de hepatită fulminantă.

Hiperuricemie

Doza uzuală

Doza uzuală de PZA este de 20-25 mg / kg / zi, într-o singură administrare pe zi, dimineața, înainte de masă (Tabelul 30).

ETAMBUTOL (EMB)

Mecanism de acțiune

EMB este un antimetabolit care blochează sinteza ARN-ului bacterian.

EMB are acțiune bacteriostatică, fiind activ în special pe BK extracelulari. Principalul său rol într-o schemă terapeutică anti-TB este de a preveni apariția unei noi rezistențe în cazul unei rezistențe primare la HIN. În Franța, se estimează că 5% din tulpinile de BK au rezistență primară la HIN.

EMB trebuie întrerupt imediat dacă se dovedește că tulpina de BK este multisensibilă.

Farmacocinetică

EMB este eliminat mai ales pe cale renală, sub formă activă, nemetabolizată. Difuzia sa tisulară este bună, inclusiv în LCR.

Efecte adverse

Efectele secundare ale anti-TB sunt prezentate sintetic în tabelul 31.

Nevrită optică retrobulbară este favorizată de dozele crescute de EMB și este reversibilă la oprirea tratamentului, în mai multe luni. Pe tot parcursul tratamentului cu EMB se impune o monitorizare oftalmologică atentă, în particular a câmpului vizual, a distincției culorilor și a fundului de ochi.

Doze uzuale

Dozele uzuale de EMB sunt cuprinse între 15-20 mg/kg/zi, într-o singură administrare/zi, dimineața, înainte de masă. (Tabelul 30).

ASOCIERI DE ANTITUBERCULOASE DE PRIMĂ LINIE

În unele țări, există preparate coformulate, care conțin în aceeași tabletă o asociere de 2 -3 antituberculoase majore. Aceste preparate coformulate ar trebui preferate deoarece utilizarea lor va conduce la creșterea aderenței la tratament, prin simplificarea administrării și scăderea numărului total de tablete pe zi, fapt care în final va contribui la evitarea selectării de tulpini rezistente.

Tabelul 30. Principalele antituberculoase disponibile în Franța –Posologie

Medicament	Forma de prezentare	Doza
Izoniazida (HIN)	Comprimate de 50 sau 150 mg Fiole injectabile de 500 mg	Adult: 4-5 mg/kg/zi Copil: 10 mg/kg/zi Nou-născut: 15 mg/kg/zi
Rifampicina (RMP)	Capsule de 300 mg Fiole injectabile de 600 mg (perfuzie IV lentă > 90 min) Sirop: 1 măsură = 100 mg	10 mg/kg/zi
Pirazinamida (PZA)	Comprimate de 500 mg	Copii: 20-25 mg/kg/zi Adult: 1-2 g/zi
Etambutol (EMB)	Drajeuri de 250 și 500 mg Comprimate de 100 și 400 mg Fiole de 500, 1000 și 1500 mg	15-20 mg/kg/zi
Rifampicina + Izoniazida + Pirazinamida	1 Comprimat conține: 120 mg de rifampicină + 50 mg izoniazidă + 300 mg pirazinamidă	1 cp/12 kg/zi. Se adaptează în funcție de greutate
Rifampicina + izoniazida	1 comprimat conține: 300 mg de rifampicină + 150 mg izoniazidă	2 comprimate/ zi, într-o singură priză/zi Rezervat adultului peste 50 kg.
NB. Formele de prezentare ale anti-TB diferă de la o țară la alta. Medicii trebuie să cunoască formele de prezentare ale anti-TB disponibile în țara respectivă.		

Tabelul 31. Efecte secundare ale principalelor antituberculoase

Efecte secundare	Monitorizare, precauții de utilizare
Izoniazida (HIN)	
Neuropatie periferică Agitație, delir, convulsii Toxicitate hepatică Lupus indus Algodistrofie	Monitorizare: examinarea reflexelor, monitorizare transaminaze (ALT, AST). Precauții de utilizare la pacienții cu: etilism cronic, sarcină, malnutriție, deficit vitamina B6.
Rifampicina (RMP)	
Intoleranță digestivă Colorarea urinii și a lentilelor de contact în portocaliu Reacții imunoalergice: febră, trombocitopenie, anemie hemolitică. Creșterea metabolismului cortizolului.	Monitorizarea transaminazelor (ALT, AST) Interacțiuni medicamentoase cu: - Estroprogestative - Antivitamine K - Antidiabetice orale - Antiepileptice - Beta-blocante - Tacrolimus - Ciclosporină - Metadonă - Corticoizi, alte imunosupresoare - Hormoni tiroidieni - Antiretrovirale (inhibitori de protează).
Pirazinamida (PZA)	
Intoleranță digestivă Hiperuricemie* Toxicitate hepatică	Monitorizare transaminaze (ALT, AST), acid uric
Etambutol (EMB)	
Nevrită optică	Monitorizare oftalmologică: fund de ochi, câmp vizual, diferențierea culorilor.
Legendă: *Hiperuricemia este cvasi-constantă în cursul tratamentului cu PZA. Ea nu necesită niciun tratament în absența simptomelor clinice.	

CONDUITA ÎN CAZ DE REACȚII ADVERSE LA ANTI-TUBERCULOASE

Atunci când este necesară întreruperea mai multor antituberculoase din schema terapeutică din cauza unor efecte secundare grave, este imperios necesar să nu se ajungă la monoterapie, deoarece monoterapia expune la un risc crescut de selecție a mutantelor rezistente de BK.

Hepatotoxicitate

Creșterea transaminazelor (ALT, AST) impune verificarea dozei pentru fiecare antituberculos în raport cu greutatea pacientului, în special în cazul PZA, dar și în cazul HIN și RMP. Pentru HIN și RMP se poate determina concentrația serică, dar nu orice laborator poate efectua aceste dozări.

În caz de citoliză hepatică cu creșteri ale valorilor ALT la > 6 x N se impun următoarele măsuri:

- Întreruperea imediată a PZA și HIN, până când funcția hepatică și valorile ALT se normalizează.
- EMB poate fi asociat cu RMP până la normalizarea transaminazelor.
- HIN poate fi apoi reintrodusă, începând cu doze mici (3mg/kg), care vor fi crescute progresiv, fiind necesară monitorizarea ALT de 2 ori pe săptămână.

- Dacă se încearcă reintroducerea PZA, acest lucru trebuie făcut numai în spital, începând cu doze mici și sub monitorizarea zilnică a ALT/AST. Orice creștere nouă a ALT va impune oprirea definitivă a tratamentului cu PZA. Absența PZA în asocierile de anti-TB va impune prelungirea duratei totale a tratamentului anti-TB la 9 luni, cu mențiunea că acesta trebuie să conțină o triterapie inițială de 2 luni.

Rash-ul cutanat

Rash-ul cutanat poate fi produs în ordinea descrescătoare a frecvenței de: RMP, PZA, HIN. Uneori, rash-ul poate fi însoțit de febră. Frecvența rash-ului este mai mare la pacientul infectat cu HIV.

Hiperuricemie

Hiperuricemia este cvasiconstantă pe parcursul tratamentului cu PZA și în absența simptomelor nu necesită niciun tratament. Monitorizarea sistematică a acidului uric sub tratamentul cu PZA este inutilă.

Neuropatia periferică

O neuropatie periferică la HIN se traduce de regulă prin parestezii la nivelul membrelor inferioare. Parestezиile sunt distale, simetrice și predominant nocturne. Tratamentul cu HIN trebuie întrerupt în cazul apariției parestezиilor.

1.22.2. ANTITUBERCULOASE DE LINIA A DOUA

Antituberculoasele de linia a 2-a sunt de obicei rezervate tratamentului tuberculozei cu BK rezistent la HIN și RMP, pentru care este necesară asocierea a cel puțin 4 medicamente active, pentru o perioadă de peste 18 luni.

AMINOGLICOZIDE

Streptomicină și Amikacină

Streptomicina și amikacina au acțiune bactericidă pe BK extracelulari. Difuzia lor este bună în parenchimul pulmonar și renal, fiind însă mediocră în LCR. Ele se administrează pe cale IV sau IM.

FLUOROCHINOLONE

Fluorochinolonele (FQ) au o activitate antituberculoasă. Având în vedere datele *in vitro* și *in vivo,* dintre FQ este preferată moxifloxacina, iar ca alternativă levofloxacina.

RIFABUTINA

Rifabutina este activă numai pe un procent mic de tulpini de BK rezistente la RMP. Ea are avantajul că prezintă un risc mult mai mic de interacțiuni medicamentoase față de RMP.

ETIONAMIDĂ, CICLOSERINĂ, CAPREOMICINĂ, PAS

Aceste antituberculoase de rezervă sunt în general greu tolerate, ele fiind utilizate numai în tuberculozele multirezistente.

LINEZOLID

În tuberculoza multirezistentă, Linezolidul și-a dovedit eficiența în asociere cu o schemă terapeutică optimizată. Ținând cont de CMI-ul scăzut și de toxicitatea cumulativă din timpul tratamentelor prelungite, doza de linezolid în tuberculoză este redusă la jumătate (600mg/zi) față de doza uzuală (600 mg x 2/zi), cu posibilitatea unei diminuări suplimentare a dozei (până la 300mg/zi) în caz de intoleranță și în absența alternativelor terapeutice.

BÉDAQUINILINA

Bédaquinilina este o moleculă care inhibă în mod specific ATP-sintetaza *M.tuberculosis.* Ea a obținut autorizație de punere pe piață în 2015 pentru tratamentul tuberculozei multirezistente în asociere cu alte medicamente anti-TB active. În timpul tratamentului este necesară monitorizarea EKG, având în vedere riscul prelungirii intervalului QTc.

DELAMANID

Delamanidul este un inhibitor al sintezei peretelui mycobacteriilor, care a obținut în 2016 autorizație de punere pe piață pentru tratamentul tuberculozei multirezistente. Având în vedere riscul alungirii intervalului QTc, este necesară o monitorizare EKG în timpul tratamentului.

ALTE MOLECULE

În situații speciale și numai cu avizul comisiilor de experți în tratamentul tuberculozei multirezistente se poate apela și la alte molecule: clofazimina (anti-*Mycobacterium leprae*), imipenem + acid clavulanic, meropenem + acid clavulanic.

1.23. ANTIBIOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIE ȘI ÎN MEDICINA INTERVENȚIONALĂ

Definiție

Infecția la nivelul situsului operator reprezintă un risc inerent al tuturor intervențiilor chirurgicale și al procedurilor intervenționale invazive, indiferent de tehnica chirurgicală utilizată și independent de mediul în care se realizează intervenția. Aceste infecții pot fi cauzate fie de bacterii de origine endogenă (din flora cutanată, digestivă sau genitală), fie de bacterii exogene (din aer, de la personalul medical, sau de la diversele materiale utilizate). Obiectivul antibioprofilaxiei este combaterea proliferării bacteriilor care ar putea genera aceste infecții, cu diminuarea riscului de apariție a infecției la nivelul situsului operator.

Fiziopatologie

Actul chirurgical poate antrena bacteriile de la nivelul florei cutaneo-mucoase din zona incizată către țesuturile subiacente / adiacente. Dacă intervenția vizează un organ cavitar a cărui mucoasă are floră proprie, speciile bacteriene din flora organului respectiv pot produce ocazional infecții ale țesuturilor adiacente sau subiacente. În mod normal, aceste bacterii nu sunt foarte numeroase la nivelul plăgilor operatorii, însă în anumite condiții ce favorizează multiplicarea bacteriană (hematoame, ischemie, prezența unui material străin) ele pot prolifera și genera o infecție locoregională.
Dintre toate măsurile de prevenție a infecției la nivelul situsului operator, antibioprofilaxia este cea mai utilizată. Aceasta împiedică proliferarea bacteriană în contextul alterării mecanismelor de apărare imună de către intervenția în sine.
Nu toate intervențiile chirurgicale și procedurile intervenționale prezintă același risc infecțios. Acest risc depinde de:

- **Tipul intervenției**
  Intervențiile chirurgicale sunt clasificate după *Altemeier* în patru categorii (Tabelul 32). Intervențiile chirurgicale "nesterile" sau "contaminate" care anunță prezența unei infecții patente sau a unui risc infecțios înalt necesită o antibioterapie curativă. Numai intervențiile "curate" și cele "curat-contaminate" necesită antibioprofilaxie.
- **Durata intervenției (Tabelul 33).**
- **Starea fiziologică a pacienților sau capacitatea lor de a se apăra împotriva agentului infecțios.** Aceasta poate fi evaluată prin intermediul scorului ASA (*American Society of Anesthesiologists*) (Tabelul 34), scor care la rândul său este utilizat pentru definirea scorului NNISS (*National Nosocomial Infection Surveillance System*) ce permite stratificarea riscului (Tabelul 35).
- **Alți parametri independenți de pacient și de actul chirurgical** pot juca un rol important: calitatea materialelor utilizate, organizarea echipei chirurgicale. Acești parametri sunt evaluați atunci când o unitate sanitară este în curs de acreditare.

Antibioprofilaxia

Țintele bacteriene ipotetice pe care ar trebui să le acoperim cu spectrul antibacterian al antibioticelor utilizate în antibioprofilaxie variază în funcție de:

- Tipul de chirurgie
- Flora endogenă a pacientului
- Parametrii epidemiologici ai secției sau spitalului respectiv.

Antibioprofilaxia (ABP) nu trebuie să fie eficientă pe toate bacteriile florei comensale cutanate sau a florei comensale a mucoasei traversate în timpul actului chirurgical. Indicația de ABP este stabilită la consultația pre-intervențională și va fi notată în foaia de observație a pacientului.
Parametrii care au permis validarea schemelor de ABP țin de raportul beneficii / riscuri:

- Beneficii:
  - Eficacitatea ABP în raport cu placebo
  - Strategia "tratamentului curativ" în cazul apariției unei infecții.
- Riscuri:
  - Riscul apariției bacteriilor rezistente la nivelul florei comensale a pacienților
  - Riscul de toxicitate și/sau de reacții alergice la antibioticul administrat

ABP reduce riscul de infecție la nivelul situsului operator cu 50%. Utilizarea adecvată și optimă a ABP reduce riscurile de perturbare a ecosistemului bacterian. Acest lucru se datorează faptului că antibioticele utilizate în ABP (cefalosporinele de generația 1 și 2), deși sunt relativ vechi, îndeplinesc obiectivul de a nu perturba prea mult ecosistemul bacterian. Durata ABP a scăzut progresiv pe parcursul ultimilor 25 de ani, ajungând ca în majoritatea situațiilor să nu depășească 24 de ore.

Tabelul 32: Clasificarea Altemeier a intervențiilor chirurgicale (după Altemeier WA. Prophylactic antibiotic therapy. *Arch Surg* 1955;71:2-6)

Clasă	Tipul de chirurgie	Criterii
1	**Chirurgie „curată"**	Fără traumatisme, fără inflamație Fără deschiderea unui organ cavitar Fără greșeli de asepsie
2	**Chirurgie „curat-contaminată"**	Deschiderea unui organ cavitar cu contaminare minimă: orofaringe, tub digestiv superior, căi respiratorii, aparat uro-genital, căi biliare. Greșeli minore de asepsie
3	**Chirurgie contaminată**	Plăgi traumatice deschise pentru < 4h Contaminare importantă cu conținut digestiv, biliar sau cu urină nesterilă
4	**Chirurgie murdară**	Infecții bacteriene cu sau fără puroi Plăgi traumatice deschise pentru > 4h sau prezența de corp străin, țesuturi devitalizate Contaminare fecală

Tabelul 33: Durata actului chirurgical peste care riscul de infecție post-operatorie crește (după Culver DH. Surgical wound infection rates by wound class operative procedure, and patient risk index. National Nosocomial Infection Surveillance System. *AM J Med* 1991;91: 152S-157S)

Tipul intervenției	Timp (ore)	Tipul intervenției	Timp (ore)	Tipul intervenției	Timp (ore)
Apendicectomie	1	Bypass coronarian	5	Nefrectomie	3
Chirurgie biliară, hepatică sau pancreatică	4	Chirurgie cardiacă	5	Prostatectomie	4
Colecistectomie	3	Chirurgie vasculară	3	Alte chirurgii urologice	2
Colectomie	3	Alte chirurgii cardiovasculare	2	Craniotomie	4
Chirurgie gastrică	3	Chirurgie toracică	3	Derivații ventriculo-cave	2
Chirurgia intestinului subțire	3	Amputație	1	Alte neurochirugii	2
Laparotomie	2	Chirurgia coloanei vertebrale	3	Mastectomie	2
Hernie	2	Protezare articulară	3	Cezariană	1
Splenectomie	2	Fracturi deschise	2	Histerectomie abdominală	2
Alte chirurgii digestive	3	Alte chirurgii ortopedice	2	Histerectomie vaginală	2
Chirurgie endocrinologică	2	Laringe, faringe	4	Alte chirurgii obstetricale	1
Chirurgie oftalmologică	2	Ureche, nas	3		

Tabelul 34: Clasificarea ASA (după Keats AS. The ASA Classification of physical status a recapitulation. *Anesthesiology* 1978;4c:233-236)

ASA 1	Pacientul nu are nicio anomalie sistemică
ASA 2	Pacientul are o boală sistemică non-invalidantă
ASA 3	Pacientul are o boală care afectează funcțiile vitale
ASA 4	Pacientul are o boală sistemică severă cu risc vital permanent
ASA 5	Pacient muribund

Tabelul 35: Calcularea scorului NNISS (Scorul de risc NNISS este suma variabilelor înregistrate si poate avea valori între 0 și 3)		
	0	1
Clasă de contaminare (*Altemeier*)	Chirurgie curată sau „curat-contaminată"	Chirurgie contaminată sau murdară
Scorul ASA	Pacient sănătos sau cu maladie sistemică neinvalidantă	Pacient cu afecțiune sistemică severă sau invalidantă sau pacient muribund
Durata intervenției	Durată < percentila 75 pentru intervenția respectivă.	Durată > percentila 75 pentru intervenția respectivă.

Reguli de urmat în antibioprofilaxie

Antibioticul utilizat în ABP trebuie să îndeplinească următoarele criterii:

- Să fie eficient pe bacteriile la care expune intervenția chirurgicală respectivă, ceea ce înseamnă să fie eficient pe bacteriile cel mai frecvent implicate în infecția situsului operator respectiv.
- Să fie un antibiotic puțin utilizat în scop curativ.
- Să difuzeze într-o concentrație suficientă / eficientă la nivelul situsului operator.
- Să fie administrat cu 30 de minute înaintea debutului intervenției chirurgicale. Această fereastră de timp asigură timpul necesar difuzării antibioticului în țesuturi, fapt ce permite o eficiență maximă a antibioticului la nivelul situsului operator în momentul inciziei cutaneo-mucoase. Administrarea precoce preoperator a antibioticului se însoțește de o creștere a incidenței infecțiilor. Injectarea antibioticului trebuie efectuată la 5-10 minute distanță față de inducția anestezică, astfel încât în caz de reacție alergică imediată, acest interval de timp permite stabilirea cauzei reacției alergice.
- Să fie administrat în doză dublă față de doza uzuală curativă.
- Să fie menținută o concentrație tisulară eficientă pe toată durata intervenției chirurgicale, prin re-injectare în funcție de timpul de înjumătățire al antibioticului, dar niciodată pentru o durată mai mare de 48 de ore. Continuarea ABP după finalizarea intervenției este lipsită de interes, fiind contraindicată. Nu există nicio justificare pentru prelungirea administrării antibioticului dacă este asigurat un bun drenaj și nici pentru reinjectarea antibioticului în momentul ablației tubului de dren.
- Să fie ieftin și bine tolerat.

ABP nu trebuie să înlocuiască celelalte mijloace de combatere a infecției la nivelul situsului operator.

Diverse strategii

Societatea Franceză de Anestezie și Terapie intensivă publică periodic propuneri actualizate ale experților privind diferitele situații care justifică antibioticoprofilaxia:
http://www.sfar.org/article/669/antibioprophylaxie-en-chirurgie-et-medicine-interventionnelle-patients-adultes-cc-2010.

Acestea sunt prezentate sub forma unor tabele pentru fiecare specialitate chirurgicală, tabelele conținând: tipul intervenției chirurgicale, antibioticul propus, doza inițială, ritmul administrărilor și durata lor (tabelul 36, tabelul 37).

ABP este ineficientă atunci când e prescrisă în absența indicațiilor, dar și în cazul nerespectării recomandărilor în ceea ce privește alegerea moleculei, alegerea dozei, stabilirea momentului optim pentru administrarea primei doze, stabilirea momentului optim pentru readministrarea antibioticului și stabilirea duratei administrării. Multe studii demonstrează faptul că ABP are o eficacitate semnificativ mai mare dacă recomandările sunt validate la nivel local, luându-se în considerare datele epidemiologice locale de rezistență a bacteriilor la antibiotice. Redactarea acestor recomandări trebuie să fie deci una multidisciplinară și trebuie să fie validată de comisia locală pentru utilizarea judicioasă a antibioticelor. Aceste recomandări trebuie să fie disponibile, afișate și trebuie să fie reevaluate în mod regulat și actualizate. Unele spitale pun la dispoziție kituri ce pot fi utilizate în blocul operator pentru fiecare tip de operație. Trasabilitatea administrării ABP trebuie să facă parte din lista de verificare care însoțește fiecare intervenție din blocul operator. Sunt necesare audituri periodice ale bunelor practici pentru a fi evitate abaterile.

Situații particulare în antibioticoprofilaxie

- Caracterul ambulatoriu al unui act chirurgical nu trebuie să schimbe protocoalele utilizate în mod obișnuit.
- Utilizarea compreselor resorbabile impregnate cu antibiotic nu și-a dovedit eficacitatea, indiferent de tipul de chirurgie.
- La pacienții cu obezitate morbidă (IMC > 35 kg/m2), dozele de beta-lactamine trebuie dublate față de cele utilizate în antibioprofilaxie la pacienții fără obezitate, ceea ce înseamnă doze de 4 ori mai mari față de dozele uzuale curative. Această regulă trebuie respectată în special în timpul chirurgiei bariatrice.
- Pacienții care prezintă un risc suplimentar (cei internați în unitățile cu risc ridicat de infecții cu bacterii multirezistente și cei supuși unor reintervenții precoce pentru o cauză non-infecțioasă) necesită o ABP optimă, însă trebuie evitate pe cât posibil antibioticele cu spectru larg. Orice derogări de la protocoalele obișnuite trebuie să fie excepționale și bine argumentate.
- Pentru pacienții care au primit radioterapie, chimioterapie sau corticoterapie, pentru pacienții cu diabet dezechilibrat, pentru cei obezi sau cașectici, pentru vârstnici nu este justificată nicio abatere de la protocoalele obișnuite. În pofida unui risc mai mare de infecție la nivelul situsului operator, bacteriile țintă rămân aceleași.
- În cazul transplantului, există recomandări specifice.
- În cazul infecției pe material străin ce necesită abord chirurgical, nu se realizează ABP ci se instituie antibioterapie empirică ce va fi administrată imediat după ce vor fi prelevate probele de la nivelul situsului infecției pentru determinări bacteriologice.

Concluzii

ABP reprezintă un mijloc de combatere a infecțiilor postoperatorii. Trasabilitatea sa trebuie consemnată în foaia pacientului. Nu trebuie neglijate regulile de igienă și de asepsie perioperatorie, acestea rămânând "pietrele de temelie" în lupta împotriva infecțiilor la nivelul situsului operator.
În absența recomandărilor specifice unei anumite situații, medicii pot alege să prescrie ABP făcând analogie cu situațiile sau tehnicile similare.

TABELUL 36. RECOMANDĂRILE SOCIETĂȚII FRANCEZE DE ATI PENTRU ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIE, 2017 (Microsoft Word - Antibioprophylaxie version 2017 CRC CA MODIF.doc (sfar.org))

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN NEUROCHIRURGIE			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială [1]**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Derivație internă LCR	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
Derivație externă LCR	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Craniotomie	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
Intervenții pe cale transfenoidală și translabirintică	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
Intervenții la nivelul măduvei spinării, cu implantare de material protetic	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
Traumatisme deschise cranio-cerebrale	Penicilină A + IBL [3]	2g IV lent	Se vor administra 2g la fiecare 8h, pentru maxim 48h.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	30mg/kg/zi, pentru maxim 48h.
Fractură de bază de craniu cu rinoree	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA OFTALMOLOGICĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Intervenție pe glob ocular deschis, alta decât cea pentru cataractă cu factori de risc [4]	Levofloxacină PO	PO, 500mg	1cp cu 12 h înaintea intervenției + 1 cp cu 2–4 h înaintea intervenției
Cataractă [5]	Injecție cu Cefuroxim în camera anterioară [5]	1mg în 0,1 ml	La finalul intervenției
Traumatism deschis al globului ocular	Levofloxacină	500 mg	500 mg IV în prima zi + 500 mg PO în ziua următoare.
Plăgi cu afectarea canalelor lacrimale	Penicilină A + IBL [3]	2g	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o doză de 1g.

Puncția camerei anterioare	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Puncția lichidului din spațiul de clivaj subretinian	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Intervenții pe glob ocular închis	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Injecții intravitreene	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA CARDIACĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Chirurgie cardiacă	Cefazolină	2g, IV lent + 1g la debutul intervenției	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5 g, IV lent + 0,75g IV la debutul intervenției	Readministrarea a câte 0,75 g IV la fiecare 2 h în timpul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30 mg/kg/60min	Doză unică
Implantarea unui stimulator cardiac	Vezi mai sus - chirurgie cardiacă		Doză unică
Manevră endocavitară	Vezi mai sus - chirurgie cardiacă		Doză unică
Drenaj pericardic	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Angioplastie coronariană +/- stent	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ECMO	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA VASCULARĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Chirurgia aortei, arterelor membrelor inferioare, a trunchiurilor supraaortice Endoproteză arterială. Chirurgie carotidiană cu plasture	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5 g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30 mg/kg/60min	Doză unică
Angioplastie cu sau fără stent	Vezi mai sus - chirurgia aortei		Doză unică
Chirurgie carotidiană fără plasture	Nu necesită antibioticoprofilaxie		

Amputație de membru	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	IV, 1g la 6h timp de 48h.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină + Gentamicină	900 mg, IV lent + IV, 5mg/kg/zi	IV, 600 mg la 6h, timp de 48h. Se mai administrează 5mg/kg la 24h după debutul intervenției.
Chirurgie venoasă	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA ORTOPEDICĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Proteză articulară indiferent de articulație (membru superior, membru inferior)	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai adminsitrează o doză de 1g, doar pe parcursul intervenției (maxim 24 h).
	Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai adminsitrează o doză de 0,75g, doar pe parcursul intervenției (maxim 24h).
	Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai adminsitrează o doză de 0,75g, doar pe parcursul intervenției (maxim 24h).
	În caz de alergie la BL: Clindamicină sau Vancomicină [2]	900mg, IV lent IV, 30 g/kg/60min	Doar pe parcursul intervenției (maxim 24h).
Implantarea oricărui tip de material protetic (resorbabil sau neresorbabil, ciment, grefă osoasă), indiferent de tehnica chirurgicală (percutanată, videoscopie). Artrotomie	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină sau Vancomicină [2]	900 mg, IV lent IV, 30mg/kg/60min	Doză unică Doză unică
Artroscopie simplă fără implant (cu sau fără meniscectomie) Chirurgie extraarticulară de părți moi, fără implant	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Chirurgia măduvei spinării, cu implant de material protetic	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN TRAUMATOLOGIE			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Fractură închisă ce necesită osteosinteză extrafocală izolată	Nu necesită antibioticoprofilaxie		

Fractură închisă ce necesită osteosinteză intrafocală, indiferent de materialul utilizat Fractură deschisă stadiul I *Cauchoix* indiferent de materialul utilizat Plagă a țesuturilor moi necontaminată, cu sau fără afectarea țesuturilor nobile (artere, nervi, tendoane) Plagă articulară	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă intervenția durează > 4 h, se mai administrează o doză de 1g (maxim 24h).
	Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă intervenția durează > 2h, se mai administrează o doză de 0,75 g (maxim 24h).
	Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă intervenia durează > 2h, se mai administrează o doză de 0,75 g (maxim 24h).
	În caz de alergie la BL: Clindamicină + Gentamicină	900mg, IV lent + IV, 5mg/kg/zi	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o doză de 600 mg.
Fractură deschisă stadiul II și III Cauchoix, indiferent de materialul utilizat. Plagă de țesuturi moi extinsă, contuză și contaminată, cu sau fără afectarea structurilor nobile	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o doză de 1g (maxim 48h).
	În caz de alergie la BL: Clindamicină + Gentamicină	900mg IV lent + IV, 5mg/kg/zi	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o doză de 600 mg (maxim 48h). Maxim 48h.
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA TORACICĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Exereză pulmonară (inclusiv intervenții video-asistate)	Penicilină A + IBL [3] sau	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1 g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.

	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	900 mg IV lent +	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Chirurgia mediastinului Chirurgia pneumotoraxului Decorticare la pacient neinfectat Rezecție parietală izolată	Cefamandol sau	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	900 mg IV lent +	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Mediastinoscopie, videotoracoscopie	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Traheostomie	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Drenaj toracic	Nu necesită antibioticoprofilaxie		

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA ORL

Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Intervenții chirurgicale rinologice, cu implant de grefon sau reintervenție chirurgicală	Cefazolină	2g, IV lent	Doză unică
	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Doză unică
Chirurgie cervico-facială cu deschidere bucofaringiană. Intervenții la nivelul glandelor salivare cu acces la cavitatea bucofaringiană.	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Se reinjectează 1g la fiecare 2h perioperator + 1g la fiecare 6h pe parcursul primelor 24 h postoperator.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	900mg IV lent +	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o doză de 600mg la 4 ore de la debutul intervenției, și apoi se administrează 600mg la fiecare 6h pe parcursul primelor 24h postoperator.
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Chirurgia scăriței, a urechii medii	Nu necesită antibioticoprofilaxie		

Chirurgia alveolară	Prevenția endocarditei *		
Chirurgia glandelor salivare, fără acces la cavitatea bucofaringiană	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Cervicotomie	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Disecție ganglionară	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Chirurgie velopalatină	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Amigdalectomie	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Chirurgie rinosinusală cu meșaj	Vezi chirurgie cervico-facială	Vezi chirurgie cervico-facială	Vezi chirurgie cervico-facială

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN STOMATOLOGIE ȘI CHIRURGIA MAXILOFACIALĂ

Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Chirurgie cervico-facială cu deschidere bucofaringiană. Intervenții la nivelul glandelor salivare cu acces la cavitatea bucofaringiană.	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Se reinjectează 1g la fiecare 2h perioperator + 1g la fiecare 6h pe parcursul primelor 24 h postoperator.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	900mg IV lent +	Dacă durata intervenției >4h se mai administrează o doză de 600mg la 4 ore de la debutul intervenției, și apoi se administrează 600mg la fiecare 6h pe parcursul primelor 24h postoperator.
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Chirurgie alveolară	Prevenția endocarditei *		
Chirurgia glandelor salivare fără acces la cavitatea bucofaringiană	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Cervicotomie	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Disecție ganglionară	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Chirurgie velopalatină	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Extracție dentară în mediu non septic	Prevenția endocarditei *		

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA DIGESTIVĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Chirurgie esofagiană (fără plastie colică) Chirurgie gastro-duodenală (inclusiv gastrostomie endoscopică și duodenopancreatectomie) Chirurgie pancreatică Chirurgie hepatică	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Clindamicină	IV,5mg/kg/zi + 900mg, IV lent	Doză unică Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
Chirurgia căilor biliare (pacienții purtători de proteză de căi biliare sunt excluși de la aceste recomandări)	Cefazolină	2g IV lent	Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 1 g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă durata > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Clindamicină	IV, 5mg/kg/zi + 900mg, IV lent	Doză unică Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
Chirurgia colecistului pe cale laparoscopică, fără factori de risc [6]	NU necesită antibioticoprofilaxie		
Chirurgia intestinului subțire (inclusiv anastomoze bilio-digestive)	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenței >2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
Chirurgie colorectală și apendiculară [7] (inclusiv plastie colică) În chirurgia colorectală se recomandă administrarea a 3 doze de antibiotic în ziua precedentă intervenției sub formă de neomicină PO sau eritromicină PO.	În caz de alergie la BL: Imidazol + Gentamicină	1g , IV (PEV) ++ IV, 5mg/kg/zi	Doză unică Doză unică

Chirurgie proctologică	Imidazol	1g, IV (PEV)	Doză unică
Hernie fără implant de plasă polipropilenică, indiferent de calea de abord	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Hernie cu implant de plasă de polipropilenă	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Clindamicină	IV,5mg/kg/zi + 900 mg, IV lent	Doză unică Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
Corectarea unei eventrații	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Clindamicină	IV, 5mg/kg/zi + 900 mg, IV lent	Doză unică Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
Plăgi abdominale	Vezi chirurgie colorectală		
Prolaps (indiferent de tipul de abord, cu sau fără implantare de material protetic)	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Metronidazol	IV, 5mg/kg/zi + 1g, IV (PEV)	Doză unică Doză unică
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA UROLOGICĂ (URINĂ STERILĂ)			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Chirurgia prostatei			
Rezecția endoscopică a prostatei, incizie cervico-prostatică, adenomectomie	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.

	În caz de alergie la BL: : Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Prostatectomie totală	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Biopsierea prostatei	Ofloxacină, PO	PO, 400 mg, administrată cu 1h înaintea biopsierii	Doză unică
	Alergie la FQ: Ceftriaxonă	IV, 1g	Doză unică
Chirurgia rinichiului, suprarenalei și a căilor urinare			
Tratamentul endoscopic al litiazei renale și ureterale; ureteroscopie, nefrolitotomie percutanată, nefrostomie, montarea de sonde JJ sau ureterale	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Nefrectomie și altă chirurgie de tract urinar superior	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Suprarenalectomie	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Litotriție extracorporeală	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Chirurgia vezicii urinare			
Rezecție vezicală transuretrală	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Cistectomie (Bricker, reconstrucție vezicală)	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Metronidazol	IV, 5mg/kg + 1g, IV (PEV)	Doză unică Doză unică
Chirurgia uretrei			
Uretroplastie, uretrotomie	Cefazolină	2g, IV lent	Doză unică
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5g, IV lent	Doză unică
	În caz de alergie la BL: Gentamicină	IV, 5mg/kg	Doză unică

Sfincter artificial	Cefoxitină sau Amoxicilină + acid clavulanic	2g, IV lent	Doză unică
	În caz de alergie la BL: Gentamicină +	IV,5mg/kg/zi +	Doză unică
	Metronidazol	1g, IV (PEV)	Doză unică
Susținere uretrală (TOT, TVT) [8]	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Doză unică
	În caz de alergie la BL: Gentamicină +	IV, 5mg/kg +	Doză unică
	Metronidazol	1g, IV (PEV)	Doză unică
Chirurgia aparatului genital masculin			
Chirurgie scrotală sau peniană (fără proteză)	Nu necesită antibioticoprofilaxie.		
Proteză peniană sau testiculară	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60 min	Doză unică
Chirurgia aparatului genital feminin			
Corecția prolapsului (indiferent de calea de abord)	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h se mai administrează o singură doză de 1 g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Metronidazol +	IV, 1g +	Doză unică
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Explorări diagnostice, fibroscopie vezicală, bilanț urodinamic, ureteroscopie diagnostică	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Histerectomie (înaltă sau joasă) Chirurgie laparoscopică	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției >2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină + Gentamicină	900mg, IV lent + IV, 5mg/kg/zi	Doză unică Doză unică

Laparoscopie diagnostică sau exploratorie fără incizie vaginală sau digestivă	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Histeroscopie Histerosalpingografie	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Biopsie endometrială	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Fertilizare in vitro	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Introducerea unui dispozitiv intrauterin	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Întrerupere voluntară de sarcină	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Cezariană	Cefazolină	IV, 2g	Doză unică Adăugarea Azitromicinei IV la antibioticoprofilaxia clasică reduce considerabil incidența infecțiilor postoperatorii. Forma de Azitromicină IV nu este disponibilă decât în puține țări.
	Cefamandol	IV, 1,5g	
	Cefuroxim	IV, 1,5g	
	În caz de alergie la BL: Clindamicină	900mg, IV lent	
Mastectomie Reconstrucție și/sau plastie mamară	Cefazolină	IV, 2g	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol	IV, 1,5g	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75 g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim	IV, 1,5g	Dacă durata interveției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină + Gentamicină	900 mg, IV lent + IV, 5mg/kg/zi	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției. Doză unică
Tumorectomie mamară simplă	Nu necesită antibioticoprofilaxie		
Prolaps genital, indiferent de calea de abord, în particular în caz de implant de material protetic: promontofixare, introducere de implant sau bandeletă.	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Gentamicină + Metronidazol	IV, 5mg/kg/zi + 1g, IV (PEV)	Doză unică Doză unică
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN RADIOLOGIE ȘI MEDICINĂ INTERVENȚIONALĂ			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Embolizare fibrom uterin	Nu necesită antibioticoterapie		
Șunt portosistemic transjugular intrahepatic	Nu necesită antibioticoterapie		

Drenaj biliar pentru obstrucția neoplazică, benignă sau litiazică	Este indicată antibioticoterapie curativă		
Nefrostomie simplă	Nu necesită antibioticoterapie		
Gastrostomie endoscopică, scleroză de varice esofagiene	Penicilină A + IBL [3]	2g, IV lent	Doză unică
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	900mg IV lent +	Doză unică
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi	Doză unică
Puncție ghidată eco-endoscopic (fără puncție transcolorectală)	Nu necesită antibioticoterapie		
Dilatare endoscopică, proteză digestivă, fotocoagulare Laser sau coagulare plasma Argon	Nu necesită antibioticoterapie		
Chemoembolizare	Nu necesită antibioticoterapie		
Radiofrecvență	Nu necesită antibioticoterapie		
Montarea de cateter sau cameră implantabilă	Nu necesită antibioticoterapie		
Angiografie, angioplastie	Nu necesită antibioticoterapie		
Endoproteză, stent (nu intracoronarian)	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefamandol sau Cefuroxim	1,5g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 0,75g la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min	Doză unică
ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA BARIATRICĂ LA PACIENTUL OBEZ IMC > 35KG/M^2			
Tipul intervenției	**Antibiotic**	**Doză inițială**	**Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei**
Implantare de inel gastric	Cefazolină	4g (PEV de 30 min)	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 2g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	3g (PEV de 30 min)	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1,5g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Vancomicină [2]	IV, 30mg/kg/60min Doza se calculează la greutatea reală.	Doză unică
Realizarea de *by-pass* gastric sau a unei gastrectomii "cu mânecă"	Cefoxitină	4g (PEV de 30 min)	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 2g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	1200 mg, IV lent +	Doză unică
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi [9]	Doză unică

Chirurgie de reducere a *"sorțului"* abdominal, abdominoplastie (dermolipectomie)	Cefazolină	4g (PEV de 30 min) [9]	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 2g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	Cefuroxim sau Cefamandol	3g (PEV de 30 min) [9]	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1,5g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină +	1200 mg IV lent	Doză unică
	Gentamicină	IV, 5mg/kg/zi Doza trebuie calculată la greutatea reală	Doză unică

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ÎN CHIRURGIA PLASTICĂ ȘI RECONSTRUCTIVĂ

Tipul intervenției	Antibiotic	Doză inițială	Readministrare și durata antibioticoprofilaxiei
Chirurgia plastică și reconstructivă clasa 1 Altemeier	Nu necesită antibioticoterapie în lipsa implantului		
	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 4 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină	IV, 900 mg	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.
Chirurgie plastică și reconstructivă: clasa 2 Altemeier	Cefazolină	2g, IV lent	Dacă durata intervenției > 2h, se mai administrează o singură doză de 1g, la 2 ore de la debutul intervenției.
	În caz de alergie la BL: Clindamicină	900 mg, IV lent	Dacă durata intervenției > 4h, se mai administrează o singură doză de 600mg, la 4 ore de la debutul intervenției.

Legendă tabel:

[1]Doza inițială de antibiotic se administrează întotdeauna cu 30 de minute înaintea intervenției.

[2]Indicații vancomicină:

- Alergie la beta-lactamine,
- Colonizare (suspicionată sau confirmată) cu stafilococ Meti-R, reintervenție la bolnavul spitalizat într-o unitate sanitară în care circulă stafilococul Meti-R, antibioterapie anterioară.

Administrarea durează 60 de minute și trebuie să se termine cel târziu la debutul intervenției, ideal cu 30 de minute înainte de aceasta.

[3]Aminopenicilină + inhibitor de beta-lactamază

[4]Factori de risc în chirurgia deschisă a globului ocular : diabet zaharat, implantarea unui dispozitiv intraocular altul decât cele recomandate pentru cataractă, antecedente de endoftalmie, pacient cu monoftalmie.

[5]În cazul intervenției chirurgicale pentru cataractă cu sau fără factori de risc asociați, există autorizație din partea AMM încă din 2014 pentru injectarea unei singure doze de cefuroxim (1mg) la nivelul camerei anterioare.

[6]Colecistectomie laparoscopică fără factori de risc: absența colecistitei recente, lipsa conversiei la laparotomia clasică (dacă se face conversie, este necesară antibioticoprofilaxie), lipsa sarcinii, lipsa imunodepresiei, lipsa explorării perioperatorii a căilor biliare. Dacă există factori de risc, vezi rubrica „Chirurgia căilor biliare".

[7]Apendice normal sau ușor modificat macroscopic.

[8]TVT = transvaginal tapes TOT = transobturator tapes [9]Doză calculată la greutatea reală dar redusă la jumătate dacă IMC scade sub 35kg/m2

ANTIBIOTICOPROFILAXIA ENDOCARDITEI INFECȚIOASE

Singurele intervenții cu risc de bacteriemie, ce pot genera complicații precum endocardita sunt cele din sfera dentară, care implică manipulare gingivală sau a regiunii periapicale dentare, cu perforarea mucoasei orale. Pentru toate celelalte intervenții (la nivelul tractului respirator, gastro-intestinal, genito-urinar, chirurgie dermatologică sau musculo-scheletică) profilaxia endocarditei nu mai este actualmente recomandată.
Bacteriile țintite de antibioticoprofilaxie sunt streptococi orali.
Prezența de valve sau material protetic, determină orientarea antibioticoprofilaxiei spre stafilococ. Acest lucru a fost detaliat mai sus la subcapitolul „chirurgie cardiacă".
Cardiopatiile cu risc crescut de endocardită pentru care profilaxia endocarditei este recomandată sunt:

- Valvă protetică sau material protetic utilizat pentru reparare valvulară
- Antecedente de endocardită infecțioasă
- Cardiopatie congenitală:
  - Cianogenă neoperată, sau cu un defect rezidual, sau realizarea unei derivații chirurgicale.
  - Cardiopatie congenitală cu reparare protetică, efectuată chirurgical sau percutanat cu mai puțin de 6 luni în urmă
  - Cu un defect rezidual la locul implantului materialului protetic

Recomandări de antibioticoprofilaxie la pacienții cu risc înalt, în funcție de tipul procedurii:

- Bronhoscopie, laringoscopie, intubație nazo- sau orotraheală: nu necesită antibioticoprofilaxie.
- Endoscopie, colonoscopie, cistoscopie, ecografie transesofagiană: nu necesită antibioticoprofilaxie.
- Piele și țesuturi moi: nu necesită antibioticoprofilaxie.
- Chirurgie dentară: numai dacă intervenția implică manipulare gingivală sau a regiunii periapicale dentare, cu perforarea mucoasei orale

***Tabelul 37. Antibioticoprofilaxia endocarditei infecțioase**

Antibioticoprofilaxie (30-60 min înaintea procedurii)			
Situație	**Antibiotic**	**Adulți**	**Copii**
Fără alergie la beta-lactamine	Amoxicilină sau Ampicilină	2g, PO sau IV	50mg/kg, PO sau IV
Cu alergie la beta-lactamine	Clindamicină	600mg, PO sau IV	20mg/kg, PO sau IV

Listă abrevieri:
BL – betalactamine
ECMO – oxigenare prin membrană extracorporală
FQ – Fluoroquinolone
IBL – inhibitor de beta-lactamază
IV - intravenos
LCR – lichid cefalorahidian
PEV – perfuzie endovenoasă
PO – per os

1.24. ANTIBIOTICOTERAPIA ÎN SARCINĂ ŞI ÎN TIMPUL ALĂPTĂRII

Medicamentele traversează în proporţii diferite bariera placentară. Astfel, utilizarea oricărui medicament pe parcursul sarcinii poate expune fătul unui risc de efecte nefavorabile [1]. Deoarece în absenţa unui tratament adecvat, infecţiile apărute în timpul sarcinii pot avea repercursiuni serioase asupra fătului (greutate mică la naştere, naşterea prematură, avort spontan), se estimează că în medie 25% dintre femeile însărcinate vor primi antibiotice pe parcursul sarcinii [1,2]. Antibioticele (AB) reprezintă 80% din totalul medicamentelor prescrise în sarcină. Principalele infecţii survenite în sarcină care impun o antibioticoterapie sunt: infecţiile de tract urinar, infecţiile cu transmitere sexuală şi infecţiile respiratorii.

Clasificarea riscurilor administrării unor AB în sarcină

Numărul AB care se pot utiliza în cursul sarcinii este mic în comparaţie cu multitudinea de AB existente actualmente.

AB traversează placenta şi pot avea efecte toxice asupra embrionului sau fătului, astfel încât AB pot fi împărţite în 3 mari categorii [7,8]:

- AB lipsite de risc asupra fătului sau gravidei.
- AB cu risc pentru făt: unele AB au efect teratogen atunci când sunt administrate în primele 12 săptămâni de gestaţie, iar alte AB au efecte toxice atunci când sunt utilizate în ultimul trimestru de sarcină.
- AB cu risc pentru gravidă (ex. afectare hepatică severă după tetraciclină).

Se apreciază că 17 – 40% dintre gravide primesc AB fie în scop curativ (tratarea unor infecţii materne), fie pentru prevenirea infectării fătului [7].

Prescrierea unor clase de AB în timpul sarcinii expune fătul unor riscuri, acestea variind în funcţie de vârsta gestaţională la momentul administrării tratamentului.

Există 3 categorii de riscuri pentru produsul de concepţie:

- **Riscul malformativ sau teratogen**, care este prezent în:
  - *Perioada de pre-implantare / pre-diferenţiere* (primele 12 zile după concepţie), în care există o masă de celule pluripotente, ce se poate reface după o injurie. În această perioadă funcţionează legea "*totul sau nimic*" [7,8], astfel încât există numai 2 posibilităţi:
    - AB va provoca moartea şi eliminarea embrionului sau
    - AB nu va afecta embrionul, acesta din urmă supravieţuind neafectat.
  - *Perioada de organogeneză* este perioada cuprinsă între zilele 13-60 după momentul concepţiei (săptămânile 3-8 de gestaţie = primele 2 luni de sarcină), în care produsul de concepţie are susceptibilitate maximă la factorii teratogeni. Administrarea unor clase de medicamente în această perioadă poate determina malformaţii sau defecte metabolice şi funcţionale grave. Teratogenitatea AB este influenţată de mai mulţi factori:
    - Tropismul tisular al AB
    - Doza de AB
    - Momentul expunerii: malformaţiile cardiace apar atunci când agentul teratogen acţionează înainte de ziua 45 de gestaţie, malformaţiile membrelor înainte de săptămâna 10-11 de gestaţie, iar malformaţiile aparatului urogenital înainte de săptămâna 15 de gestaţie.
- **Riscul fetotoxic** de afectare a dezvoltării şi maturării organelor fetale începe după ziua 60 de la momentul concepţiei, altfel spus începând cu săptămâna 9 de sarcină (după încheierea organogenezei) şi se întinde pe parcursul trimestrelor 2 şi 3 de sarcină. În această perioadă administrarea unor AB poate avea consecinţe nefavorabile asupra dezvoltării morfologice şi funcţionale a unor organe, aparate şi sisteme ale fătului:
  - Întârzierea creşterii şi dezvoltării fătului
  - Anomalii de dezvoltare a organelor (SNC)
  - Afectare neurosenzorială
  - Decesul fătului etc [3,7,8]

  AB care pot avea efect fetotoxic şi care trebuie evitate în sarcină sunt: sulfamidele (icter nuclear), rifampicina (hipovitaminoza K cu risc hemoragic), cloramfenicol (sindrom cenuşiu), aminoglicozide (surditate), fluoroquinolone (întârzierea calcificării osoase şi a creşterii, hipertensiune intracraniană, icter).
- **Riscul neonatal** – atunci când administrarea unor AB se face în prepartum, intrapartum sau imediat postpartum şi poate afecta nou-născutul:
  - Accentuarea icterului fiziologic (sulfamide, CTX)

- Sindromul cenușiu (cloramfenicol)
- Hipovitaminoza K (rifampicină) cu sindrom hemoragipar etc

- **Risc la distanță** – aici se încadrează efectele pe termen lung, pentru care perioada de risc în care poate acționa AB este pe întreg parcursul sarcinii [2]:
  - Efectul mutagen (cancerigen)
  - Modificarea microbiotei intestinale. AB administrate peripartum pot perturba microbiota intestinală a nou-născutului, fapt care poate conduce la scăderea eficienței răspunsului imun sau la modificări ale nivelului de adipokine [1]
  - Astmul bronșic
  - Dermatita atopică

Se estimează că numai pentru 10% dintre medicamentele introduse pe piață începând cu anul 1980 există suficiente date din studii randomizate, placebo-controlate, care să stabilească cu certitudine nivelul de siguranță și eficacitate în cazul utilizării lor în timpul sarcinii [2].
Pentru a stabili potențialul teratogen al unui medicament, FDA (*Food and Drug Administration* din USA) a stabilit în anul 1979 un sistem de stratificare a riscului medicamentelor în timpul sarcinii și al alăptării (Tabelul 38, Tabelul 39) [2].
Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) reglementează etichetarea privind siguranța medicamentelor în sarcină și alăptare prin *Directiva 2001/83/EC, Titlul III, cap 1, art. 11,* care impune menționarea în cadrul *Rezumatului Caracteristicilor Produsului* (RCP) a capitolelor *"Sarcină"* și *"Alăptare"*. În 2015 a fost adăugat un nou capitol în RCP – *"Potențialul de reproducere la femei și bărbați"*, care cuprinde informații cu privire la efectele medicamentelor asupra reproducerii, precum și dacă se impune utilizarea măsurilor contraceptive sau efectuarea testelor de sarcină pe parcursul sau înainte de începerea tratamentului [3].
Trebuie menționat că nu există AB cu efect teratogen cert dovedit la om. Pentru câteva AB au fost observate efecte teratogene la animale, care însă nu au fost confirmate ulterior la om: tetracicline, aminoglicozide, cloramfenicol, fluoroquinolone (la șobolan și câine), macrolide (la rozătoare).
Autoritățile internaționale și naționale de farmacovigilență recomandă ca pentru fiecare medicament să se deschidă un Registru internațional / național al gravidelor, în care să se reporteze și să se consemneze toate efectele negative observate la gravidele tratate cu respectivul medicament. După adunarea unui număr foarte mare de gravide la care nu s-au înregistrat efecte negative asupra fătului sau sarcinii cu un anume medicament, producătorii pot lua unele decizii referitoare la ridicarea unor precauții de utilizare în sarcină.

Modificarea farmacocineticii antibioticelor în sarcină

Modificările fiziologice produse de sarcină în organismul mamei pot influența farmacocinetica și farmacodinamia AB. Toate etapele farmacocineticii AB pot fi teoretic influențate de modificările fiziologice apărute în cursul sarcinii, care sunt mai accentuate în trimestrul 3 de sarcină. Acestea pot fi rezumate astfel:

- Creșterea volumului de distribuție (vascular, interstițial, compartiment fetal), a cărui cauză principală este creșterea volumului plasmatic în sarcină. Se apreciază că în trimestrul 3 de sarcină volumul plasmatic crește cu 40-50%, fapt ce se traduce prin hipervolemie, hemodiluție și scăderea concentrației serice a AB [1,2,7]. Concomitent apare și un nou sector de distribuție pentru AB, reprezentat de făt și lichidul amniotic.
- Creșterea debitului cardiac care va antrena creșterea fluxului plasmatic renal, creșterea ratei de filtrare glomerulară și accelerarea excreției renale a AB.
- Pentru majoritatea AB, în sarcină are loc o scădere a concentrațiilor serice de AB prin creșterea excreției renale, din cauza măririi debitului cardiac, a creșterii fluxului plasmatic renal și a filtrării glomerulare. Se estimează că în sarcină fluxul sanguin renal crește cu 50%, probabil datorită vasodilatației arteriolelor aferente și eferente, ca urmare a creșterii nivelului de progesteron [1,2,7].
- Impregnarea progesteronică din sarcină conduce la: creșterea metabolizării hepatice, scăderea motilității intestinale și întârzierea evacuării gastrice. Astfel are loc o perturbare a absorbției digestive a AB, care va contribui și ea la scăderea concentrației serice a AB la femeia gravidă [1,2,7].
- Scăderea concentrației proteinelor plasmatice cu 1g/100 ml, scăderea nivelului de albumină și modificările pH-ului plasmatic pot conduce la scăderea legării AB de proteinele plasmatice și la creșterea fracțiunii libere active a AB precum și la creșterea concentrației serice a AB activ, fapt întâlnit mai ales la AB cu afinitate înaltă pentru albuminele plasmatice (sulfamide, CTX, oxacilină). Trebuie subliniat că pentru puține AB și în puține cazuri apare în sarcină o creștere a concentrației serice de AB [7,8].
- Pasajul transplacentar al AB, care variază în funcție de vârsta sarcinii va deturna o parte a AB din circulația maternă către circulația fetală. Transferul transplacentar al AB se face fără consum energetic.

Placenta se comportă ca o membrană semi-permeabilă care lasă să treacă moleculele cu greutate moleculară mică. În acest proces de difuziune intervin mai mulţi factori: suprafaţa şi grosimea placentei, concentraţiile AB de o parte şi de alta a placentei, proprietăţile fizico-chimice ale AB etc [1,2,7].

- AB care se leagă în procent mare de proteinele serice vor avea concentraţii reduse în circulaţia fetală [7].

Aceste noţiuni teoretice conduc la concluzia că în sarcină concentraţiile serice ale AB sunt mai mici decât în absenţa sarcinii, impunându-se (cel puţin teoretic) o creştere a dozelor de AB. S-a demonstrat că în sarcină are loc o scădere cu 10% până la 50% a concentraţiilor serice ale ampicilinei [7].
În practica curentă, medicii recomandă adesea doze mai mici de AB temându-se de efectele acestora asupra mamei sau fătului. Se recomandă ca în sarcină, AB fără risc toxic (ampicilina, cefalosporinele) să fie administrate în doze mai mari decât cele uzuale, în timp ce AB cu risc toxic (aminoglicozidele) să fie folosite în dozele standard [7].

Transferul transplacentar al antibioticelor

Transferul transplacentar al AB este greu de studiat din cauza dificultăţilor în măsurarea concentraţiilor de AB în sângele şi ţesuturile fetale.
S-a demonstrat că nivelul AB în ţesuturile fetale creşte după administrări repetate la mamă şi că transferul transplacentar variază în funcţie de vârsta sarcinii.
Pentru majoritatea AB concentraţia sanghină maternă maximă se realizează la 15 minute după administrarea IV, iar concentraţia fetală maximă este atinsă după 30-60 minute.
Raportul concentraţiei maxime fetale/materne variază în funcţie de AB între 0,3-0,9. Pentru eritromicină şi dicloxacilină acest raport este de 0,1 din cauza trasferului transplacentar redus [7].
Concentraţia de AB în lichidul amniotic este dependentă de excreţia AB prin urina fătului viu. Acest fapt explică dificultăţile întâlnite în tratarea corioamniotitelor după moartea fătului *in utero*. Concentraţia AB în lichidul amniotic este nedetectabilă în primele ore după administrare, după care creşte progresiv [7].

Excreţia antibioticelor prin laptele matern

Antibioticele ajung în concentraţii diferite în laptele matern. Eliminarea AB prin laptele matern variază în funcţie de: gradul de ionizare, greutatea moleculară, liposolubilitatea sau hidrosolubilitatea moleculei de AB, gradientul de concentraţie, legarea AB de proteinele plasmatice şi de diferenţele de pH între laptele matern şi ser. De obicei, pH-ul laptelui matern variază între 6,4-7,6, fiind de obicei mai mic decât cel seric. Din acest motiv, AB cu valenţe bazice reduse tind să realizeze concentraţii mai mari în laptele matern. Pe lângă concentraţia AB în laptele matern trebuie să se mai ia în calcul şi volumul de lapte ingerat de către nou-născut / sugar.
AB pot fi clasificate după concentraţiile realizate în laptele matern astfel [7]:

- AB care realizează în laptele matern concentraţii cuprinse între 50-100% din cele serice: eritromicină, lincomicină, tetraciclină, sulfonamide, cloramfenicol şi izoniazidă etc.
- AB care realizează în laptele matern concentraţii cuprinse între 2-20% din cele serice: penicilina G şi oxacilina etc.
- În clasa aminoglicozidelor, există studii numai pentru streptomicină, care arată că aceasta se excretă în cantitate redusă prin laptele matern.

În condiţii obişnuite, concentraţiile de AB din laptele matern sunt relativ mici, însă chiar şi acestea pot determina efecte adverse la sugar. În cadrul experimentelor pe animalele de laborator, au fost observate la şoriceii expuşi la concentraţii subterapeutice de AB modificări ale microbiotei intestinale şi ale distribuţiei ţesutului adipos.
S-a observat că:

- Acidul nalidixic şi sulfonamidele prezente în laptele matern determină hemoliză şi deficit de G6PD la sugari.
- Sulfonamidele pot fi periculoase în special pentru nou-născuţii prematur deoarece ingestia chiar şi a unor doze mici poate conduce la creşterea nivelului de bilirubină indirectă prin deplasarea acesteia de pe situsul de legare la albumină. Acest fenomen poate determina icter nuclear la nou-născut.
- Tetraciclina, deşi este excretată şi ea în laptele matern, este improbabil să producă modificări la nivelul dentiţiei şi aparatului osos al sugarului deoarece calciul din lapte formează chelaţi insolubili cu molecula de tetraciclină, care nu se absorb digestiv [1].

Tabelul 38. Utilizarea medicamentelor în sarcină - Categoriile de risc FDA în sarcină [4]

Categorie FDA	Semnificație
A	Nu a fost identificat niciun risc fetal asociat tratamentului respectiv în studiile clinice efectuate pe subiecți umani, în niciunul dintre cele trei trimestre de sarcină. Medicamentele din categoria A pot fi administrate în sarcină. Ex. Vitaminele
B	Nu a fost identificat niciun risc fetal asociat tratamentului respectiv în studiile efectuate pe animale de laborator, însă nu s-au efectuat suficiente studii controlate pe subiecți umani. Medicamentele din categoria B pot fi administrate în sarcină.
C	Studiile efectuate pe animale de laborator au identificat un efect teratogen al medicamentului respectiv asupra produsului de concepție, însă nu există studii controlate efectuate pe subiecți umani care să confirme efectul raportat la animale. Medicamentele din categoria C sunt recomandate în sarcină numai atunci când beneficiile materne ale acestor medicamente ar putea depăși riscurile fetale asociate.
D	A fost demonstrată prezența unui efect teratogen asupra fătului uman, fie în cadrul studiilor clinice efectuate pe subiecți umani, fie în "real life" după punerea pe piață a medicamentului respectiv. Medicamentele din categoria D sunt contraindicate în sarcină, însă în situații speciale (infecții materne severe, cu risc vital) beneficiile materne ale acestor medicamente ar putea depăși riscurile fetale asociate.
X	A fost demonstrată prezența unui efect teratogen asupra fătului uman, fie în cadrul studiilor clinice efectuate pe subiecți umani, fie în "real life" după punerea pe piață a medicamentului respectiv, iar riscurile fetale asociate utilizării acestui medicament depășesc în mod cert orice posibil beneficiu matern. Medicamentele din categoria X sunt strict contraindicate în sarcină

Tabelul 39. Clasificarea antibioticelor în funcție de apartenența lor la una din categoriile de risc FDA în sarcină [2]

Antibiotic	Categorie FDA
Peniciline (incluzând asocierile cu IBL)	B
Cefalosporine și cefamicine, inclusiv asocierile cu IBL: ceftazidim-avibactam și ceftolozan-tazobactam	B
Monobactami	B
Carbapeneme: Doripenem, Ertapenem, Meropenem	B
Carbapeneme: Imipenem + Cilastatin	C
Glicopeptide: Vancomicina	B
Lipoglicopeptide: Telavancina, Dalbavancina, Oritavancina	C
Macrolide: Azitromicina, Eritromicina	B
Macrolide: Claritromicina	C
Fidaxomicina	B
Ketolide: Telitromicina	C
Aminoglicozide	D
Oxazolidinone: Linezolid, Tedizolid	C
Fluorochinolone	C
Cicline + Glicilcicline	D
Fenicoli	C
Clindamicina	B
Daptomicina	B
Fosfomicina	B
Imidazoli	B
Nitrofurantoin	B
Polimixine	C
Trimetoprim – Sulfametoxazol	C
Izoniazida	C
Etambutol	B
Pirazinamida	C
Rifampicina, rifabutina, rifapentine	C
Bedaquiline	B

Legendă:

IBL – inhibitor de beta-lactamaza

Unele AB au un profil de siguranță variabil pe parcursul sarcinii, care variază în funcție de trimestrul de sarcină (Tabelul 40).

Tabelul 40. Profilul de siguranță al antibioticelor în funcție de trimestrul de sarcină [5]

Antibiotic	Trimestru		
	I	II	III
Peniciline[1]	DA	DA	DA
Cefalosporine	DA	DA	DA
Macrolide	DA	DA	DA
Polipeptide	DA	DA	DA
Cicline	NU	NU	NU
Aminoglicozide[2]	NU	NU	NU
Fenicoli	NU	NU	NU
Rifampicina	NU	DA	DA*
Sulfametoxazol-Trimetoprim[4]	NU	DA	DA
Fluorochinolone[3]	NU	NU	NU
Nitrofurantoin	DA	DA	DA
Nitroimidazoli	DA	DA	DA

Legendă

[1]Amoxicilină-Acid clavulanic: va fi evitată dacă există risc de naștere iminentă
[2]În funcție de raportul riscuri/beneficii, tratamentul trebuie să fie de scurtă durată și adaptat funcției renale a pacientei, prescriindu-se numai în caz de infecții severe
[3]Numai dacă este necesar, la indicația medicului specialist
[4]Se va evita în primul trimestru de sarcină din prudență
*Dacă Rifampicina este continuată până la naștere, se va administra vitamina K atât mamei la sfârșitul sarcinii cât și nou-născutului la naștere.

În continuare vor fi prezentate particularitățile fiecărei clase de AB la gravidă și la femeia care alăptează.

Beta-lactamine (BL)

Betalactaminele (BL) reprezintă clasa de AB care este cel mai frecvent utilizată în sarcină. BL aparțin categoriei B de risc în clasificarea FDA, cu excepția imipenemului care aparține categoriei C. Toate BL traversează bariera placentară, însă nu a fost raportat niciun efect teratogen asupra fătului. Astfel, utilizarea BL este posibilă pe tot parcursul sarcinii [5]. Penicilinele care se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (ex. penicilinele antistafilococice) determină concentrații tisulare scăzute la făt, comparativ cu penicilinele cu afinitate mică pentru proteinele plasmatice (ex. penicilina G, ampicilina). În sarcină, din cauza creșterii volumului plasmatic, precum și a accelerării eliminării renale, concentrațiile serice de penicilină pot fi cu până la 50% mai mici decât în absența sarcinii, astfel încât se impune fie creșterea dozelor la gravidă, fie scăderea intervalului de timp dintre 2 administrări [2]. Există un pasaj minim al BL în laptele matern, ceea ce conduce la concentrații plasmatice inferioare celor terapeutice la nou-născut (< 1%). Utilizarea lor este deci posibilă pe parcursul alăptării. Efectele adverse sunt rare la nou-născuții expuși la BL și sunt reprezentate de rash sau diaree. În astfel de cazuri, este indicată fie suspendarea alăptării pe parcursul tratamentului, fie oprirea antibioterapiei [5]. Ceftriaxona se va utiliza cu precauție în apropierea nașterii din cauza riscului de icter nuclear [2]. Carbapenemele pot fi prescrise în cazul infecțiilor cu bacterii rezistente la peniciline și cefalosporine (ex. BGN secretori de ESBL), dar nu există foarte multe date în legătură cu administrarea acestora la femeia gravidă. Aztreonam-ul va fi rezervat infecțiilor la pacientele cunoscute cu alergie severă la peniciline, la care nu pot fi prescrise alte BL [2].

Aminoglicozide (AG)

AG de administrare sistemică aparțin grupului D de risc în clasificarea FDA, fiind contraindicate în sarcină. Topicele cu AG de uz auricular, cutanat sau oftalmic pot fi administrate în sarcină.
În sarcină, timpul de înjumătățire al AG este scăzut, iar volumul de distribuție și eliminarea sunt crescute. În consecință, AG realizează concentrații serice mai mici la femeia gravidă față de cea non-gravidă [2]. NU au fost raportate efecte teratogene după utilizarea AG în sarcină, [5] însă a fost observată afectare acustico-vestibulară la nou-născuții din mame care au primit tratamente prelungite cu streptomicină sau kanamicină în timpul sarcinii, ceea ce poate conduce la pierderea auzului și/sau disfuncție vestibulară la copii [1,7].

Dacă prescrierea unui AG este absolut necesară (infecții materne severe, cu risc vital), este recomandată utilizarea gentamicinei sau tobramicinei, cu adaptarea posologiei la greutatea și la funcția renală a pacientei, cu monitorizarea ureei și creatininei și cu scurtarea duratei tratamentului. De asemenea, se impune efectuarea unui bilanț auditiv la nou-născuții din mame care au primit AG în timpul sarcinii [5,7].
AG trec foarte puțin în laptele matern și nu se absorb pe cale digestivă. Așadar, alăptarea nu reprezintă o contraindicație decât în două situații: la nou născutul prematur sau în caz de alterare a funcției renale la nou-născut [5].

Cicline și glicilcicline

Ciclinele sunt AB contraindicate la gravidă și la femeile care alăptează, fiind clasificate în grupul D de risc al clasificării FDA [5].
Ciclinele traversează placenta la făt și se depun în mugurii dentari și în epifizele oaselor lungi ale fătului, producând discromii dentare (colorare în galben sau brun a dentitiei de lapte), hipoplazii dentare, întârzierea creșterii oaselor, motiv pentru care ciclinele sunt contraindicate la gravidă și la copilul sub vârsta de 8 ani [2,7].
Femeia gravidă este mai vulnerabilă la unele efecte toxice ale ciclinelor față de femeia non-gravidă:

- Necroza hepatică acută cu icter și encefalopatie hepatică, cu potențial letal
- Pancreatita acută
- Disfuncția renală acută

Factorii favorizanți pentru aceste efecte toxice asupra gravidei sunt: afectare hepatică sau renală pre-existentă, dozele mari (peste 2 g/zi), administrarea intravenoasă [1,7].
Leziunile histopatologice observate sunt: steatoza microveziculară și citoliza hepatică centrolobulară.

Macrolide, lincosamide, sinergistine

Macrolidele (eritromicina, azitromicina și spiramicina) aparțin clasei B de risc în clasificarea FDA, în timp ce claritromicina a fost clasificată în categoria C de risc.
Există unele controverse în ceea ce privește utilizarea acestor clase de antibiotice în sarcină. Un studiu efectuat pe 1033 de gravide care au primit macrolide pe parcursul sarcinii, nu a evidențiat existența vreunui efect teratogen la făt. Într-un alt studiu derulat pe o perioadă de 15 ani, eritromicina a fost asociată cu unele defecte cardiovasculare minore. Prin urmare, eritromicina ar trebui utilizată cu precauție în sarcină. Ea se leagă de proteinele serice în proporție mare, fapt care face ca pasajul transplacentar să fie mai mic (6-20%) față de betalactamine (40% pentru ampicilină). În sarcină, eritromicina este dificil tolerată digestiv de gravidă.
Unele studii efectuate pe animale de laborator au indicat o legătură de cauzalitate între tratamentul cu claritromicină în primul trimestru de sarcină și apariția unor anomalii cardiace la făt, observații care nu au fost însă ulterior confirmate la om. Ca măsură de precauție, este recomandată prudență în cazul administrării claritromicinei la gravidă.
Utilizarea azitromicinei este considerată sigură în timpul sarcinii [2].
Spiramicina este foarte bine tolerată digestiv de femeia gravidă și este lipsită de efecte toxice sau teratogene. Principala indicație în sarcină pentru spiramicină este infecția cu *Toxoplasma gondii* la gravidă, situație în care tratamentul trebuie continuat până la naștere [7,8]. Spiramicina realizează concentrații plasmatice și tisulare bune la gravidă, în timp ce referitor la concentrațiile serice și tisulare la fătul infectat cu *Toxoplasma gondii*, datele sunt insuficiente, iar penetrarea în SNC-ul fetal pare redusă [7]. Posologia pentru Spiramicină în toxoplasmoza gravidei este: PO, 3 MUI x 3/zi (la 8 h), zilnic, până la naștere.
Lincosamidele deși aparțin categoriei B de risc în clasificarea FDA, ar trebui evitate pe parcursul sarcinii și alăptării deoarece nu există date suficiente la om [5]. Un studiu efectuat pe 647 de nou-născuți care au fost expuși la clindamicină în primul trimestru de sarcină nu a indicat o asociere cu posibile malformații congenitale. Nu există însă suficiente studii care să determine nivelul de siguranță al clindamicinei începând cu trimestrul al doilea de sarcină. Administrarea sa nu este recomandată nici intravaginal, din cauza absorbției sistemice semnificative. CDC recomandă evitarea administrării intravaginale de clindamicină în a doua jumătate a sarcinii [2,7].
Sinergistinele nu au contraindicații pe parcursul sarcinii și alăptării, ele fiind încadrate în grupul B de risc FDA în sarcină [5].
Ketolidele aparțin grupului C de risc FDA în sarcină, fiind contraindicate la gravide.

Fenicoli

Fenicolii aparțin grupului de risc C în clasificarea FDA și sunt strict contraindicați pe parcursul sarcinii și alăptării, precum și la sugarul sub vârsta de 6 luni din cauza riscului de sindrom cenușiu la nou-născut și sugar, precum și a riscului de aplazie medulară la făt [5].

Sindromul cenușiu la sugar se manifestă prin detresă respiratorie acută (cianoză), colaps vascular, distensie abdominală, cu evoluție deseori letală. Apariția acestui sindrom se datorează incapacității ficatului imatur să inactiveze cloramfenicolul prin glicuronoconjugare, la care se adaugă și incapacitatea rinichiului imatur să elimine cloramfenicolul pe cale urinară [7].
Pe lângă faptul că este contraindicat la gravidă, trebuie menționat că prin urină cloramfenicolul se elimină sub formă inactivă, nefiind deci eficient în infecțiile urinare, chiar dacă *in vitro*, bacteria este sensibilă la cloramfenicol.
Din fericire, actualmente indicațiile cloramfenicolului sunt foarte mult restrânse din cauza riscului de aplazie medulară și a riscului de sindrom cenușiu.

Rifamicine

Rifampicina aparține grupului C de risc în clasificarea FDA, fiind contraindicată în sarcină, cu excepția infecțiilor materne severe cu risc letal, pentru care nu există altă opțiune terapeutică eficientă [5].
În studiile pe animale de laborator, dozele de 10 ori mai mari decât dozele uzuale administrate la om nu au generat anomalii fetale. Însă, dozele de 15 ori mai mari administrate la momentul concepției au fost asociate cu malformații fetale semnificative.
Rifampicina poate determina citoliză hepatică, în special atunci când este asociată cu izoniazida, așa că se recomandă monitorizarea atentă a ALT/AST pe parcursul tratamentului. A fost observată o asociere între tratamentul cu rifampicină în ultimul trimestru de sarcină și creșterea incidenței fenomenelor hemoragice la nou-născut, [2] astfel că se recomandă administrarea profilactică de vitamina K atât mamei la sfârșitul sarcinii (PO, 20 mg/zi), cât și nou-născutului imediat după naștere, pentru a evita o hipovitaminoză K la făt, care se poate solda cu un sindrom hemoragic neonatal sever [7]. Alăptarea constituie o contraindicație relativă pentru rifampicină [5,7].
Rifampicina crește prin inducție enzimatică metabolizarea estrogenilor și scade eficacitatea pilulelor contraceptive.
Informațiile legate de utilizarea celorlalte rifamicine (rifabutina și rifapentina) sunt limitate, deci ele pot fi utilizate cu precauție [2].

Fluorochinolone (FQ)

FQ sunt strict contraindicate pe tot parcursul sarcinii și alăptării. [5] Ele aparțin grupului C de risc în clasificarea FDA.
Studiile clinice pe animale au arătat că FQ se pot depune în cartilajele de creștere ale oaselor lungi, unde produc leziuni degenerative, care conduc la o artropatie ireversibilă și la încetinirea creșterii. Cu toate că până în prezent aceste efecte nu au fost confirmate sau raportate la om, în RCP-ul FQ se menține contraindicația fermă la femeia gravidă, la femeia care alăptează și la copilul și adolescentul în perioada de creștere [7].
Sunt descrise în literatură numeroase cazuri de infecții severe la copil, care au fost tratate de necesitate cu FQ din cauza lipsei altor alternative terapeutice eficiente, fără a se raporta nici un fel de tulburări de creștere. Cu toate acestea, ca măsura de precauție, se menține în RCP contraindicația FQ în sarcină, în timpul alăptării, precum și la copil și adolescent [7].
Există unele studii care au demonstrat că utilizarea de FQ la gravidă poate induce apariția la făt de toxicitate renală, defecte cardiace și toxicitate neurologică (SNC) [2].

Polipeptide

Polipeptidele nu sunt contraindicate în sarcină și în timpul alăptării [5]. Totuși, din cauza potențialului de a genera efecte toxice grave la femeia gravidă (nefrotoxicitate), colistinul va fi utilizat cu mare precauție în sarcină.

Acid fusidic

Acidul fusidic nu este contraindicat în sarcină și alăptare.

Fosfomicina

Fosfomicina nu este contraindicată în sarcină și alăptare. Ea aparține grupului B de risc în clasificarea FDA.

Mupirocine

Mupirocina nu este contraindicată în sarcină și alăptare.

Glicopeptide și lipoglicopeptide

Vancomicina aparține grupului C de risc în clasificarea FDA, dar ea poate fi utilizată în sarcină, având în vedere numărul redus de opțiuni terapeutice pentru tratarea infecțiilor cu stafilococ Meti-R la gravide.
Vancomicina traversează placenta, însă studiile au arătat că administrarea intravenoasă pe o perioadă de până la 28 de zile în trimestrele 2 sau 3 de sarcină nu a provocat efecte negative asupra fătului și nou-născutului. Deoarece nu există date în legătură cu administrarea sa în primul trimestru de sarcină, se recomandă precauție în primele 3 luni de sarcină. În studiile efectuate pe animale, utilizarea unor doze de 1-5 ori mai mari decât echivalentul celor recomandate la om nu a indus apariția de malformații. Administrarea orală este cu atât mai sigură întrucât glicopeptidele nu se absorb din tubul digestiv [2].
Alăptarea este o contraindicație relativă în cazul glicopeptidelor (vancomicinei) [5].
Telavancina este contraindicată în sarcină [5]. În studiile efectuate pe animale de laborator telavancina a determinat malformații scheletice la nivelul membrelor, precum și scăderea în greutate a feților.
În cazul **oritavancinei**, doze ce reprezentau aproximativ 25% din echivalentul dozelor uzuale la om nu au determinat afectarea feților, dar dozele mai mari nu au fost testate în sarcină.
Pentru **dalbavancină**, doze de 3.5 ori mai mari decât echivalentul dozelor uzuale la om au determinat creșterea letalității în rândul produșilor de concepție.
Din aceste motive se recomandă evitarea administrării de lipoglicopeptide pe parcursul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar, cum ar fi infecțiile materne severe, cu risc vital, pentru care nu există alte opțiuni terapeutice eficiente [2].

Lipopeptide

Nu există contraindicații pe parcursul sarcinii și alăptării pentru lipopeptide.

Oxazolidinone

Este contraindicată utilizarea linezolidului și tedizolidului pe parcursul sarcinii și alăptării [5]. Linezolidul aparține grupului C de risc în clasificarea FDA. Studiile efectuate pe animale de laborator au arătat că oxazolidinonele administrate în sarcină pot afecta creșterea intrauterină a fătului (greutate mică la naștere) și pot determina o osificare insuficientă a sternului. Într-un studiu care a evaluat toxicitatea pre- și postnatală a tedizolidului, în care s-au administrat doze ce echivalau cu doza de 200 mg/zi la om nu au fost observate efecte nedorite asupra feților [2].

Trimetoprim-Sulfametoxazol (CTX)

Cotrimoxazolul (CTX) este clasificat în categoria C de risc în clasificarea FDA. La animale, sulfamidele au efect teratogen cert, în timp ce la om acesta nu a putut fi demonstrat.
Se va evita administrarea CTX în primul trimestru de sarcină din cauza mecanismului de acțiune al trimetoprimului (antagonist al folaților), care la animale poate determina malformații ale tubului neural, defecte cardiace, palatoschizis, defecte de tract urinar.
Administrarea CTX în al treilea trimestru de sarcină și la nou-născut nu este recomandată deoarece poate crește bilirubina indirectă printr-un mecanism competitiv la nivelul situsului său de legare pe proteinele plasmatice, fapt ce poate antrena apariția icterului nuclear. La prematuri acest risc este mult crescut din cauza imaturității hepatice și renale, precum și a hipoalbuminemiei [2,7].
Prin urmare CTX trebuie evitat în primul și ultimul trimestru de sarcină, precum și la femeia care alăptează un sugar mai mic de 1 lună [5].

Nitrofurani

Nitrofurantoina aparține grupului B de risc în clasificarea FDA. Nu există contraindicații pe parcursul sarcinii și alăptării. Se recomandă totuși prudență în primul și ultimul trimestru de sarcină, deoarece poate induce anemie hemolitică la gravidele cu deficit de G6PD, fapt care poate antrena hiperbilirubinemie și anemie la nou-născut [7]. Trebuie evitate tratamentele mai lungi de 2 săptămâni.

Imidazoli

Metronidazolul se află în grupul B de risc al clasificării FDA. El traversează placenta și realizează concentrații mari în lichidul amniotic și sângele cordonului ombilical. Mecanismul său de acțiune interferă cu sinteza ADN-ului, motiv pentru care el este contraindicat în primul trimestru de sarcină, cu excepția

formei de administrare intravaginală. Această contraindicație este menținută în RCP-ul produsului, cu toate că la om nu au fost raportate până acum efecte teratogene. La rozătoare au fost raportate unele efecte teratogene [7].
Unii autori recomandă prudență și în ultimul trimestru de sarcină. Imidazolii trebuie evitați și pe parcursul alăptării [5].

Fidaxomicina

Nu există date suficiente asupra siguranței fidaxomicinei la femeia gravidă și la femeia care alăptează.

Antituberculoase

Antituberculoasele de primă linie sunt considerate permise în sarcină [2]. Etambutolul și rifabutina sunt singurele antituberculoase care aparțin grupului B de risc FDA în sarcină. Rifampicina, hidrazida și pirazinamida aparțin grupului C de risc FDA în sarcină, iar streptomicina aparține grupului D de risc, aceasta din urmă fiind strict contraindicată în sarcină.
Se recomandă monitorizarea atentă a ALT, AST, bilirubinei și fosfatazei alcaline pe parcursul terapiei antituberculoase [5], în special în cazul utilizării izoniazidei, deoarece a fost observată o creștere a incidenței și severității cazurilor de hepatită, mai ales în rândul pacientelor cu boală hepatică preexistentă sau a celor infectate cu HIV [2]. Creșterea ALT de peste 3-5 ori peste limita superioară a normalului poate constitui o indicație de întrerupere a terapiei antituberculoase. Pe parcursul administrării izoniazidei, se va asocia vitamina B6 [5], PO, în doze de 25-50mg/zi pentru a se evita apariția complicațiilor neurologice atât la mamă cât și la nou-născut [2,7].
Etambutolul poate fi utilizat în sarcină.
Pirazinamida este asociată cu creșterea riscului de hepatotoxicitate, mai ales în combinație cu izoniazida și/sau rifampicina. Se recomandă monitorizarea nivelului de acid uric și pe cel al enzimelor hepatice pe parcursul tratamentului [2].
O gravidă diagnosticată cu TBC în primul trimestru de sarcină poate fi tratată cu asocierea izoniazidă (5mg/kg/zi) și etambutol (20 mg/kg/zi). Rifampicina se adaugă numai în formele severe de TBC sau atunci când gravida este sensibilizată la alte antituberculoase [7,8].
Streptomicina este strict contraindicată în sarcină [7].
Antituberculoasele de rezervă sunt contraindicate în sarcină, cu excepția unor situații cu risc matern înalt [7]. Clasificarea FDA a antituberculoaselor de rezervă este următoarea:

- Grup de risc C: capreomicina, clofazimina, cicloserina, fluoroquinolonele, dapsone.
- Grup de risc D: amikacina.
- Grup de risc X: etionamida, thalidomide.

Listă abrevieri pentru Capitolul 1:

AB – antibiotice
ABP - antibioprofilaxie
ABT – antibioterapia
ADH – hormon antidiuretic
Af – acidul fusidic
AG – aminoglicozide
ALT – alaninaminotransferaza
ANM – Agenția Națională a Medicamentului
APTT – timp de tromboplastină parțială activat
ASC – aria de sub curba inhibitorie
ASC_{24} – aria de sub curba inhibitorie în 24h
AST - aspartataminotransferaza
AUC – area under the inhibitory curve
BC – bactericide
BGN – bacili gram negativi
BGP – bacili gram pozitivi
BK – bacil Koch
BL – beta-lactamine
BPOC – bronhopneumopatie cronică obstructivă
BS – bacteriostatice
C (ml/min) – clearance la creatinină (ml/min)
CDC – Center for Disease Control and Prevention
CGN - coci gram negativi
CMB – concentrația minimă bactericidă
C_{max} – concentrația maximă
C_{min} – concentrația minimă
CMI – concentrația minimă inhibitorie
CMI50 – concentrația minimă inhibitorie care inhibă creșterea a 50% dintre tulpinile bacteriene
CMI90 – concentrația minimă inhibitorie care inhibă creșterea a 90% dintre tulpinile bacteriene
CMS – colistin-metan-sulfonat
CMV – citomegalovirus
CPK – creatinfosfokinaza
CS – cefalosporine
CS1 – cefalosporine de generația întâi
CS2 - cefalosporine de generația a doua
CS3 - cefalosporine de generația a treia
CS4 - cefalosporine de generația a patra
CTX - cotrimoxazol
D - daptomicina
DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EA – efecte adverse
EBV – Virus Epstein-Barr
EMA – Agenția Europeană a Medicamentului
EMB - etambutol
EPA – efect postantibiotic
ERG – enterococ rezistent la glicopeptide
ERV – enterococ rezistent la vancomicină
ESBL – beta-lactamaze cu spectru extins
FDA – Food and Drug Administration
Fo – fosfomicina
FoT – fosfomicină trometamol
FQ – fluorochinolonele
Fx – fidaxomicina
G1/G2/G3 – cefalosporină de generația întâi/a doua/a treia
G6PD – glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza
GISA – glycopeptid intermediate S. aureus
GP - glicopeptide
HHV6 – virus herpetic uman de tip 6
HIN – izoniazida
hVISA – heterogenous vancomycin intermediate staphylococcus aureus
I – sensibilitate intermediară la antibiotic
IBL – inhibitori de beta-lactamaze

ICD – infecție cu C. difficile
IMAO – inhibitor de monoaminoxidază
IMC – indice de masă corporală
IPP – inhibitor de pompă de protoni
IM – intramuscular
IV – intravenos
KPC – Klebsiella pneumoniae carbapenemases
L - lincosamide
LCR – lichid cefalorahidian
LGP - lipoglicopeptide
LPZ – lipopolizaharid
Lz - linezolid
M – macrolide
Meti-S – stafilococi meticilino-sensibili
Meti-R – stafilococi meticilino-rezistent
MRSA – Methicilin-Resistant Staphylococcus Aureus
MSSA – Methicilin-Sensitive Staphylococcus Aureus
MUI – milioane unități internaționale
Mz - metronidazol
NF - nitrofurantoina
OZD – oxazolidinone
P-gp – glicoproteina P
PAE – postantibiotic effect
PALE – postantibiotic leukocyte enhancement effect
PBP – penicillin-binding protein
PCR – proteina C reactivă
PD – farmacodinamică
PDSP – pneumococ cu sensibilitate diminuată la penicilină
PEV – perfuzie endovenoasă
PK – farmacocinetică
PLP – proteinele de legare a penicilinelor
PM - polimixine
PO – per os
PVL – leucocidina Panton-Valentine
PZA - pirazinamida
QI – coeficient inhibitor
R – bacterie rezistentă
RCP – rezumatul caracteristicilor produsului
RFG – rata de filtrare glomerulară
RMP - rifampicina
T - timp
T ½ - timp de înjumătățire
TBC – tuberculoză
TBC-MDR – tuberculoză multidrogrezistentă
TBC-XDR – tuberculoză cu multidrogrezistență extinsă
TMP - trimetoprim
TSST-1 – toxina șocului toxic 1
S – bacterie sensibilă
SB – streptogramine B
SBHA – streptococ beta-hemolitic de grup A
SCN – stafilococi coagulazo-negativi
Sf - sulfamide
SIDA – sindromul imunodeficienței umane dobândite
SMZ – sulfametoxazol
SNC – sistem nervos central
SR – Slow Releasing
STD - stadiu
VD – volum de distribuție
VISA – vancomycin intermediate S. aureus
VRSA – vancomycin resistant S. aureus
VREF – Enterococcus faecalis rezistent la vancomicină
Tz - tedizolid

Bibliografie

[1]. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Eighth Edition, Volume 1, ISBN: 978-1-4557-4801-3, p 227

[2]. P. Brandon Bookstaver, Christopher M. Bland, Brooke Griffin, Kayla R. Stover, Lea S. Eiland and Milena McLaughlin, A Review of Antibiotic Use in Pregnancy, Pharmacotherapy 2015;35(11):1052–1062) doi: 10.1002/phar.1649

[3]. Cristina Elena Zbârcea, Cristina Daniela Marineci, Cornel Chiriță, Oana Cristina Șeremet, Emil Ștefănescu, Simona Negreș, Disciplina de Farmacologie și Farmacie Clinică, Facultatea de Farmacie, UMF Carol Davila, București, Considerații farmacoterapeutice în sarcină și pe perioada alăptării sugarului, Univers Farmaceutic, 12.03.2020

[4]. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling (Federal Register/Vol. 73, No. 104/Thursday, May 29, 2008)

[5]. E. Pilly, Maladies Infectieuses et Tropicales, 27e éd. 2020, Paris : Alinéa plus, DL 2017, ISBN 978-2-916641-66-9 (br.)

[6]. Australian Government, Department of health, Therapeutic Goods Administration, https://www.tga.gov.au/node/4013.

[7]. V. Aramă, Capitolul 11. Infecții bacteriene și cu protozoare. În monografia *Afecțiunile medicale asociate sarcinii*, sub redacția Prof. Dr. Radu Vlădăreanu. Ediția a 2-a. Editura Infomedica, 2002. Pag 227-263.

[8]. V. Aramă. Antibioticele în sarcină. Curs pentru studenții anului 6 ai facultăților de Medicină și FMAM (nepublicat).

[9]. RCP (Rezumatele caracteristicilor produsului) pentru antibioticele menționate în cadrul acestui capitol.

[10]. V. Aramă – Curs de Boli Infecțioase pentru studenții anului VI, Facultatea de Medicină – UMF Carol Davila (nepublicat).

Capitolul 2. TERAPIA ANTIVIRALĂ

Traducere, adaptare și completare în limba română de:

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă,
As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu, As. Univ. Dr. Anca Leuștean (Șaran)

Traducere în limba română din „*E. Pilly-Maladiess Infectiueses et tropicale*", 27e Edition, 2020;
„*Antiviraux*", pp 80-102; Alinea Plus Ed
Prin amabilitatea si cu acordul *College des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)*
și
al editorului *Alinea Plus.*
Autorii capitolului „ *Antiviraux*" din *Maladiess Infectiueses et tropicale*, 27e Edition, 2020:
S. Matheron, PM Girard, J. Gozlan, K. Lacombe, C. Charlier-Woerther

Clasa antiviralelor este mult mai restrânsă numeric în comparație cu cea a antibioticelor antibacteriene. Din păcate, numai câteva familii de virusuri beneficiază de existența unor antivirale active (Tabelul 1) asupra lor la niște doze non-toxice: herpesvirusurile (HSV1, HSV2, VZV, CMV), virusurile gripale, virusurile hepatitice B, C și D și virusul imunodeficienței umane (HIV). Deoarece virusurile au parazitism intracelular obligatoriu, substantele antivirale trebuie să pătrundă și să acționeze intracelular, motiv pentru care este dificil de sintetizat molecule antivirale eficiente, care să acționeze selectiv pe replicarea virală și care să fie lipsite de toxicitate pentru celula gazdă. De aceea, descoperirea aciclovirului în anul 1981 a reprezentat un moment de răscruce în istoria medicinii, acesta fiind considerat primul antiviral cu potență antivirală înaltă și fără toxicitate celulară. Tocmai de aceea, în 1988, farmacologii care au descoperit aciclovirul *(Gertrude Elion* și *George Hitchings*) au primit Premiul Nobel pentru medicină.

Majoritatea antiviralelor inhibă replicarea virală acționând la nivelul genomului viral. Acest mecanism de acțiune are drept consecință efecte toxice importante, deoarece replicarea virală interferă cu metabolismul celular al gazdei. Multe dintre moleculele antivirale au fost scoase din uz de-a lungul timpului din cauza toxicității lor. Cele mai multe dintre medicamentele antivirale disponibile au efect virustatic și nu virucid, ele acționând prin inhibarea replicării virale. Pe de altă parte, atunci când prescriem un tratament antiviral nu trebuie pierdut din vedere riscul apariției unor tulpini de virus cu mutații de rezistență la antivirale, acest risc fiind mai mare la virusurile ARN față de virusurile ADN. Fenomenul de rezistență a virusurilor la antivirale are o importanță deosebită în infecțiile virale cronice, cum sunt infecțiile cu virusuri hepatitice B și C, infecția HIV sau infecțiile cu herpesvirusuri la pacienții imunodeprimați. Datorită riscului de apariție a mutațiilor de rezistență, precum și din cauza potenței antivirale suboptimale a unor antivirale, anumite infecții virale necesită asocieri de mai multe antivirale, cu mecanisme diferite de acțiune (ex. infecția cu VHC, HIV). Pentru prevenirea apariției rezistenței, este important să respectăm posologia corectă pentru fiecare antiviral și în același timp să consiliem pacientul, astfel încât să creștem pe cât posibil complianța și aderența acestuia la tratament.

În acest capitol vor fi prezentate moleculele antivirale, cu 2 exceptii: antiretroviralele, care sunt descrise la capitolul dedicat infecției HIV și antiviralelor active asupra virusului SARS-CoV-2, care sunt prezentate la capitolul dedicat infecției cu noul coronavirus.

Antiviralele sunt de 2 tipuri:

- Antivirale de tip 1 - cu acțiune antivirală propriu-zisă, care inhibă replicarea virală.
- Antivirale de tip 2 - cu acțiune imunomodulatoare, care acționează asupra răspunsului imun antiviral al pacientului infectat.

Antiviralele de tip 1 (active asupra replicării virale) nu au efect virulicid și nu elimină infecția virală, ele interferă cu una dintre etapele replicării virale. Prin urmare, terapia antivirală nu poate eradica infecțiile virale latente și non-replicative (ex. HSV, VZV, CMV) și nici pe cele în care genomul viral este integrat în genomul celular (ex. HIV, VHB), motiv pentru care atunci când terapia antivirală este oprită se va relua replicarea virală.

Concentrațiile de antiviral atinse la nivel intracelular constituie un parametru important al eficacității acestuia. Unele antivirale sunt concepute pentru a inhiba sintetiza acizilor nucleici virali. Prin urmare, există un risc de interferență cu metabolismul celulei gazdă, care este responsabil de toxicitatea potențială ce poate limita utilizarea unor molecule antivirale.

Factorii de risc pentru apariția rezistenței virusurilor la antivirale sunt:

- Replicare virală intensă
- Tratamente antivirale repetate sau prelungite (ex. herpes genital multirecidivant)
- Existența unor situsuri anatomice greu accesibile pentru antivirale, cum ar fi "*sanctuarele HIV*" (ex. sistemul nervos, organele genitale etc.)
- Concentrații serice suboptimalede antivirale (ex. subdozare, durate prea scurte de tratament)
- Prezența imunodepresiei

Anumite molecule antivirale (ex. ritonavirul, cobicistatul) au proprietatea de a creşte timpul de înjumătățire al altor molecule antivirale (efect *booster*), facilitând astfel obținerea unor concentrații plasmatice eficiente. În terapia antiretrovirală, ritonavirul și cobicistatul asigură creșterea concentrațiilor serice pentru alte antiretrovirale, cum ar fi inhibitorii de protează (ex. lopinavir) sau inhibitori de integrază (ex. elvitegravir). Trebuie remarcat faptul că ritonavirul a fost utilizat inițial ca antiviral, dar în prezent nu mai este prescris decât pentru efectul său de *booster* asupra metabolismului inhibitorilor de protează (ex. lopinavir).

Alte antivirale sunt evaluate pentru tratamentul virusurilor gripale și Ebola (ex. favipiravir) sau sunt disponibile numai pentru infecțiile CMV rezistente la antiviralele uzuale (ex. cidofovir, maribavir, brincidovir, letermovir).

Tabelul 1. Antivirale disponibile în 2020 (cu excepția celor active pe virusurile hepatitice și antiretrovirale)

DCI	Virusuri sensibile	Situsul / mecanism de acțiune
Aciclovir (ACV)	Herpes simplex (HSV) tip 1 și 2 Virus varicelo-zosterian (VZV)	ADN polimerază virală[1] ADN polimerază virală[1]
Amantadină	Virus gripal A[2]	Proteina de membrane M2
Cidofovir (CDV)	Citomegalovirus (în ATI)	ADN polimerază virală
Famciclovir (FCV)	Herpes simplex (HSV) tip 1 și 2 Virus varicelo-zosterian (VZV)	ADN polimerază virală[1] ADN polimerază virală[1]
Foscarnet (FOS)	Citomegalovirus (CMV) Herpes simplex (HSV) tip 1 și 2[3]	ADN polimerază virală ADN polimerază virală
Ganciclovir (GCV)	Citomegalovirus (CMV)	ADN polimerază virală[1]
Oseltamivir	Virus gripal tip A și B	Neuraminidază
Penciclovir	Herpes simplex (HSV) tip 1 și 2	ADN polimerază virală
Ribavirină (RBV)	Virus sincițial respirator	ARN polimerază virală[4]
Valaciclovir (V-ACV)	Herpes simplex (HSV) tip 1 și 2 Virus varicelo-zosterian (VZV) Citomegalovirus (CMV)[5]	ADN polimerază virală[1] ADN polimerază virală[1] ADN polimerază virală[1]
Valganciclovir (Val-GCV)	Citomegalovirus (CMV)	ADN polimerază virală[1]
Zanamivir	Virus gripal A și B	Neuraminidază

Legendă:

1 – Timidinkinaza (HSV și VZV) și fosfotransferaza (CMV) sunt enzime virale indispensabile primei fosforilări a ACV, GCV și famciclovir. Această primă fosforilare având loc sub acțiunea unor enzime virale se poate desfășura numai în celulele infectate viral nu și în cele neinfectate, fapt ce explică absența toxicității pentru aceste antivirale. Ulterior, mai sunt necesare alte 2 fosforilări sub acțiunea unor enzime celulare, pentru a se obține în final compusul activ: ACV-trifosfat și GCV-trifosfat; 2 - Poate fi utilizată numai dacă este documentată sensibilitatea virusului gripal A la amantadine, deoarece există o rată înaltă de rezistență; 3 - PHA este indicat în infecțiile cu HSV și VZV numai atunci când este documentată rezistența acestora la ACV și V-ACV; 4 - Ribavirina are un mecanism complex de acțiune (inhibarea sintezei ARN viral); 5 - În infecția CMV, V-ACV este indicat numai ca tratament preventiv la pacienții transplantați (cu excepția transplantului pulmonar).

Structura chimică a principalelor antivirale este prezentată în figura 1.

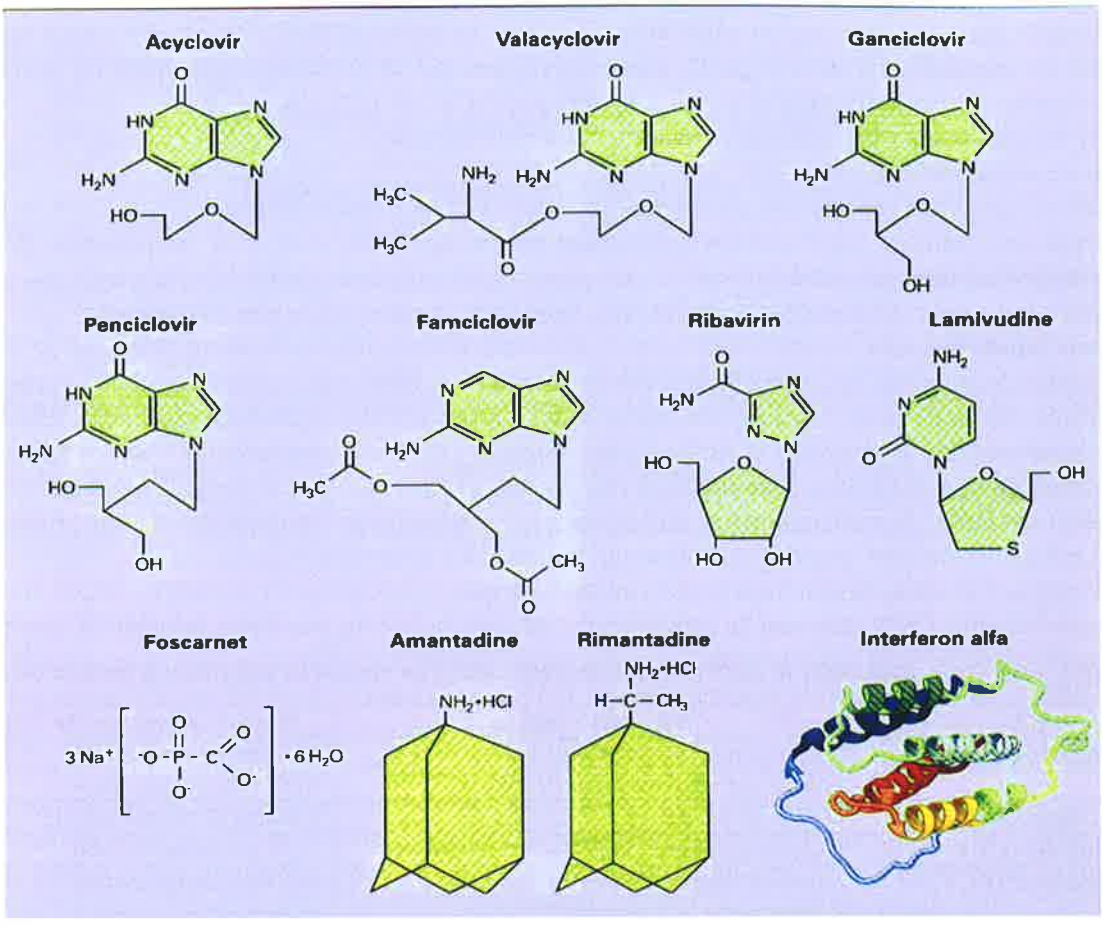


Figura 1. Structura chimică a principalelor antivirale
(după V. Aramă, A. Streinu-Cercel – Infecții cu Herpesvirusuri, Editura Infomedica, București, 2002)

1. ANTIVIRALE ACTIVE ASUPRA VIRUSURILOR HSV1, HSV2 și VZV

Familia herpesvirusurilor se bucură de existența unui număr mare de molecule active, dintre care unele au ieșit din uz din cauza toxicității lor, iar altele au rămas în uz numai pentru administrare topică.
Antiviralele active pe herpesvirusri se pot clasifica în următoarele 3 clase, la fiecare reprezentant fiind scrisă între paranteze și denumirea comercială uzuală:

- **Analogi nucleozidici care inhibă ADN-polimeraza virală:**
  - Aciclovir (*Zovirax*)
  - Valaciclovir (*Valtrex*)
  - Famciclovir (*Famvir*)
  - Ganciclovir (*Cymevene*)
  - Valganciclovir (*Valcyte*)
  - Brivudina (*Brival*)
  - Penciclovir (*Denavir, Vectavir)* - exclusiv preparat topic
  - Trifluridina (*Viroptic*) - exclusiv preparat topic
- **Analogi nucleotidici monofosforilați:**
  - Cidofovir (*Vistide, Forvade*)
- **Pirofosfați:**
  - Foscarnet (*Foscavir*)
- **Oligonucleotide antisens**
  - Fomivirsen (*Vitavene*) - injecții intravitreene.

1.1. ACICLOVIR (ACV)

Aciclovirul (ACV) este cel mai utilizat antiherpetic, fiind disponibil ca tratament topic (unguent) din 1981, iar din 1985 este disponibil ca tratament sistemic.

ACV face parte din clasa analogilor nucleozidici. Activitatea in vitro a AV-ului este diferită în funcție de herpesvirus, el fiind cel mai eficient împotriva HSV1, după care urmează în ordine descrescătoare HSV2 și VZV. In vitro, AV are activitate împotriva CMV și EBV numai la concentrații înalte, motiv pentru care el nu este recomandat în practica clinică pentru tratamentul infecției cu CMV sau EBV, deoarece dozele necesare ar depăși pragul toxic.

Structură chimică

Aciclovirul (ACV) este un analog aciclic de guanozină, fiind similar cu deoxiguanozina din ADN-ul viral.

Modul de acțiune și mecanismele de rezistență

Forma activă a ACV este ACV-trifosfat (ACV-TP). După penetrarea intracelulară, ACV este transformat în ACV-monofosfat (ACV-MP) de o timidin-kinază (TK) de origine virală, a cărei genă este prezentă la HSV și VZV. Apoi, ACV-MP va fi transformat în ACV-difosfat (ACV-DP) și ACV-trifosfat (ACV-TP) prin alte 2 fosforilări succesive, care au loc sub acțiunea unor kinaze ale celulei gazdă. ACV-TP este încorporat ca *"falsă piatră de construcție"* (în locul dezoxiguanozin-trifosfatului) în ADN-ul viral și va juca rol de "codon stop", cu inhibarea ADN-polimerazei virale, fapt ce va conduce la blocarea sintezei ADN-ului viral si implicit la blocarea replicării virale (Fig.2).

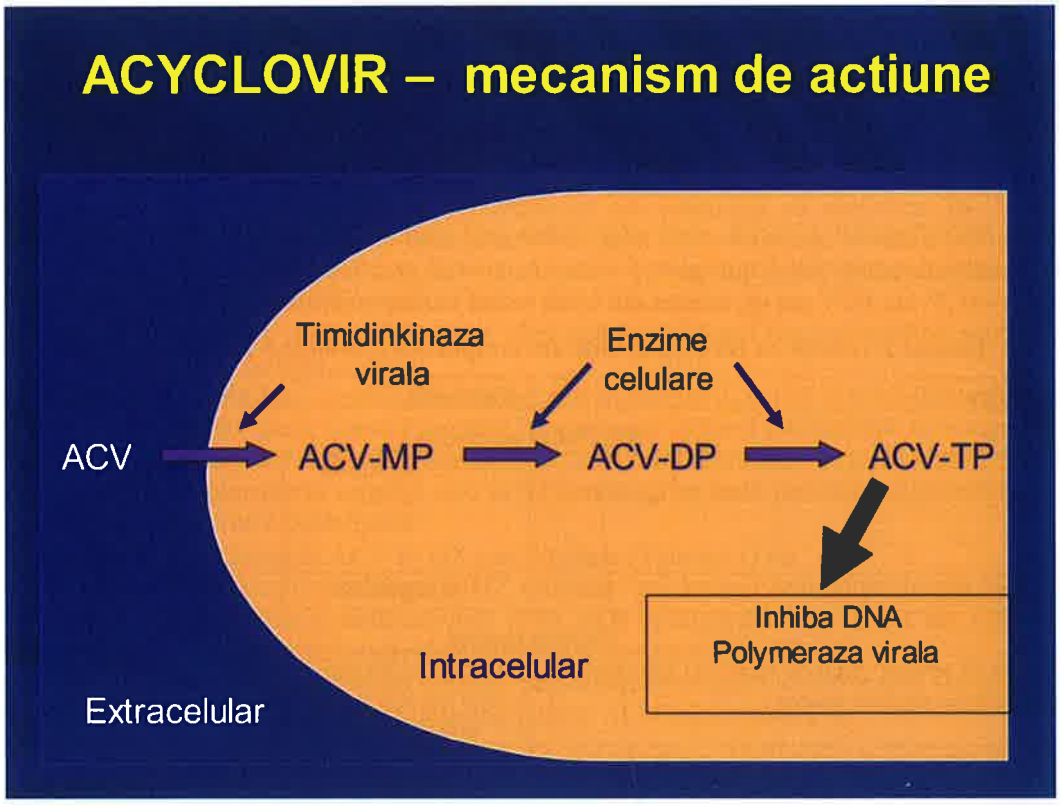


Figura 2. Aciclovir-mecanism de acțiune *(După V. Aramă – curs ppt pentru studenți, nepublicat)*

Forma activă de ACV-TP se obține numai în celulele infectate cu HSV sau VZV, deoarece prima fosforilare este strict depedentă de TK virală, prezentă numai în celulele infectate. Prin urmare, ACV își exercită efectul asupra sintezei ADN-ului viral numai în celulele infectate cu HSV sau VZV, fără a afecta celulele neinfectate, fapt care explică absența toxicității sale.
Trebuie menționat că toți analogii nucleozidici activi pe HSV și VZV au mecanism de acțiune similar, motiv pentru care tulpinile virale devenite rezistente la ACV (prin mutatii la nivelul genei care codifică TK virală) vor avea rezistență încrucișată și la restul reprezentanților clasei (V-ACV, Penciclovir, FCV).

Spectrul antiviral

Specii virale sensibile
Activitatea ACV este de obicei limitată la infecțiile cu HSV-1, HSV-2 și VZV. *In vitro,* ACV este de aproximativ 10 ori mai activ pe HSV-1 (CI50 = 0,02-1,9 μg / ml) și HSV-2 (CI50 = 0,3-2,9 μg / ml) decât pe VZV (CI50 = 0,8-5,2 μg / ml), motiv pentru care în varicelă și herpesul zoster sunt necesare doze semnificativ mai mari decât pentru herpesul labial (HL) și herpesul genital (HG).

Specii virale rezistente

- *Rezistență naturală*: concentrațiile serice necesare pentru inhibarea altor herpesvirusuri nu pot fi atinse *in vivo*. Astfel, pentru CMV, Cl50 este cuprins între 2-57 μg/ml, fapt care ar impune doze foarte mari de ACV, aflate dincolo de pragul toxic. ACV nu are niciun efect asupra infecției latente cu virusul Epstein-Barr (EBV).
- *Rezistență dobândită*: mecanismul de rezistență cel mai frecvent observat pentru tulpinile de HSV este scăderea activității TK sau absența TK, ca urmare a apariției unor mutații la nivelul genei care codifică TK. Acest mecanism induce o rezistență încrucișată, care afectează și alte antivirale active pe HSV prin intermediul TK (V-ACV, FCV). Din fericire, prevalența tulpinilor virale rezistente la ACV este scăzută, fiind sub 1% la pacienții imunocompetenți. La pacienții imunocompromiși (ex. infecție HIV, pacienți transplantați) rezistența HSV la ACV variază între 4-14%. Rezistența VZV la ACV este foarte rar citată.

Farmacocinetică

Absorbția digestivă a ACV este scăzută, variind între 15-21% și din păcare ea scade odată cu creșterea dozei. Administrarea ACV prin perfuzie intravenoasă are ca rezultat concentrații plasmatice semnificativ mai mari, de aceea în infecțiile severe cu HSV sau VZV, precum și la pacienții cu imunitate compromisă se recomandă utilizarea ACV pe cale IV.

Timpul de înjumătățire plasmatică a ACV este de 2,5-3 ore, motiv pentru care în cazul administrării orale sunt necesare 5 prize pe zi (la interval de 4-5 ore), administrare care este incomodă pentru pacient, conducând la scăderea aderenței la tratament (rărirea prizelor zilnice, subdozaj), cu repercusiuni negative asupra eficienței tratamentului și cu creșterea riscului de apariție a mutațiilor de rezistență.

Difuzia tisulară a ACV este satisfăcătoare. Concentrațiile din LCR ating un maxim de 20% din concentrațiile serice. Excreția ACV are loc pe cale renală, sub formă activă.

Indicații terapeutice

- *Infecții cu HSV* (Tabelul 2): aciclovirul administrat oral continuă să fie indicat în infecția cu HSV1 și 2. Cu toate acestea, la adulți și la copiii peste 6 ani se recomandă ca ori de câte ori este posibil, să înlocuim ACV per os cu V-ACV sau FCV per os, acestea din urmă având biodisponibilitate net superioară ACV-ului per os.

Tabelul 2. Infecții cu HSV1 și 2: indicații terapeutice și posologii pentru acyclovir

Indicații terapeutice	Posologie	Cale	Durata tratamentului
Encefalita herpetică			
Adult	10-15 mg/kg/8h	IV	15-20 zile, în funcție de factorii de teren ai pacientului și de răspunsul la tratament.
Copii > 3 luni	500 mg/m^2/8h	IV	10 zile
Herpes genital			
Primoinfecție genitală severă, gingivo-stomatită herpetică severă, infecții cutaneomucoase severe	5 mg/kg/8h sau 400 mg x 5/zi sau 400 mg x 3/zi	IV Oral[2]	5-10 zile 5-10 zile
Primoinfecție în timpul sarcinii: - în luna premergătoare nașterii - înainte de ultima lună de sarcină	 200-400 mg x 5/zi 200-400 mg x 5/zi	 Oral[2] Oral[2]	 Pana la naștere 10 zile[1]
Sindrom *Kaposi-Juliusberg* (eczema extinsă la un sugar, suprainfectată cu HSV)	5 mg/kg/8h	IV	
Herpes genital (HG) recurent - ca tratament curativ sau episodic al fiecărei recurențe de HG	200 mg x 5/zi sau 400 mg x 3/zi	Oral[2]	5 zile
HG recurent - ca tratament profilactic sau cronic supresiv al recurențelor, atunci când pacientul are: Indicațiile tratamentului cronic supresiv: - > 6 recurențe / an - HG catamenial (la fiecare menstră) - HG extins / sever, indiferent de frecvența episoadelor - Eritem polimorf, eczema herpeticum sau meningită recurentă asociată HG recurrent - Prevenirea transmiterii într-un cuplu - HG în timpul sarcinii - HG la imunodeprimați	 400 mg x 2/zi sau 800 mg x 1/zi 400 mg x 2/zi 400 mg x 2/zi	 Oral[2] Oral[2] Oral[2]	 6-12 luni, apoi reevaluare Aceeași atitudine ca și în afara sarcinii

Infecţii oculare			
Keratite, kerato-uveite (tratament episodic)	400 mg x 5/zi	Oral[2]	15-21 zile
Prevenţia recidivelor în caz de: - Keratită epitelială (>3 recidive/an sau atunci când este cunoscut factorul declanşator) - Keratită stromală (>2 recidive/an) - Kerato-uveită (>2 recidive/an)	400 mg x 2/zi sau 800 mg x 1/zi	Oral[2]	6-18 luni, apoi reevaluare
Prevenţia recidivelor în caz de chirurgie oculară	400 mg x 2/zi sau 800 mg x 1/zi	Oral[2]	
Infecţii cu HSV la imunodeprimaţi			
Curativ	10-15 mg/kg/8h	IV	5-10 zile
Tratament preventiv	400 mg x 2/zi sau 800 mg x1/zi	Oral[2]	Pe durata imunosupresiei
Herpes neonatal			
Curativ	20mg/kg/8 ore	IV	21 zile (forme neurologice) 14 zile (forme localizate)
Legendă: 1. Se recomandă ACV per os (400 mg x 3/zi) după 36 săpt de amenoree până la naştere. 2. Se preferă V-ACV ori de câte ori este posibil. Pentru a creşte rata de succes a tratamentului cu ACV, acesta trebuie iniţiat cât mai precoce, odată cu apariţia primelor simptome prodromale (usturime, arsură, durere).			

Preparatele topice cu ACV sunt indicate exclusiv în formele uşoare şi medii de HL recurent, această formă de administrare nefiind eficientă în HG, în care leziunile sunt mai profunde şi nici în herpesul labial cu leziuni extinse şi profunde.

Corticoterapia topică sau sistemică este contraindicată în infecţia cu HSV1, HSV2 sau VZV, deoarece favorizează extinderea locală a leziunilor herpetice cutaneo-mucoase.

Tratamentul cronic supresiv (profilactic) în HG recurrent are avantajul că scade cu 70-100% frecvenţa recurenţelor, scade cu 90% excreţia virală asimptomatică, fapt care va reduce semnificativ şi transmiterea infecţiei pe cale sexuală. Dezavantajul este că recurenţele vor reapare după oprirea tratamentului cronic supresiv.

În HG se recomandă spitalizarea pacientului atunci când apar complicaţii precum retenţia acută de urină sau meningită acută limfocitară recurentă.

Pe lângă tratamentul cronic supresiv (profilactic) menţionat în tabelul 2, există şi posibilitatea unui tratament supresiv (profilactic) episodic, atunci când pacientul îşi cunoaşte factorul declanşator al recurenţelor de HL. Dacă factorul declanşator este expunerea la soare, se recmandă un tratament cu acyclovir oral, care să înceapă cu câteva zile înainte de expunerea la soare şi care să fie continuat pe toată perioada expunerii la soare şi încă 3-4 zile după încetarea factorului declanşator.

- *Herpesul zoster* (HZ): Indicaţiile ACV în HZ sunt limitate (Tabelul 3) la:
    - Prevenirea complicaţiilor oculare în HZ oftalmic: aciclovirul oral îşi păstrează încă indicaţia în HZ, dar valaciclovirul şi famciclovirul (care au o biodisponibilitate orală net superioară ACV-ului) sunt actualmente antiviralele preferate şi recomandate în HZ.
    - Forme severe de HZ (cu leziuni extinse, necroticohemoragice, complicaţii) sau cele care apar la pacienţii cu imunodeficienţe au indicaţie pentru ACV administrat IV.

Tabelul. 3. Herpesul zoster - indicaţii terapeutice şi posologii pentru acyclovir

Indicaţii	Posologie	Cale de administrare	Durată
H Zoster oftalmic[1]	800 mg x 5/zi	Oral	8-10 zile
HZ Rumsay Hunt	800 mg x 5/zi	Oral	8-10 zile
Orice formă de HZ la pacienţi cu vârsta peste 50 ani[2]	800 mg x 5/zi	Oral	8-10 zile
Forme severe de HZ şi/sau la pacienţi cu imunodepresie	10 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Herps Zoster în timpul sarcinii	10-15 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Legendă: 1- Prevenirea complicaţiilor oculare în cazul HZ oftalmic la adultul immunocompetent. Ori de câte ori este possibil, ACV-ul oral trebuie înlocuit cu V-ACV sau FCV per os. 2 - Pentru prevenţia algiei cronice post-zosteriene, care este mai frecvent întâlnită la pacienţii cu vârsta peste 50 de ani			

Pentru a creşte rata de succes a tratamentului cu ACV în HZ şi pentru a preveni complicaţiile (mai ales algia cronică post-zosteriană), tratamentul antivitral trebuie să respecte următoarele 3 reguli:

- Să fie iniţiat cât mai precoce - de preferat în primele 48-72 de ore după apariţia primelor semne clinice
- Să fie respectată doza zilincă (4 g/zi) şi numărul de 5 prize / zi, pentru a evita subdozarea
- Să fie respectată durata tratamentului, pentru a evita scurtarea duratei tratamentului.

- ***Varicela*** (Tabelul 4):

La pacientul imunocompetent

- La copil, ACV este indicat în varicella (V) în următoarele situații:
  - Nou-născutul cu varicelă
  - Nou-născutul dintr-o mamă la care V a debutat cu 5 zile anterior nașterii sau în primele 2 zile după naștere.
  - Copilul < 1 an (V poate îmbrăca forme mai severe sub vârsta de 1 an)
  - Adolescent (V poate îmbrăca forme mai severe după vârsta de 12 ani)
  - Copiii cu eczeme sau astm bronșic
  - Copiii aflați sub tratament cronic cu aspirină sau corticoizi
  - Copiii denutriți și cei din medii sociale defavorizate
- La adulți, varicela îmbracă forme mai severe decât la copii, cu risc de 25 de ori mai mare de complicații și deces, motiv pentru care multe ghiduri terapeutice recomandă tratamentul antiviral la toți adulții cu V, indiferent de forma clinică de boală. Alte ghiduri recomandă tratamentul antiviral în V la următoarele categorii de adulți:
  - Gravidele cu varicelă- deoarece sarcina este un factor de risc important pentru a dezvolta forme severe și complicate de V, cea mai frecventă complicație fiind pneumonia variceloasă ce poate evolua către insuficiență respiratorie acută și deces.
  - Formele medii și severe de V: cu erupții bogate sau cu complicații (ex. pneumonia variceloasă, encefalită etc).
  - Pacienții cu eczeme, care pot dezvolta eczema herpeticum.
  - Cazurile secundare și terțiare de boală, care sunt mai severe decât cazul inițial.
  - Pacienții aflați sub tratament cronic cu aspirină sau corticoizi.

La pacientul imunocompromis

V îmbracă forme severe și complicate la pacienții imunocompromiși, cu erupții extrem de bogate, necrotico-hemoragice, cu complicații viscerale (pneumonie, encefalită, hepatită etc) și cu risc de deces. De aceea, la adulții și la copiii imunocompromiși, tratamentul antiviral este obligatoriu în toate cazurile de V, fiind indicat aciclovirul IV, 10-15 mg / kg / 8 ore, timp de 8-10 zile.

Tabelul 4. Varicela: Indicații terapeutice și posologie pentru acyclovir

Indicații	Posologie	Cale de administrare	Durată
Varicelă la immunocompetent			
Forme severe, cu erupții bogate și / sau afectare viscerală (pneumonii, encefalite, hepatită)	10-15 mg/kg/8h[1]	IV	8-10 zile
Varicelă la femeia gravidă, indiferent de trimistrul de sarcină, dar mai ales atunci când erupție a apărut cu 8-10 zile anterior nașterii	15 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Varicela la nou-născut	20 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Tratament preventiv la nou-născut, atunci când mama a făcut varicelă cu 5 zile anterior nașterii sau la 2 zile după naștere	20 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Varicela la sugar, la copii cu eczema, astm bronșic și la cei aflați sub tratament cu aspirină sau corticoizi	20 mg/kg/8h	IV	8-10 zile
Varicela la adult	800 mg x 5/zi	PO	7-10 zile
Varicelă la imunodeprimat			
Varicela la imunodeprimate	10 mg/kg/8h[2]	IV	7-10 zile 14 zile când apare pneumonie variceloasă
Legendă: Posologia la copilul între 3 luni-1 an: 1. 250 mg/m^2/8 ore; 2. 500 mg/m^2/8 ore			

Efecte adverse

Aciclovirul este în general bine tolerat. Reacțiile adverse sunt rareori citate:

- După administrarea orală: greață, diaree, erupții cutanate
- După administrarea IV:

- Encefalopatie (1-4%) – mai ales în cazul pacientului cu insuficiență renală
- Afectarea reversibilă a funcției renale prin tubulopatie, raportată în sub 5% din cazuri. Se recomandă ca în timpul tratamentului cu ACV pacientul să se hiperhidrateze pentru a diminua riscul potential de cristalizare a ACV în tubii renali, în special la pacienții cu tratamente de lungă durată. Se mai recomandă prudență la pacienții cu litiază renală
- Reacțiile de hipersensibilitate sunt rare.
- Citoliză hepatică – rar

Interacțiuni medicamentoase

Riscul de nefrotoxicitate este crescut atunci când ACV este administrat concomitent cu alte medicamente cu potențial nefrotoxic (vancomicină, amfotericina B, aminoglicozide). Clearance-ul renal al ACV este diminuat în cazul asocierii cu cimetidine sau probenecid. ACV poate să scadă clearance-ul metotrexatului.

Precauții de utilizare și contraindicații

Administrarea IV a ACV se face prin perfuzie endovenoasă cu durata de minim 1 oră, pentru a evita precipitarea ACV în tubii renali și apariția unei necroze tubulare acute.
ACV este contraindicat în caz de alergie cunoscută la ACV, la V-ACV sau la excipienți din compoziția acestor preparate.
ACV de administrare orală este contraindicat în:
- Galactozemia congenitală
- Sindromul de malabsorbție a glucozei și galactozei
- Deficitul de lactază.

În insuficiența renală este necesară ajustarea dozei de ACV în funcție de clereance-ul la creatinină astfel:
- Clereance la creatinină 25-50 ml/ min: doza de ACV va fi 5 mg/kg/12h
- Clereance la creatinină 10-15 ml/min: doza de ACV va fi 5 mg/kg/24h
- Clereance la creatinină < 10 ml/min: doza de ACV va fi 2,5 mg/kg/24h

La om nu s-a raportat niciun efect malformativ după administrare ACV în timpul sarcinii. ACV se află în categoria de risc "B" a FDA.
Prescrierea ACV pe cale IV trebuie să fie precedată de controlul creatininei și transaminazelor și trebuie însoțită de o hidratare optimă.

Mod de administrare și dozare

Forme de prezentare:
- Fiole pentru administrare IV de 250 mg sau 500 mg;
- Comprimate de 200 mg, 400 mg sau 800 mg
- Suspensie (400 mg/ 5 ml)
- Unguent oftalmic
- Unguent pentru aplicații cutanate (5%)

Doze (Tabel nr 2, 3, 4):
- Per os: de la 400 mg x 2 / zi, până la 800 mg x 5 / zi, conform indicațiilor din tabelele 2,3,4;
- IV: 5-20 mg / kg / 8 h, conform indicațiilor din tabelele 2,3,4.
- Topic: se aplică în strat subțire la nivelul leziunii herpetice, fiind necesare 5 aplicații /zi. Eficiența preparatului topic cu ACV a fost documentată numai pentru herpesul labial cu leziuni superficiale și restrânse. ACV topic nu este eficient în HG și HZ, în care leziunile sunt mai profunde, motiv pentru care în HG și HZ este necesar tratamentul cu ACV per os sau IV.

ACV este antiherpeticul cel mai utilizat în țara noastră.

Rezistența la ACV

Rezistența la ACV este rareori raportată la pacienții imunocompetenți (sub 1%), în timp ce la pacienții imunodeprimați ajunge la 5-7%. Ea este definită in vitro printr-un IC50 de peste 2 mg/l.
În practica clinică curentă rezistența la aciclovir este supraestimată, deoarece este apreciată numai după criterii clinico-evolutive (evoluție lent favorabilă sau nefavorabilă sub tratament), fără a fi confirmată în laborator. De cele mai multe ori este vorba despre o subdozare a ACV, prin nerespectarea dozei zilnice sau a numărului de doze pe zi, care conduce la o scădere a concentrației serice de ACV și implicit la o scădere a eficienței acestuia. Principalul factor de risc pentru apariția rezistenței la ACV este imunodepresia prin infecție HIV (CD4 sub 100 /mm^3), post-transplant.

Mecanismele prin care se instalează rezistența la ACV sunt reprezentate în majoritatea cazurilor de mutații la nivelul genelor care codifică TK virală, cu apariția de tulpini deficiente în TK (82%) sau tulpini cu TK alterată (13%). Acest tip de rezistență afectează din păcate și restul antiviralelor din clasa analogilor nucleozidici, care necesită prezența TK pentru prima fosforilare.
Rezistența prin mutații la nivelul genelor care codifică ADN polimeraza virală este raeori citată (sub 5%).

1.2. VALACICLOVIR (V-ACV)

Structura chimică

Valaciclovir (V-ACV) este un prodrog al ACV, fiind un *L-valil ester de aciclovir.*

Modul de acțiune și mecanismele de rezistență

V-ACV, fiind un prodrog al aciclovirului, după ce este absorbit din tubul digestiv va fi complet transformat după primul pasaj hepatic în ACV și L-valină. Modul său de acțiune și mecanismele de rezistență sunt aceleași cu cele ale ACV.

Spectru antiviral

Activitatea *in vitro* a V-ACV este aceeași cu a ACV.
Biodisponibilitatea net ameliorată a V-ACV față de ACV, îl face mult mai atractiv decât forma orală de ACV pentru tratamentul infecțiilor cu VZV și HSV.

Farmacocinetică

Valaciclovirul are o biodisponibilitate orală de 54-70%, aceasta fiind net superioară ACV (15-21%). Eliminarea aciclovirului este predominent urinară, sub formă activă, motiv pentru care la pacientul cu insuficineță renală, doza trebuie ajustată în funcție de clearance-ul la creatinine.

Indicații terapeutice (Tabelul 5)

Utilizarea V-ACV este rezervată adulților și copiilor cu vârsta peste 12 ani.
Indicațiile V-ACV sunt:

- *Herpesul genital (HG)*
- *Infecții oculare cu HSV:*
  - Tratamentul keratitei și kerato-uveitei, cu excepția leziunilor severe, unde se recomandă ACV pe cale IV.
  - Prevenirea recurențelor oculare la subiectul immunocompetent:
    - Keratită epitelială la > 3 recurențe/an sau în cazul unui factor declanșator cunoscut
    - Keratita stromală și kerato-uveita, la > 2 recurențe/an
    - În cazul unei intervenții chirurgicale la ochi.
- *Herpes zoster (HZ):*
  - HZ non-oftalmic la subiecții imunocompetenți, în special după vârsta de 50 de ani: beneficiul este în principal prevenirea durerii asociate HZ, cu reducerea incidenței și duratei acesteia.
  - HZ oftalmic la subiecți imunocompetenți indiferent de vârstă și la subiecții moderat imunocompromiși, în vederea prevenirii complicațiilor oculare.
  - HZ non-oftalmic la subiecți moderat imunocompromiși, pentru prevenirea formelor severe.
  - În toate situațiile de mai sus, tratamentul cu V-ACV trebuie început cat mai devreme, în primele 72 de ore de la apariția manifestări cutanate și trebuie respecată doza zilnică și ritmul de administrare.
- *Infecții cu CMV*: singura indicație a V-ACV pentru infecția CMV este prevenirea infecțiilor cu CMV în cazul pacienților transplantați.

Reacții adverse și interacțiuni medicamentoase

Reacțiile adverse și interacțiunile medicamentoase sunt aceleași cu cele descrise pentru aciclovir.

Precauții de utilizare și contraindicații

Este necesară ajustarea dozelor în caz de insuficiență renală.
În timpul tratamentului trebuie asigurată o hidratare corespunzătoare a pacientului.
Contraindicații: în caz de alergie la V-ACV, ACV sau la excepienți din compoziția acestora.
V-ACV se află în categoria "B" de risc FDA în sarcină.

Mod de administrare și dozare

Singura formă de prezentare este cea orală: comprimate de 500 mg de V-ACV.
Dozare: per os: 500 mg x 1 / zi, 500 mg x 2/zi sau 1000 mg x 3 / zi (Tabel 5).
Deși este înregistrat în România, V-ACV este mai puțin cunsocut de comunitatea medicală din țara noastră, fiind subutilizat în practica clinică curentă, în pofida faptului că el este net superior ACV-ului. V-ACV este diponibil în țara noastră sub denumirea comercială de *Valtrex.*

Tabelul 5. Valaciclovir- indicații și posologii

Indicație	Posologie	Durată
HZ la adultul imunocompetent și pacientul moderat imunodeprimat		
HZ	1000 mg x 3/zi	7 zile
Herpes genital și herpes orofacial al adultului		
Primoinfecție	500 mg x 2/zi	10 zile
Recurență	500 mg x 2/zi (în 1-2 prize/zi) 1000 mg x 2/zi - în caz de imunosupresie	5 zile
Prevenția recurențelor de HG și herpes oro-facial (HOF) - atunci când sunt > 6 recurențe / an	500 mg/zi (în 1-2 prize/zi) 500 mg x 2/zi - în caz de imunosupresie	6-12 luni, apoi reevaluare
Prevenția leziunilor herpetice după chimioterapie sau radioterapie	500 mg x 2/zi	Pe durata neutropeniei
Infecții oculare la adultul immunocompetent		
Tratamentul keratitei, kerato-uveitei (non-severe)	500 mg x 2/zi	7-14 zile
Prevenția recurențelor de: - keratită epitelială (la >3 recurențe/an) - kerato-uveite (la > 2 recurențe/an)	500 mg/zi	6-18 luni, apoi reevaluare
Prevenția recidivelor în caz de chirurgie oculară	500 mg/zi	În funcție de recomandare

1.3. FAMCICLOVIR (FCV)

Structură chimică

FCV este prodrogul penciclovirului (PCV), acesta din urmă având proprietăți farmacocinetice slabe, care fac imposibilă luarea lui în considerare pentru utilizarea sa pe cale orală.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență

Penciclovirul este un analog al guanozinei, care după 3 fosforilări succesive sub acțiunea unor kinaze celulare este tranformat în PCV-TP, care este forma activă a PCV.
Ca și în cazul ACV, rezistența HSV la FCV este legată de apariția mutațiilor la nivelul TK și mult mai rar la nivelul ADN polimerazei virale, cu mențiunea că rezistența la FCV este rară în absența deficitului imun. Tulpinile virale rezistente la ACV sunt rezistente și la V-ACV și FCV.

Spectrul antiviral

FCV este activ *in vitro* pe HSV-1, HSV-2 și VZV, inclusiv pe unele tulpini rezistente la ACV și unele tulpini rezistente la foscarnet, dar activitatea sa pe CMV și EBV este limitată. Valorile CI50 pentru HSV-1, HSV-2 și VZV sunt similare cu cele pentru ACV.

Farmacocinetică

După administrarea orală, FCV se absoarbe rapid la nivel intestinal, apoi este rapid metabolizat la nivel hepatic în PCV. Biodispobilitatea sa este de 77%. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 2 ore, iar timpul de înjumătățire intracelulară este cuprins între 9-20 de ore.

Indicații terapeutice

Utilizarea FCV este rezervată adulților.
FCV are următoarele indicații:

- *Infecții cu VZV: herpes zoster (HZ)*
  - Tratamentul HZ în scopul prevenirii durerii cronice postzosteriene
  - Tratamentul HZ oftalmic în scopul prevenirii complicațiilor oculare la adulții imunocompetenți
  - Tratamentul HZ la adulții moderat imunocompromiși
- *Infecții cu HSV: herpes genital (HG):*
  - Tratamentul primului episod de HG și al recurențelor de HG la adulții imunocompetenți
  - Tratamentul recurențelor de HG la adulții imunocompromiși
  - Prevenirea recurențelor de HG la adulții imunocompetenți și imunocompromiși

Efecte adverse

Efectele adverse cele mai des întâlnite la FCV sunt: cefaleea, greața, astenia fizică

Interacțiuni medicamentoase

FCV nu are interacțiuni medicamentoase cu impact clinic.

Precauții pentru utilizare și contraindicații

FCV este contraindicat în caz de sensibilizare cunoscută la FCV. Doza de FCV necesită ajustare în caz de insuficiență renală.
FCV nu este recomandat în timpul sarcinii.

Mod de administrare și dozare

Prezentare: comprimate de 500 mg și de 125 mg.
Posologie:

- La pacienții imunocompetenți
  - Tratamentul HG:
    - Primoinfecție: 250 mg x 3/zi, timp de 5 zile
    - Recurență: 125 mg x 2 / zi timp de 5 zile.
  - Prevenirea durerii și a complicațiilor HZ: 500 mg x 3 / zi, timp de 7 zile.
  - Prevenirea recurențelor de HG: 250 mg / zi, cu reevaluare la maximum 12 luni.
- La pacienții adulți imunocompromiși:
  - Tratamentul HZ: 500 mg x 3 / zi, timp de 10 zile
  - Tratamentul HG recurent: 500 mg x 2 / zi, timp de 7 zile.
  - Prevenirea recurențelor HG: 500 mg x 2 / zi

Deși este înregistrat în țara noastră sub denumirea comercială de *Famvir*, FCV este utilizat rareori în practica clinică curentă din țara noastră.

1.4. FOSCARNET (FOS)

FOS are activitatea anti-HSV și anti-VZV, inclusiv asupra infecțiilor cutaneomucoase cu tulpini HSV și VZV rezistente la ACV, survenite la pacienți imunodeprimați.
Doza uzuală de FOS pentru această indicație este de 180 mg / kg / zi, divizată în 2 perfuzii endovenoase, cu durată de cel puțin 1 h fiecare, la pacienții cu funcție renală normală.
Durata tratamentului cu FOS în infecțiile HSV și VZV rezistente la ACV este de 10 zile (în cazul afectării cutanate) si de 15 zile (în cazul afectării viscerale).
Din păcate, FOS nu este disponibil în țara noastră.

1.5. CIDOFOVIR (CDV)

Activitatea anti-HSV a CDV permite teoretic utilizarea lui în infecțiile cu HSV rezistente la ACV și la ganciclovir, cu excepția tulpinilor rezistente prin mutații la nivelul genei ADN polimerazei virale.
CDV nu este disponibil în țara noastră.

1.6. GANCICLOVIR (GCV)

In vitro, GCV este activ pe HSV și VZV, dar interesul pentru aceste indicații este limitat deoarece nu este activ pe tulpinile de HSV și VZV rezistente la ACV.

1.7. BRIVUDINA

Brivudina (B) este un analog nucleozidic activ pe HSV1 și VZV.

Mecanism de acțiune

La fel ca ceilalți analogi nucleozidici cu activitate pe herpesvirusuri, B inhibă competitiv ADN polimeraza virală, blocând astfel replicarea virală.

Posologie și indicații

În România, B este disponibilă pentru administrare orală, sub formă de comprimate de 250 mg, cu denumirea comercială de *Brival*. Brivudina este indicată în tratamentul HZ, doza recomandată fiind de 1 comprimat/zi, timp de 7 zile. Trebuie menționat că B nu este aprobată în toate țările europene și nu este aprobată de către FDA în SUA, datorită toxicității sale și a interacțiunilor medicamentoase.
Ghidurile internaționale nu includ B pe lista de tratamente acceptate pentru HZ, având în vedere existența unor alternative mai eficiente și mai puțin toxice.

Contraindicații și precauții

B nu este permisă în sarcină, la copii și adolescenți. Ea are o serie de interacțiuni medicamentoase periculoase, astfel co-administrarea B cu anumite chimioterapice (5 fluorouracil) sau antifungice (Flucitozină) determină o mielotoxicitate severă, cu risc vital, precum și reacții gastrointestinale grave. Co-administrarea B cu anti-parkinsoniene dopaminergice poate precipita apariția coreei.

Reacții adverse

B are numeroase reacții adverse, dintre care cele mai frecvente sunt:

- Toxicitate hematologică: neutropenie, anemie, limfomonocitoză
- Reacții adverse alergice cutanate și bronhospasm
- Reacții adverse neurologice: insomnie, cefalee, anxietate, vertij, somnolență, parestezii
- Hipertensiune arterială
- Tulburări gastrointestinale și hepatice: vărsături, diaree, dureri abdominale, citoliză hepatică, hiperbilirubinemie, steatoză hepatică
- Reacții adverse generale: astenie, sindrom pseudogripal.

1.8. TRIFLURIDINA

Trifluridina este un analog nucelozidic scoz din uz pentru administrarea sistemică datorită toxicității. Actualmente se folosește numai ca preparat topic – soluție oftalmică 1%, pentru tratamentul keratitei epiteliale recurente și keratoconjunctivitei acute determinate de HSV, în asociere cu un antiviral activ pe HSV de uz sistemic (oral sau IV).

2. ANTIVIRALE ACTIVE ASUPRA VIRUSULUI CITOMEGALIC (CMV)

Moleculele anti-CMV disponibile actualmente sunt ganciclovirul, valganciclovirul, foscarnetul și cidofovirul.

2.1. GANCICLOVIR ȘI VALGANCICLOVIR

Ganciclovir (GCV) este prima moleculă utilizată în infecția cu CMV, care reprezintă încă tratamentul de referință pentru CMV.

Structura și mecanismul de acțiune

GCV este un analog aciclic guanozinic, foarte asemănător cu ACV, de care diferă prin adăugarea unei grupări hidroximetil. În celulă, ganciclovirul este transformat în forma sa activă de ganciclovir trifosfat (GCV-TP), care este încorporat în ADN-ul viral ca falsă piatră de construcție cu funcție de "*codon-stop*", cu blocarea ADN-polimerazei virale (proteina UL54), fapt care conduce la blocarea sintezei ADN-ului viral și implicit la blocarea replicării virale. Prima fosforilare a GCV are loc sub acțiunea unei enzime a CMV cu rol de proteinkinază, numită fosfotransferaza UL97, iar următoarele 2 fosforilări se desfășoară sub acțiunea unor kinaze celulare.

Formele de prezentare ale GCV sunt:

- GCV pulbere pentru prepararea soluției de administrare IV: flacoane a 500mg
- GCV pentru administrarea topică: gel oftalmic 1,5 mg/g pentru tratamentul keratitelor herpetice superficiale.
- GCV pentru administrare intravitreană (dispozitiv intravitrean) – care este utilizat pentru tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA, fiind recomandat atunci când retinita este extinsă sau se invecinează cu macula. Având exclusiv o acțiune locală, această formă de administrare nu este activă asupra unor localizări extraoculare ale infecției CMV și nici asupra unei retinite la ochiul contralateral. De aceea, atunci când se suspectează prezența unor afectări CMV extraoculare asociate retinitei CMV, se recomandă asocierea la tratamentul intravitrean cu GCV a unui tratament intravenos cu GCV. Denumirea comercială a dispozitivului intravitrean cu GCV este *Vitrasert.*

În țara noastră este disponibil numai GCV de administrare IV, sub denumirea comercială de *Cymevene.*

Valganciclovir (V-GCV) este prodrogul GCV, de adminsitrare exclusiv orală, sub formă de tablete de 450 mg. V-GCV este disponibil în țara noastră sub denumirea comercială de *Valcyte.*

Spectrul de activitate și farmacocinetică

In vitro, GCV este foarte activ împotriva CMV, este mai puțin activ asupra HSV, fiind și mai puțin activ împotriva VZV și EBV. Difuzia la nivelul meningelui și SNC este mediocră.

GCV se elimină sub formă activă (nemetabolizată) pe cale renală.

Biodisponibilitatea GCV după administrarea orală este foarte scăzută (5%), motiv pntru care actualmente forma orală de GCV a fost abandonată, fiind utilizată exclusiv forma de administrare intravenoasă.

V-GCV este un prodrog al GCV cu biodisponibilitate net superioară GCV (60%). O doză de V-GCV de 1800 mg / zi pe cale orală face posibilă obținerea unei concentrații plasmatice de GCV, apropiată de cea obținută cu doza de 10 mg/kg de GCV pe cale intravenoasă. Este recomandată administrarea V-GCV odată cu alimentele.

Indicații și posologie

- *Infecții cu CMV la pacienții cu infecție HIV*

Retinita CMV

Tratamentul de atac se poate face cu:

- GCV, IV: 5 mg / kg / 12 ore, în perfuzii endovenoase, până la vindecarea completă a leziunilor vizibile la examenul fundului de ochi (FO), durata tratamentului de atac fiind de 3 săptămâni. Rata de răspuns este de 85%.
- V-GCV, PO: 900 mg x 2 / zi, timp de 3 săptămâni. V-GCV este indicat numai în formele ușoare de retinită CMV și numai la pacienții fără tulburări de absorbție digestivă.

Tratamentul de întreținere are ca obiectiv prevenirea recurențelor de retinită CMV pe perioada în care valoarea CD4 rămâne < 100 mm^3. În acest scop se recomandă:

- V-GCV, PO, 900 mg / zi, per os, în doză unică zilnică, care trebuie continuat până când sunt indeplinite următoarele criterii: dispariția leziunilor retiniene active, nivelul de limfocite CD4 se menține peste 100 /mmc timp de 3 luni consecutiv, viremia CMV și HIV se mențin nedetectabile timp de 3 luni consecutiv.

Tratamentul preemptiv este indicat la un pacient cu risc înalt de retinită CMV, înainte de apariția semnelor clinice de retinită, atunci când viremia CMV atinge un anumit prag.

Se recomandă demararea terapiei preemptive atunci când încărcătura CMV ajunge la valori >10^3-10^4 UI / ml sau atunci când are loc o creștere rapidă și semnificativă a viremiei CMV, la un pacient al cărui număr de limfocite CD4 este < 100 / mm^3. Un astfel de tratament preemptiv cu V-GCV poate preveni o infecție oportunistă cu CMV, localizarea retiniană fiind cea mai frecventă (80% din cazuri). Schema de tratament recomandată ca terapie preemptivă este:

- V-GCV, PO: 900 mg / zi, per os, în doză unică zilnică

Tratament local intravitrean

Tratamentul intravitrean este preferat atunci când leziunile retiniene sunt extinse sau sunt localizate aproape de mască. Aceasta formă de adminsitrare este eficientă local (intraocular), dar nu poate trata o infecție sistemică cu CMV și nici o retinită contralaterală sau o localizare extraoculară. De aceea, tratamentul intravitrean ar trebui să fie asociat cu un tratament sistemic cu V-GCV PO sau cu GCV IV.

Alte localizări CMV non-retiniene la pacientul cu infecție HIV

Tratament de atac:

- GCV, IV: 5 mg / kg / 12 ore, timp de 2-3 săptămâni, în funcție de localizarea și severitatea bolii.
- V-GCV, PO poate fi administrat în continuarea tratamentului cu GCV IV, atunci când starea clinică se ameliorează și după ce s-a obținut stabilizarea infecției cu CMV.
- În cazul manifestărilor neurologice se recomandă asocierea GCV, IV+FOS, IV.

Tratamentul de întreținere se face sistematic și trebuie prelungit până când timp de 3 luni consecutiv valori limfocitelor CD4 s-au menținut > 100/mm^3.

- *Infecții cu CMV la pacienții imunodeprimați non-HIV*

La această categorie se încadrează în primul rând pacienții transplantați, care au risc crescut de infecție CMV, cea mai frecventă localizare a infecției CMV post-transplant fiind cea pulmonară.

Tratamentul curativ:

- GCV, IV este de primă intenție: 5 mg / kg / 12 h în perfuzii intravenoase, timp de minim 21 de zile.
- V-GCV, PO, 900 mg x 2 / zi poate fi utilizat la adulții cu forme ușoare, în absența unor tulburări de absorbție digestivă.
- Durata minimă a tratamentului curativ este de 2 săptămâni, cu monitorizarea săptămânală a încărcăturii virale CMV.

Tratamentul preemptiv:

- Tratamentul preemptiv constă în inițierea unei terapii anti-CMV la pacienții cu risc crescut de infecție CMV, înainte de apariția primelor semne clinice de infecție CMV, în scopul prevenirii apariției acestora. Acest tip de tratament trebuie inițiat atunci când se atinge un anumit prag al încărcăturii virale, prag care variază în funcție de boala de fond și de nivelul imunosupresiei. În general, acest prag este cuprins între 10^3-10^4 UI / ml. Schemele terapeutice recomandate sunt:
  - GCV, IV, în doză curativă: 5 mg / kg / 12 h în perfuzii endovenoase, pentru minim 1 săptămână
  - V-GCV, PO, 900 mg x 2/zi, oral, pentru minim 1 săptămână.

  Este necesară monitorizarea virusologică (viremie CMV) o dată pe săptămână pentru a adapta durata tratamentului.

Terapia preemptivă are ca obiectiv reducerea riscurilor de apariție și reducerea severității preumoniei CMV la pacienților cu transplant de măduvă osoasă. La primitorii de grefe de organe solide, terapia preemptivă ajută la prelungirea supraviețuirii grefei.

Profilaxia primară a infecției cu CMV

V-GCV este adesea indicat în tratamentul profilactic primar al infecțiilor cu CMV la toți pacienții transplantați seronegativi pentru CMV, care au beneficiat de un transplant de organ de la un donator seropozitiv pentru CMV (D + / R-).

Doza de V-CCV recomandată este de 900 mg x 1/zi, per os.

Tratamentul trebuie început în primele 10 zile după transplant și trebuie continuat timp de 3-6 luni, în funcție de organul transplantat, dar și de intensitatea și durata imunosupresiei. Se recomandă un tratament de minim 6 luni pentru transplantul de plămân și de intestin subțire Se consideră că tratamentul de inducție cu anticorpi anti-limfocitari are cel mai înalt risc de infecție CMV. Profilaxia primară are dezavantajul că împiedică răspunsul imun anti-CMV, existând astfel riscul apariției tardive a unei bolii CMV, după oprirea tratamentului profilactic. Acest risc este estimat la 18-30% la 12 luni după transplantul de organe, fapt care justifică o monitorizare atentă de lungă durată.

O altă strategie pentru prevenția infecțiilor cu CMV în situația D + / R- se bazează pe monitorizarea sistematică a viremiei CMV și inițierea tratamentului preemptiv cu doze curative atunci când se pozitivează viremia CMV.

Principalele efecte secundare

Efectele secundare la GCV sunt frecvente și uneori necesită întreruperea GCV sau înlocuirea acestuia cu un alt antiviral. Efectele adeverse ale GCV / V-GCV sunt:

- *Toxicitatea hematologică* (medulară) exprimată prin pancitopenie reversibilă este cea mai frecventă reacție adversă a GCV, neutropenia fiind de departe cel mai frecvent raportată. În primele 14 zile de tratament trebuie monitorizată hemoleucograma la fiecare 2-3 zile pentru a surprinde o eventuală toxicitate hematologică. În timpul tratamentului de întreținere se recomandă efectuarea hemogramei la interval de 2-4 săptămâni.
- *Nefrotoxicitate* cu retenție azotată
- Tulburări *neuropsihiatrice*: depresie, anxietate, sindrom confuzional, cefalee, insomnie, disgeuzie, parestezii, neuropatie periferică, convulsii
- Tulburări *oculare*: edem macular
- Tulburări *digestive*: diaree, vărsături, dureri abdominale, dispepsie, disfagie
- Toxicitate *hepatică*: creșteri ale transaminazelor și enzimelor de colestază
- Tulburări *musculo-scheletice*: mialgii, artralgii, spasme musculare
- Tulburări *generale*: astenie, febră, frisoane, durere toracică, dispnee.
- GCV are efect *mutagen, teratogen, carcinogen și afectează fertilitatea.*
- *Efecte secundare indirecte* datorate necesității unui abord venos prelungit și a unui cateter central pentru administrarea IV a GCV.

Interacțiuni medicamentoase

Riscul de neutropenie este crescut prin asocerea GCV cu alte medicamente cu potențial hematotoxic: sulfonamide, dapsonă, pentamidină, flucitozină, citostatice, zidovudină, cotrimoxazol.

Riscul de nefrotoxicitate crește dacă GCV este asociat cu alte medicamente nefrotoxice (ex. amfotericina B, vancomicină, aminoglicozide).

Precauții de utilizare

- GCV se administrează exclusiv sub forma de perfuzie endovenoasă lentă (1 oră). Administrarea IM sau subcutanată a GCV este contraindicate, deoarece poate cauza necroză tisulară.
- Hidratarea corectă a pacienților este absolut necesară, iar în cazul insuficienței renale, doza trebuie ajustată la clearance-ul creatinină.
- Este necesară precauție la pacienții cu citopenii hematologice, mai ales dacă GCV este asociat cu alte medicamente care produc citopenii. Dacă este necesar, GCV poate fi administrat la pacienții neutropenici, dar numai cu administrarea concomitentă a factorului de creștere granulocitară.
- Pentru creșterea biodisponibilității cu 30% se recomandă adminstrarea V-GCV în timpul meselor.
- Monitorizare hematologică de 1-2 ori pe săptămână în timpul tratamentului de atac și de 1-2 ori pe lună în timpul tratamentului de întreținere.

Contraindicații

Contraindcațiile GCV sunt:

- Hipesensibilitate cunoscută la GCV sau V-GCV.
- Sarcina, alăptarea.

Rezistența CMV la GCV / V-GCV

La transplantați, riscul de apariție a rezistenței la GCV ete estimat la 5-10%, riscul fiind mai mare la pacienții cu transplant de plămâni. În majoritatea cazurilor, mecanismul de instalare a rezistenței CMV la GCV constă

în apariția unor mutații la nivelul genei care codifică sinteza fosfotransferazei UL97, cea care asigura prima fosforilare a GCV. Acest tip de rezistența la GCV nu afectează și foscarnetul, care are un mecanism de acțiune diferit, independent de UL97.
Rareori rezistența la GCV se instalează ca urmare a apariției unor mutații la nivelul genei care codifică ADN-polimeraza virală (UL54), situație în care rezistența va afecta atât GCV, cât și foscarnetul și cidofovirul.
Factorii de risc pentru apariția rezistenței sunt:

- Subdozarea - care permite persistența unei minime replicări virale, fapt ce favorizează apariția mutațiilor de rezistență.
- Tratamentele prelungite
- Imunodepresia
- Statusul pre-transplant (D + / R-)

Confirmrea rezistenței CMV la GCV se face prin teste fenotipice sau genotipice.

2.2. FOSCARNET (FOS)

Structura și mecanismul de acțiune

Foscarnet (FOS) este un analog organic al pirofosfatului anorganic, care blochează situsul pirofosfat de legare al ADN-polimerazei virale la nivelul nucleozidelor, fapt care va conduce la blocarea replicării ADN-uui viral și implicit la blocarea replicării virale. Nefiind un analog nucleozidic, FOS nu necesită fosforilare sub acțiunea fosfotransferazei virale UL97, fapt care antrenează o scădere a selectivității pentru celulele infectate, ceea ce are drept consecință pătrunderea FOS și în celulele neinfectate și creșterea toxicității sistemice.
FOS se prezintă exclusiv ca preparate de administrare IV, fiind condiționat în flacoane de 6 g. Denumirea comercială cea mai răspândită este *Foscavir*. Din păcate FOS nu este disponibil în țara noastră.

Spectrul antiviral și farmacocinetică

FOS are un spectru antiviral larg de activitate care cuprinde:

- CMV - inclusiv tulpinile rezistente la GCV, prin deficiențe la nivelul fosfotransferazei UL97
- HSV, VZV - inclusiv tulpinile rezistente la ACV, prin deficiențe la nivelul TK.
- HIV – FOS inhibă reverstranscriptaza

FOS se administrează exclusiv IV, deoarece este greu tolerat digestiv și are o biodispobilitate orală redusă (7-9%).
FOS se fixează la nivelul osului, având un efect de chelare a ionilor de Ca, Mg, Fe, Zn.
FOS trece în LCR, unde atinge concentrații cuprinse între 10 -70% din concentrațiile plasmatice.
Eliminarea FOS este în proporție de 80-90% pe cale renală, sub formă activă, nemetabolizată. Insuficiența renală prelungește semnificativ timpul de înjumătățire al FOS, conducând la creșterea concentrațiilor serice de FOS.

Indicații și posologie

Principalele indicații ale FOS sunt:

- Infecția CMV la pacienți cu pancitopenii hematologice severe, la care este compromisă utilizarea GCV, situație în care se recomandă asocierea FOS cu factori de creștere hematopoietici.
- Infecția cu tulpini CMV rezistente la GCV.

- *Infecții cu CMV la pacienți cu infecție HIV*

  Retinită

  Tratament de atac:

  - FOS, IV: 180 mg / kg / 24 ore, fracționată în 2-3 perfuzii endovenoase lente / zi (durata perfuziei = 60-90 min), până la vindecarea completă a leziunile vizibile la examenul fundului de ochi, durata medie a tratamentului de atac fiind de 3 săptămâni. Se recomandă o bună hidratare IV a pacientului înainte de perfuzia cu FOS. Rata de răspuns favorabil este de 85%.

  Tratament de întreținere:

  - FOS, IV: 90-120 mg / kg / 24 ore, într-o singură perfuzie endovenoasă lentă (durata perfuziei = 2 ore), asociată cu hidratare corespunzătoare intravenoasă. Tratamentul de întreținere trebuie menținut atâta timp cât durează imunosupresia.

  Alte localizări ale infecției CMV

  Tratamentul de atac este identic cu tratamentul retinitei, durata fiind de 14 zile în infecțiile tractului digestiv superior (esofagită CMV).

- *Infecții cutaneomucoase cu HSV*

  În cazul infecțiilor cu HSV rezistente la ACV, survenite la pacienții imunocompromiși:

  - FOS, IV: 90-120 mg / kg / 24 ore, fracționată în 2-3 perfuzii endovenoase lente /zi (durata perfuziei = minim 1 oră), pentru o durată de 2-3 săptămâni.

Efecte adverse

- *Nefrotoxicitatea* apare la peste 30% din pacienții tratați cu FOS și se datorează acțiunii toxice a FOS asupra tublior renali (tubulopatie). Aceasta poate fi parțial prevenită printr-o hidratare intravenoasă corespnzătoare asociată perfuziei cu FOS. Afectarea renală se traduce prin retenție azotată, proteinuria și uneori printr-un tablou clinic de necroză tubulară acută. Aceste modificări apar de obicei în a 2-a săptămână de tratament și sunt reversibile la câteva săptămâni după oprirea terapiei cu FOS. Pentru prevenirea afectării renale se recomandă hidratarea pacientului cu 1 litru de ser fiziologic înainte de fiecare perfuzie cu FOS.
- *Tulburări electrolitice:* hipokaliemie, hipomagnezemie, hipo- sau hiperfosfatemie, uneori hipocalcemie simptomatică. Aceste anomalii apar ca urmare a efectului chelator al FOS asupra cationilor divalenți și ar trebuie prevenite, sau atunci când nu pot fi prevenite, trebuie detectate și corectate precoce pe cale orală sau intravenoasă.
- *Tulburări neurologice:* cefalee, convulsii, halucinații, parestezii la nivelul extremităților.
- *Ulcere genitale* prin mecanism caustic, care pot fi prevenite prin hidratare corespunzătoare și toaleta riguroasă a meatului urinar după fiecare micțiune.
- *Tulburări digestive:* greață, vărsături, diaree, pancreatită.
- *Sindrom edematos*, care poate fi favorizat de hidratarea asociată sistematic tratamentului cu FOS.
- Rareori: anemie, trombocitopenie, amețeli, erupții cutanate, tromboflebită.

Interacțiuni medicamentoase

Asocierea FOS cu medicamente nefrotoxice potențează toxicitatea renală a foscarnetului (ex. vancomicină, aminoglicozide, amfotericină B, pentamidina IV), motiv pentru care aceste asocieri trebuie evitate.
Co-administrarea FOS cu medicamente hipocalcemice crește riscul de hipocalcemie.

Precauții de utilizare

Riscul de toxicitate renală al FOS este crescut prin administrarea concomitentă de medicamente care inhibă secreția tubulară renală. Doza de FOS trebuie ajustată în cazul creșterii creatininei. Monitorizarea tratamentului include monitorizarea regulată a ionogramei sanguine și a creatininei serice, a calciului seric, fosforemiei și magnesiemiei:

- de 1-2 ori / săptămână în timpul tratamentului de atac
- de 1-2 ori / lună în timpul tratamentului de întreținere.

Contraindicații

Insuficiența renală este o contraindicație relativă pentru utilizarea FOS, neputând fi o contraindicație absolută, din cauza gravității infecțiilor CMV, precum și a lipsei de alternative terapeutice.
FOS este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării

Rezistența

Rezistența la FOS este raeori raportată. Ea apare prin mutații la nivelul genei UL54, care codifică ADN-polimeraza virală. Tulpinile de CMV rezistente la FOS prin acest mecanism sunt rezistente concomitant și la GCV și CDV.

2.3. CIDOFOVIR (CDV)

Structură, spectru antiviral și farmacocinetică

Cidofovirul (CDV) este un analog nucleozidic monofosforilat de citozină. CDV inhibă sinteza ADN-ului viral printr-un mecanism similar cu cel al ACV, dar se deosebește de acesta prin faptul că fiind deja monofosforilat nu necesită o enzimă virală pentru transformarea sa în forma activă de CDV-difosfat, toate fosforilările fiind asigurate de niște enzime celulare. Acest fapt conduce la scăderea selectivității CDV pentru celulele infectate și implicit la creșterea toxicității sale sistemice, ca urmare a afectării celulelor neinfectate. Fiind monofosforilat, CDV este activ și pe tulpinile de HSV și VZV rezistente la ACV prin mutații la nivelul genei care codifică TK, precum și pe tulpinile CMV rezistente la GCV prin mutații la nivelul genei UL97, care codifică fosfotransferaza.
Biodisponibilitatea după administrarea orală este redusă (sub 5%), motiv pentru care CDV este un pereparat de adminsirare exclusiv IV, fiind condiționat în flacoane de 375 mg. Denumirea comercială cea mai răspândită este *Vistide*.
Timpul de înjumătățire este între 17-65 de ore, fapt care permite o administrare spațiată.
Brincidofovirul este un prodrog al cidofovirului, aflat în curs de dezvoltare, care are o toxicitate renală mult redusă.
Eliminarea CDV se face pe cale renală, sub formă activă (nemetabolizată) în proporție de 90%.

Indicații și posologie

Indicațiile CDV în infecția cu CMV sunt similare cu cele ale FOS, cu mențiunea că CDV are avantajul administrării săptămânale (în tratamentul de atac) sau la fiecare două săptămâni (în tratamentul de întreținere).

- ***Retinita CMV*** la pacienții adulți cu infecție cu HIV, atunci când GCV și FOS sunt considerate inadecvate:
  - Tratament de atac: CDV, IV, 5 mg / kg în perfuzie endovenoasă lentă (durată = 1 oră), 1 perfuzie pe săptămână, timp de 2 săptămâni.
  - Tratament de întreținere: CDV, IV, 5 mg / kg, în perfuzie endovenoasă lentă (durată = 1 oră), 1 perfuzie la fiecare 2 săptămâni.

  Tratamentul trebuie însoțit de o bună hidratare IV și de adminsitrarea de probenecid per os după următoarea schemă:
  - 2 g de probenecid PO, cu 3 ore înaintea perfuziei cu CDV,
  - 1 g probenecid PO, la 2 ore și apoi la 8 ore după perfuzia cu CDV.

  Probenecidul va reduce clearance-ul renal al CDV și va conduce la creșterea concentrației plasmatice a acestuia.

În tabelul 6 este sintetizată posologia pentru principalele molecule anti-CMV în infecția CMV la pacienții cu infecție HIV.

Tabelul 6. Posologia principalelor molecule anti-CMV în infecția CMV la pacienții cu infecție HIV

Molecula anti-CMV	Cale de administrare	Doza pentru tratament de atac	Doza pentru tratament de întreținere
Ganciclovir	IV (60 minute)	5 mg/kg/12 h, 14-21 zile	5 mg/kg/24h
Valganciclovir	PO - în timpul mesei	900 mg / 12 h, 14-21 zile	900 mg/24 h
Foscarnet	IV (> 60 minute)	90 mg/kg/12h, 14-21 zile	90-120 mg/kg/24h
Cidofovir	IV (> 60 minute)	5 mg/kg/săpt, 2 săptămâni	5 mg/kg/2 săptămâni

Principalele efecte adverse

- *Nefrotoxicitatea* – este principalul efect advers al CDV. Ea este dependentă de doză și poate fi definitivă. CDV produce leziuni necrotice și degenerative la nivelul TCP, deseori ireversibile. Afectarea renală produsă de CDV se manifestă prin retenție azotată, proteinurie, glicozurie, fosfaturie și poliurie. Nefrotoxicitatea poate fi evitată prin următoarele măsuri: hidratare corespunzătoare, administrarea concomitentă de probenecid și ajustarea dozelor după clearance-ul la creatinină.
- *Afectare oculară*: uveită.
- *Hepatotoxicitate* – citată rar, după doze mari de CDV.
- *Neutropenie*
- *Efect mutagenic, gonadotoxic, embryotoxic și teratogenic.*
- Probenecidul, utilizat în asociere cu CDV pentru a reduce riscul de toxicitate renală, poate cauza: exantem, tulburări digestive sau hematologice.

Interacțiuni medicamentoase:

Este absolut contraindicată asocierea CDV cu alte medicamente nefrotoxice (ex. amfotericina B, vancomicină, aminoglicozide etc).

Probenecidul prelungește timpul de înjumătățire al altor medicamente prin scăderea clearance-ului lor renal (ex. aciclovir, cefalosporine, fluoroquinolone, ganciclovir, peniciline, zidovudină).

Contraindicații

Cidofovirul este contraindicat în caz de insuficiență renală cu clearance la creatinine < 55 ml / min sau cu proteinuria > 100 mg / zi.

2.4. REZISTENȚA LA MOLECULELE ANTI-CMV

Rezistența la ganciclovir este cel mai des legată de mutații la nivelul genei UL97, care codifică fosfotransferaza virală, enzimă care asigură prima fosforilare a GCV. Acest tip de rezistență clinică apare cu o frecvență de până la 8% în cazul tratamentelor prelungite, aplicate în infecții cu încărcătura virală CMV ridicată.

Rezistența la foscarnet sau cidofovir este încă foate rar raportată, dar incidența ei este în ușoară creștere. Rezistența la FOS și CDV este datorată unor mutații localizate la nivelul genei UL54, care codifică polimeraza virală. Aceste mutații trebuie căutate în caz de eșec clinic și / sau virusologic în timpul utilizarea monoterapiei sau a unor terapii combinate cu aceste molecule.

Asocierea GCV + FOS este rezervată tratamentului de atac în localizările SNC ale infecției CMV sau în cazul infecților cu tulpini CMV care au mutații de rezistență (UL54 sau UL54 + UL97).

Este imperios necesar ca arsenalul anti-CMV să se extindă cu moleculele aflate în curs de dezvoltare:
- *Maribavir-ul* are indicații foarte limitate, care sunt condiționate de profilul de sensibilitate al tulpinii CMV.
- *Letermovir-ul* ar putea aduce un progres semnificativ în cazurile de infecții cu tulpini CMV rezistente, dar bariera sa genetică în fața rezistenței pare a fi slabă.
- *Brincidofovir* (prodrog oral al cidofovirului) și-ar putea găsi locul în tratamentele preventive datorită ușurinței sale de administrare (la intervale lungi) și a unei bune toleranțe renale.

3. ANTIVIRALE ACTIVE ASUPRA VIRUSURILE HEPATITICE

Împotriva infecției cu **VHB** sunt utilizate 2 tipuri de agenți antivirali: interferon alfa pegylat și inhibitori nucleos(t)idici ai transcriptazei inverse a VHB.
Pentru hepatita cronică cu **VHC** se utilizează 2 tipuri de molecule: agenți antivirali direcți (DAA), care vizează diferitele etape ale replicării VHC și ribavirina. Terapia cu DAA a hepatitei cronice C, cunoscută și sub numele de terapia "Interferon-free" a revoluționat în ultimii ani terapia antivirală din infecția cu VHC, deoarece este prima terapie orală, de scurtă durată (8-12 săptămâni) care asigură o rată de vindecare a infecției VHC de peste 95%, indiferent de stadiul fibrozei hepatice și de nivelul replicării virale.
Terapia cu DAA a înlocuit practic după 2015 terapia cu Peg-IFN alfa 2a / 2b + Ribavirină, aceasta din urmă reprezentând vreme de peste 20 de ani "standardul de aur" în terapia hepatitei cronice cu VHC, în pofida unei rate de răspuns virusologic susținut de sub 50% și a unor reacții adverse numeroase și dificil de manageriat. În țara noastră, terapia cu DAA este disponibilă din 2016, fiind asigurată gratuit de către CNAS.

3.1. INTERFERONUL ALFA

(a se vedea și capitolele *Terapii non-etiologice în bolile infecțioase* și *Hepatitele virale* B, C, D)

Interferonii alfa (IFN) sunt glicoproteine naturale cu activitate antivirală, citotoxică și imunomodulatoare, produse de anumite celule imune, ca răspuns la acțiunea unor inductori precum virusurile. IFN alfa recombinant a fost produs prin inginerie genetică și are aceleași activități ca și moleculele naturale de IFN.

Proprietăți biologice

IFN-alfa are următoarele proprietăți:
- *Acțiune antivirală*: după atașarea de celula infectată la nivelul unor receptori specifici de membrană, IFN-alfa induce un semnal transmembranar cu declanșarea producerii unor enzime (ex.2'-5 'oligoadenilat sintetază, proteinkinază, ribonuclează) care vor inhiba sinteza proteinelor virale.
- *Acțiune imunomodulatoare*: stimularea celulelor "natural killer", intensificarea procesului de prezentare a antigenelor de către moleculele MCH I .
- *Activitate antitumorală.*

Farmacocinetică

Sunt disponibile două forme de IFN, ambele cu administrare injectabilă (subcutanată):
- Forma standard: IFN alfa-2a și IFN alfa -2b, cu 3 adminsitrări / săptămână
- Forma pegylată: Peg-IFN alfa-2a și Peg-IFN alfa-2b, cu 1 administrare / săptămână.

Timpul de înjumătățire plasmatică al IFN pegylat a fost prelungit la:
- 27-40 ore pentru Peg-IFN alfa-2b
- 80 ore pentru Peg-IFNalfa-2a.

Concentrațiile serice maxime sunt atinse la 15-44 de ore după injectarea subcutanată și se mențin timp de 48-72 de ore după injectare. Apoi, concentrațiile plasmatice scad treptat până în ziua 7 după injectare.
Actualmente se utilizează aproape exclusiv Peg-IFN alfa-2a (*Pegasys*) și Peg-IFN alfa-2b (*PegIntronA*) datorită parametrilor farmacocinetici mult optimizați și a eficienței superioare, astfel încât IFN-ul standard este aproape abandonat.

Efecte secundare

Prevalența efectelor secundare este ridicată, frecvența acestora crescând odată cu doza și cu durata tratamentului. Efectele adverse sunt extrem de polimorfe și pot fi clasificate astfel:
- ***Efectele adverse clinice:***
  - Sindrom psedo-gripal: febră, frisoane, cefalee, mialgii, artralgii.
  - Astenie, anorexie, pierderea în greutate, pierderea libidoului.
  - Sindrom depresiv, anxietate, iritabilitate, tulburări de concentrare, insomnii.
  - Disfuncții tiroidiene: hiper și hipotiroidie, tiroidită autoimună.
  - Reacții cutanate inflamatorii la locul de injectare.

- Creşterea riscului de infecţii, mai ales în contextul neutropeniei secundare.
- Altele: greaţă, sindrom diareic, artralgii, alopecie, hipotensiune arterială, posibilă cardiotoxicitate.

Aceste efecte adverse pot conduce la întreruperea tratamentului în primele 6 luni de tratament în 10-40% din cazuri. Această rată de întreruperi terapeutice poate fi redusă considerabil prin optimizarea tratamentului: administrarea de factori de creştere hematopoietici: GCSF (vezi efecte adverse biologice), educaţie medicală terapeutică, antidepresive, suport nutritional, suport psihologic etc.

- ***Efecte adverse biologice:***
  - Tulburări hematologice:
    - Leuconeutropenie
    - Trombocitopenie
    - Anemie
  - Tulburări de hemostază
  - Creşterea nivelului ALT, AST, GGT
  - Creşterea creatininei
  - Tulburări tiroidiene

Monitorizarea tratamentului

Pentru limitarea efectelor adverse la IFN se recomandă o bună monitorizare a pacientului, care constă în:

- ***Evaluare iniţială completă:***
  - Hemogramă
  - ALT, AST
  - Fosfatază alcalină, GGT, bilirubină
  - Creatinină serică, uree
  - Markeri ai hemostazei
  - TSH şi anticorpilor anti-tiroidieni (ATPO)
  - EKG
- ***Monitorizarea biologică în timpul tratamentului***
  - Hemogramă: săptămânal în prima lună de tratament şi apoi lunar.
  - Transaminaze (ALT, AST): lunar
  - Clearance-ul creatininei: lunar
  - TSH: la fiecare 3 luni.
- ***Evaluare psihiatrică pre-terapeutică*** - indiferent de istoricul psihiatric al pacientului, este necesară o evaluare preterapeutică care să evalueze riscurile psihiatrice ale tratamentului, să stabilească necesitatea unei monitorizări psihiatrice specializate sau să indice o medicaţie psihotropă, atunci când efectele secundare sunt vizibile.

Contraindicaţii absolute sau relative la IFN

Contraindicaţiile la IFN sunt:

- Hepatită autoimună
- Pacienţi transplantaţi trataţi cu imunosupresoare
- Boală tiroidiană decompensată
- Boală psihiatrică decompensată
- Insuficienţă renală severă
- Ciroză decompensată
- Epilepsie necontrolată

Peg-IFN alfa 2a în Hepatita cronică cu VHB

Obiectivele tratamentului în hepatita cronică B sunt:

- Scăderea şi sistarea replicării VHB (obţinerea şi menţinerea nedectabilităţii viremiei VHB) şi implicit scăderea contagiozităţii pacientului
- Prevenirea progresiei bolii hepatice către fibroză extinsă, ciroză hepatică, carcinom hepatocelular
- Seroconversia în sistemul HBe (negativarea AgHBe şi apariţia AcHBe)
- Seroconversia în sistemul HBs (negativarea AgHBs şi apariţia AcHBs)

IFN clasic şi Peg-IFN şi-au arătat eficacitatea comparativ cu placebo în hepatita cronică B prin:

- Normalizarea ALT
- Clearance-ul AgHBe
- Negativarea ADN-ului VHB
- Clearance-ul AgHBs (rar).

La pacienții cu control virusologic optim pe termen lung, impactul IFN în termeni de morbiditate și mortalitate este major, prin reducerea semnificativă a riscului de ciroză și de carcinom hepatocelular.
Dintre formele pegylate, numai Peg-IFN alfa-2a (*Pegasys* - 180 mcg / săptămână) are autorizația de punere pe piață pentru hepatita cronică cu VHB.
Tratamentul cu Peg-IFN alfa-2a poate fi luat în considerare la:
- Pacienții cu hepatită cronică AgHBe+, cu replicare virală scăzută. Durata tratamentului: 48 săptămâni
- Pacienții cu hepatită cronică AgHBe-. Durata tratamentului: 48 săptămâni

Tratamentul trebuie oprit în saptamana 12 sau saptamana 24, dacă nu există o scădere semnificativă a viremiei VHB.
Factorii predictivi pentru un răspuns favorabil la Peg-IFN alfa-2a pentru pacienții AgHBe+ sunt:
- Încărcătura virală redusă
- Valori crescute ale ALT peste 2 x LSN
- Scor necro-inflamator crescut
- Genotip A și B (versus C și D)

Factorii predictivi pentru un răspuns favorabil la Peg-IFN alfa-2a pentru pacienții AgHBe- sunt:
- Vârsta tânără
- Sexul feminin
- Valori crescute ale ALT peste 2 x LSN
- Încărcătură virală înaltă a VHB
- Genotip B și C (versus D)
- Scăderea Ag HBs și AgHBe în timpul tratamentului

Peg-IFN in Hepatita cronică cu virus hepatitic B + D

Co-infecția cu VHD ar trebui căutată în mod sistematic și regulat (de 1-2 ori/an) la toți pacienții purtători cronici de AgHBs. Tratamentul hepatitei D rămâne o mare provocare, datorită eficacității insuficiente a moleculelor antivirale disponibile în prezent.
Din tot arsenalul terapeutic existent, numai IFN standard și Peg-IFN a demonstrat o eficacitate mediocră și limitată în timp în hepatita B+D.
Asocierea Peg-IFN cu analogi nucleoz(t)idici anti-VHB poate conduce la o scădere suplimentară a încărcăturii virale VHD față de monoterapia cu Peg-IFN.
Până în prezent nu s-au identificat niște factori predictivi pentru un răspuns favorabil, dar s-ar părea că achiziția recentă a infecției și o încărcătură virală redusă sunt două situații în care Peg-IFN este mai eficient.
Se recomandă ca toți pacienții cu hepatită cronică VHD fără ciroză decompensată să fie tratați cu Peg-IFN alfa-2a, 180 µg / săptămână, timp de cel puțin 1 an.

Formele de prezentare și posologie (Tabelul 7)

Căile de administrare ale Peg-IFN alfa-2a sunt calea subcutanată sau intramusculară. Recomandarea inițială de tratament trebuie să fie efectuată de un medic specialist hepatolog sau boli infecțioase. Continuarea tratamentului poate fi efectuată de medicul de familie.

Tabelul 7: Peg-IFN alfa-2a: posologie pentru hepatita VHB+VHD

	VHB		VHD	
Peg-IFN alfa-2b			1.5 µg/kg/săpt	12 luni
Peg-IFN alfa-2a	180 µg/săpt	6-12 luni	180 µg/săpt	12 luni

Peg-IFN alfa-2a recombinant este condiționat în seringi preumplute de 180 µg și 135 µg.
Peg-IFN alfa-2b recombinant este condiționat în "penuri" preumplute: 50, 80, 100, 120, 150 µg.

3.2. RIBAVIRINA (R)

Structură

Ribavirina (*1-b-D-ribofuranozil-1,2,4-triazol-3-carboxamidă*) este un analog nucleozidic al guanozinei, care după fosforilarea intracelulară exercită o activitate antivirală cu spectru larg. Ribavirina este solubilă în apă, incoloră și stabilă la temperatura camerei.
R are următoarele forme de prezentare și căi de administrare:
- *R de administrare orală* - pentru tratamentul hepatitei C, hepatitei E și infecției cu VSR la imunodeprimați
- *R de adimistrare inhalatorie, sub formă de aerosoli* - pentru tratamentul infecțiilor severe cu virus respirator sincitial (RSV) la imunodeprimați.

- *R de administrare injectabilă* - în tratamentul unor febre hemoragice: febra de Lassa, Junin, Machupo și Crimea-Congo.

Spectru de activitate

R are un spectru antiviral larg.
Una dintre țintele principale ale R este virusul hepatitei C (VHC). Cu toate acestea, în cazul VHC, R nu este eficientă în monoterapie, dar are un efect sinergic în asociere cu interferoni alfa-2a și alfa-2b (standard sau pegylați) și cu anumite antivirale cu acțiune direct (DAA). R este activă și pe: RSV, virusul hepatitei E și unele virusuri ale febrelor hemoragice.

Farmacocinetică

R administrată pe cale orală, are o absorbție digestivă rapidă, cu o biodisponibilitate de 45-65%. Concentrația plasmatică în timpul stării de echilibru este de aproximativ 2,2 mg / ml. După doze repetate se observă o acumulare a R în țesuturi, în special în hematii.
După administrarea orală, R este metabolizată hepatic, iar 40% din doza absorbită este apoi excretată prin urină. Determinarea concentrației R plasmatice este dificil de realizat, deoarece este necesar un transport rapid la laborator, din cauza riscului de supraestimare a ribavirinemiei prin liza hematiilor din tub.
Studiile au arătat importanța determinării ribavirinemiei în tratamentul hepatitei cronice C, existând o corelație pozitivă între valorile crescute ale ribavirinemiei și răspunsul virologic susținut, fapt ce justifică utilizarea unor doze mari de R (15 mg / kg / zi). Concentrația optimă de ribavirină în cazul biterapiei cu IFN este de 1,9 mg / L pentru genotipul 2 și 3 de VHC și de 2,5 mg / L pentru genotipurile 1 și 4 de VHC. Cu toate acestea, atunci când R este asociată cu antivirale cu acțiune directă, nu s-a mai putut demonstra o legătură între concentrația plasmatică a R și rata de răspuns virusologic susținut.
Când se utilizează R sub formă de aerosoli, concentrațiile plasmatice de R cresc odată cu durata expunerii, de la 0,5 la 2,2 microg / ml după 8 ore și de la 0,8 la 3,3 microg / ml după 20 de ore. Concentrațiile de R în secrețiile respiratorii sunt mari, fiind de 1000 mg / ml.

Mecanism de acțiune

Fiind un analog nucleozidic, pentru a-și exercita efectul antiviral, R se transformă în forma sa activă de R-TP prin trei fosforilări succesive, sub acțiunea unor enzime celulare. Mecanismul său de acțiune nu este pe deplin cunoscut. Se pare că R-TP inhibă sinteza ADN-ului viral sau ARN-ului viral, inhibă sinteza ARN mesager și activitatea inozinei-5'-fosfat-dehidrogenazei.

Efecte adverse

Efectele adverse la ribivirină sunt:

- *Anemie hemolitocă*
  Principalul efect advers al R este anemia hemolitică dependentă de doză. Scăderea nivelului hemoglobinei sub 10 g / dl este observată la aproximativ 10% dintre pacienți. Anemia poate necesita administrarea de eritropoietină (EPO). Anemia este reversibilă după oprirea tratamentului.
- *Uscăciune cutaneomucoasă, disgeuzie*
- *Reacții adverse mai rare (<5%):* erupție cutanate sau prurit, insomnie, greață și anorexie.
- Amplificarea *efectelor adverse psihiatrice* ale interferonului.
- Efectul *teratogen* demonstrat la animale impune utilizarea contracepției la femei pe toată durata tratamentului și încă 4 luni (la femei) la 7 luni (la bărbați) după oprirea tratamentului cu R.

Interacțiuni medicamentoase cu anumite antiretrovirale:

- Este contraindicată asocierea R cu didanozină sau stavudină din cauza riscului de acidoză lactică
- Este contraindicată asocierea R cu zidovudină pentru scăderea incidenței anemiei.

Precauții de utilizare

Înainte de începerea tratamentului cu R este necesară o evaluare cardiacă cu un test de efort la subiecții cu risc coronarian, din cauza riscului de anemie asociat R.
R prezintă un risc mutagen și teratogen și nu trebuie manipulată de către fenmeile gravide.

Indicații

Ribavirina are următoarele indicații:

- Hepatita cronică cu VHC în asociere cu antivirale cu acțiune directă (DAA), numai în câteva situații particulare: ciroză compensată și retratament antiviral după un eșec terapeutic anterior la DAA.
- Infecțiile cu VSR ale tractului respirator inferior:
  - Sub formă de aerosoli: 0,8-1,8 mg / kg / h, 12 -18 ore pe zi, timp de 3-7 zile.

- Recent s-a propus abandonarea adminsitrării sub formă de aerosoli şi înlocuirea acesteia cu administrarea orală sau intravenoasă: 10 mg/kg x 3/zi, cu o doză de încărcare de 600 mg.
- Febrele virale hemoragice cu arenavirusuri (febra de Lassa, Junin, Machupo) şi febra hemoragică din Crimee-Congo, pentru care se recomandă calea IV.
- Hepatita acută E fulminantă sau hepatita cronică E la subiectul imunocompromis. Durata tratamentului este de cel puţin 12 săptămâni.

Forme de prezentare

- R de administrare orală: capsule de 200 mg; comprimate de 200 mg şi de 400 mg
- R de administrare IV: fiole de 1,2 g
- soluţie pentru aerosoli: 6g pentru 100 mg

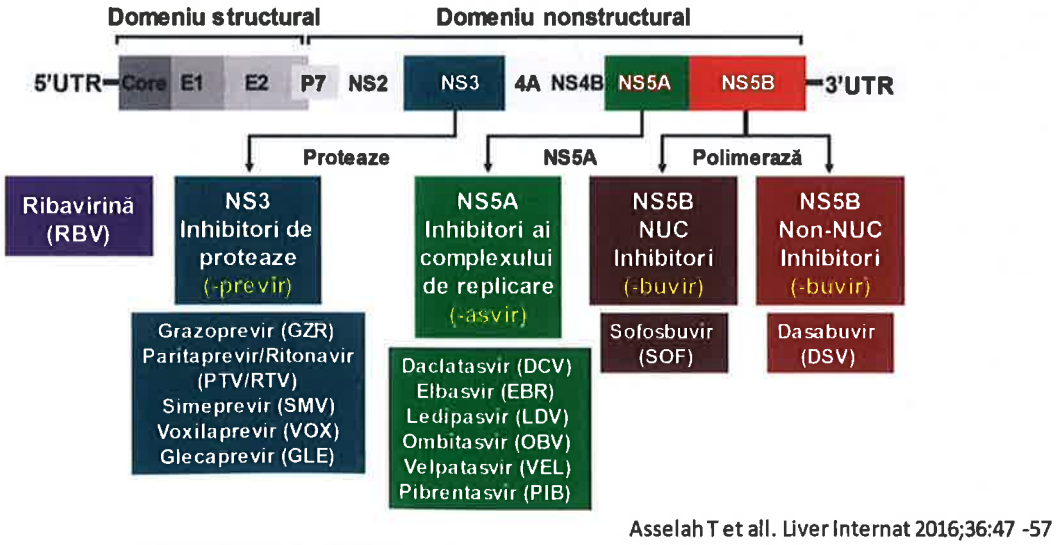
3.3. ANTIVIRALE CU ACŢIUNE ANTIVIRALĂ DIRECTĂ ASUPRA VHC

(a se vedea şi capitolul *Hepatita virală C*)

Mecanism de acţiune şi spectru antiviral

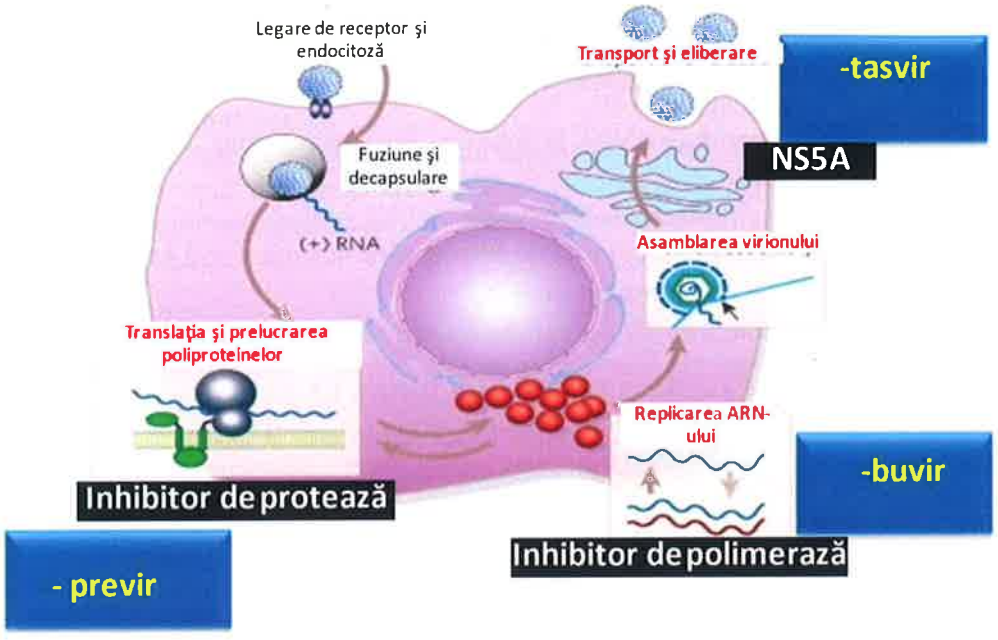
Moleculele noi cu acţiune antivirală directă (DAA) vizează ţinte diferite din ciclul de replicare virală al VHC şi au o eficienţă de peste 95% în ceea ce priveşte obţinerea răspunsului virusologic susţinut, definit prin menţinerea viremiei VHC nedetectabilă la 12 săptămâni după finalizarea tratamentului, ceea ce echivalează cu vindecarea infecţiei. Această nouă clasă terapeutică reuneşte un număr mare de molecule, care vizează etape diferite ale replicării VHC, după cum urmează (Fig.3, Fig.4):

- Inhibitori de protează: unii sunt pangenotipici, alţii sunt activi doar pe genotipurile 1 şi 4 ale VHC. Inhibitorii de protează NS3 / 4A disponibili sunt:
  - Paritaprevir / ritonavir
  - Grazoprevir
  - Voxilaprevir
  - Glecaprevir.
- Inhibitori NS5A au activitate pangenotipică şi barieră genetică joasă de rezistenţă, motiv pentru care trebuie administrate întotdeauna în asocieri:
  - Daclatasvir
  - Ledipasvir
  - Ombitasvir
  - Elbasvir
  - Velpatasvir
  - Pibrentasvir.
- Inhibitor de polimerază N5B:
  - Sofosbuvirul este un inhibitor nucleozidic al polimerazei N5B, cu activitate pangenotipică, care are o potenţă antivirală mai slabă asupra genotipului 3. El are o barieră genetică înaltă de rezistenţă.
  - Dasabuvir este un inhibitor non-nucleozidic al polimerazei N5B. Este activ doar pe genotipul 1 şi are o barieră genetică joasă de rezistenţă.



Asselah T et all. Liver Internat 2016;36:47 -57

Figura 3. DAA- clasificare (modificat după *Asselah T et all*)



Feld J et al. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 | 301–307

Figura 4. DAA – mecanism de acţiune (modificat *după Feld J*).

Efecte adverse

DAA au foarte puţine efecte secundare raportate în studiile clinice de fază 2 şi 3. Cele mai frecvent raportate reacţii adverse sunt astenia fizică, greaţa şi cefaleea.

La sofosbuvir au fost descrise rareori cazuri de bradicardie (unele fatale), în special în asociere cu amiodaronă, motiv pentru care această asociere este contraindicată.

La pacienţii infectaţi cu HIV şi trataţi concomitent cu fumarat de tenofovir disoproxil şi sofosbuvir / ledipasvir, există riscul de afectare a clearance-ului renal, în special la pacienţii cu insuficienţă renală pre-existentă.

Inhibitorii de protează NS3B nu sunt recomandaţi la pacienţii cirotici, în special în cirozele Child-Pugh B şi C, din cauza riscului de decompensare hepatică.

Indicaţii

Indicaţiile generale pentru tratamentul hepatitei cronice C evoluează foarte rapid şi se sechimbă de la un an la altul, motiv pentru care se recomandă consultarea actualizărilor oficiale ale ghidurilor EASL şi AASLD. În mod similar Ghidul terapeutic al CNAS din ţara noastră este adaptat periodic la ghidurile internaţionale.

Iniţial, începând cu anul 2015, când au intrat în uz, fiecare ţară a prioritizat pentru a primi tratament cu DAA pacienţii cu boală hepatică avansată şi pe cei cu risc mare de a transmite boala. Astfel, primii pacienti care au fost trataţi au fost cei cu: fibroză avansată (>F2), semne clinice (oboseala), consumatori de droguri, bărbaţi care fac sex cu bărbaţi, pacienţii co-infectaţi cu HIV sau VHB, femeile de vârstă fertilă.

Începând din 2017, accesul la tratamentul cu DAA a devenit mai facil şi s-a recomandat la nivel international tratarea tuturor pacienţilor infectaţi cu VHC, indiferent de stadiul bolii hepatice (inclusiv cei cu F0). OMS a stabilit un obiectiv ambiţios, acela de eliminare a infecţiei cu VHC până în 2030, obiectiv la care s-a alineat şi ţara noastră.

Antiviralele anti-VHC din clasa DAA sunt administrate în asocieri (biterapie, triterapie sau chiar cadruplă terapie), timp de 8-16 săptămâni, în funcţie de molecule, de genotipul VHC şi de stadiul fibrozei (ex. în ciroza hepatică se recomandă un tratament de 12 săptămâni). Pacienţii co-infectaţi cu VHC+HIV beneficiază acum de aceleaşi combinaţii de antivirale ca şi pacienţii monoinfectaţi cu VHC, cu aceleaşi doze şi aceeaşi durată de tratament.

Numeroase studii au arătat că după eradicarea infecţiei cu VHC, leziunile hepatice pot regresa, gradul de fibroză va diminua şi va reduce substanţial riscul de evoluţie către ciroză hepatică şi carcinom hepatocelular.

Dacă tratamentul cu DAA a fost efectuat atunci când pacientul se afla deja în stadiul de ciroză hepatică, vindecarea infecției VHC nu este însoțită de vindecarea cirozei hepatice, pacientul necesitând în continuare monitorizare clinică, biologică și imagistică pentru boala hepatică.

Forme de prezentare și posologie *(Tabelul 8)*

Tabelul 8. DAA – forme de prezentare și posologie

Medicament	Formă de prezentare	Posologie
Ribavirină (Copegus / Rebetol)	Comprimate de 200 și 400 mg	1000 mg/zi dacă greutatea este <75 kg 1200 mg/zi dacă greutatea este ≥ 75 kg
Sofosbuvir (*Sovaldi*)	Comprimate de 400 mg	1 comprimat pe zi
Daclatasvir (*Daklinza*)	Comprimate de 30 și 60 mg	1 comprimat pe zi
Sofosbuvir + Ledipasvir (*Harvoni*)	Comprimate cu: Sofosbuvir 400 mg + Ledipasvir 90 mg	1 comprimat pe zi
Dasabuvir (*Exviera*)	Comprimate de 250 mg	1 cp dimineața + 1 cp seara
Paritaprevir/ ritonavir + Ombitasvir (*Viekirax*)	Comprimate cu: Paritaprevir 75 mg + ritonavir 50 mg + Ombitasvir 12,5 mg	2 comprimate o dată pe zi
Grazoprevir + Elbasvir (*Zepatier*)	Comprimate cu: Grazoprevir 100 mg + Elbasvir 50 mg	1 comprimat pe zi
Sofosbuvir + Velpatasvir (*Epclusa*)	Comprimate cu: Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg	1 comprimat pe zi
Glecaprevir + Pibrentasvir (*Maviret*)	Comprimate cu: Glecaprevir 100 mg + Pibrentasvir 40 mg	3 comprimate o dată pe zi
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (*Vosevi*)	Comprimate cu: Sofosbuvir 400 mg + Velpatasvir 100 mg+ Voxilaprevir 100 mg	1 comprimat pe zi

3.4. INHIBITORI NUCLEOS(T)IDICI AI VHB

(a se vedea și capitolul *Hepatita virală B*)

Analogii nucleos(t)ici inhibă replicarea virală a VHB și în anumite cazuri, fac posibilă obținerea unei seroconversii în sistemul HBe și mult mai rar a unei seroconversii în sistemul HBs.

Aceasta clasă terapeutică reunește un număr mai mare de molecule, toate de administrare orală (Fig.5), care se administrează zilnic, pe termen lung (indefinit). Aceste molecule au potență antivirală înaltă și sistează replicarea virală VHB, fapt obiectivat prin negativarea viremiei VHB, care va rămâne negativă pe parcursul tratamentului. La oprirea tratamentului replicarea VHB se reia, motiv pentru care tratamentul este indefinit, el putând fi oprit numai atunci când pacientul obține seroconversia în sistemul HBs (dispariția AgHBs și apariția AcHBs). Menținerea viremiei VHB nedetectabile în timpul terapiei asigură scăderea semnificativă a riscului de evoluție către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. În plus, sub terapia de lungă durată cu analogi nucleozidici s-a observant că are loc o regresie progresivă a fibrozei hepatice.

Datorită faptului că unele molecule active pe VHB sunt active și pe HIV, aceste molecule nu trebuie utilizate ca monoterapie la pacienții co-infectați HIV+VHB, atunci când numai infecția cu VHB necesită intervenție terapeutică.

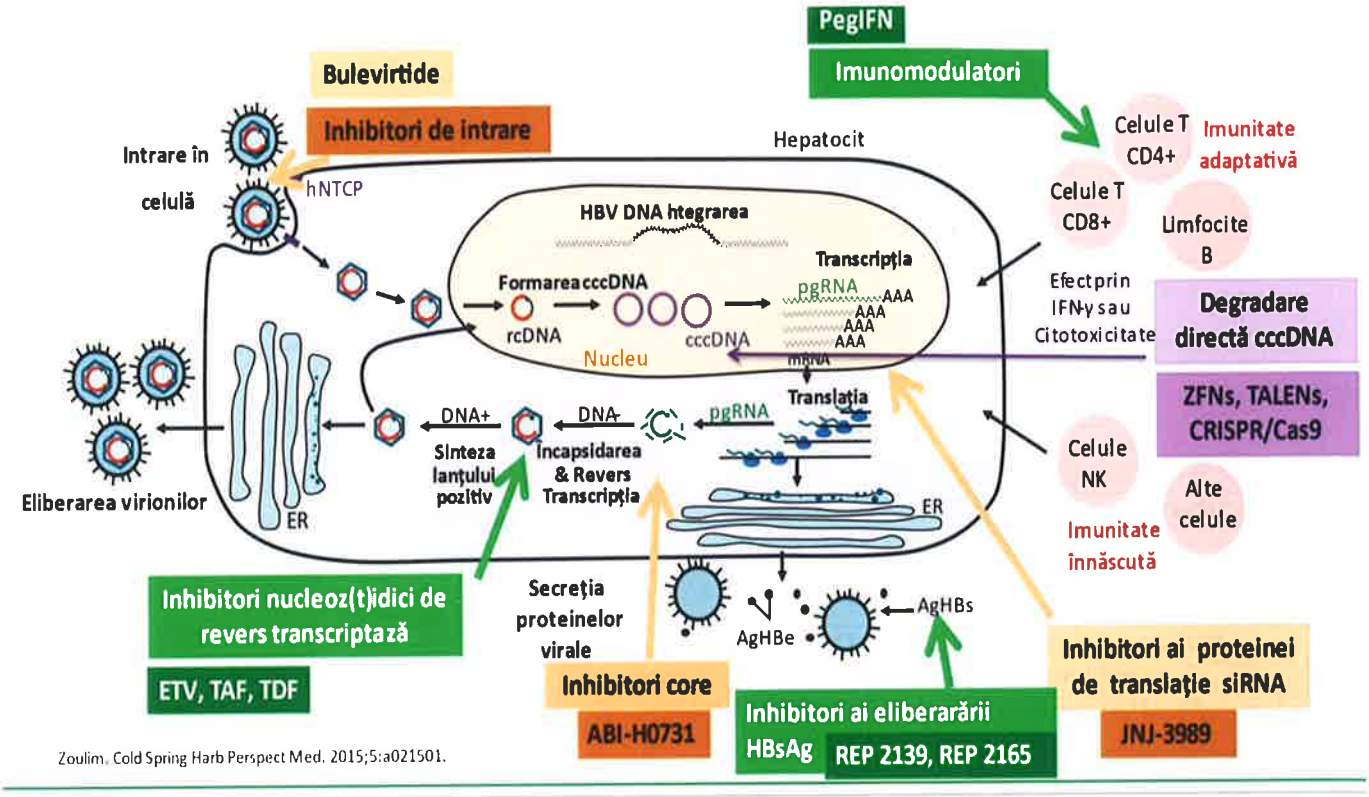


Figura 5. Moleculele antivirale active pe VHB – mecanism de acțiune (modificat după *Fabien Zoolim)*

Legendă:

ETV- entecavir; IFN, interferon; NK, natural killer; pegIFN, peginterferon; TAF, tenofovir alafenamide; TDF, tenofovir disoproxil fumarate; ZFN - zinc finger nuclease; TALENs - transcription activator-like effector nucleases; CRISPR-associated (CRISPR/Cas) system - the clustered regularly interspaced short palindromic repeats/.

Lamivudină

Lamivudina *(Zeffix)* prescrisă în doză de 100 mg/zi inhibă rapid și eficient replicarea VHB în 80% din cazuri. Cu toate acestea, datorită unei bariere genetice joase, se selectează rapid și în mod constant mutații de rezistență (în special mutația YMDD la nivelul genei *pol*), motiv pentru care ea nu mai reprezintă o opțiune de primă intenție și nu ar mai trebui utilizată niciodată în monoterapie.

Emtricitabină

Emtricitabină este o moleculă similară cu lamivudina, activă pe HIV și pe VHB, care este ineficientă asupra tulpinile de VHB rezistente la lamivudină. Deși a demonstrat că are activitate anti-VHB, emtricitabina nu are indicație pentru tratamentul hepatitei cronice B în absența infecției HIV. În asociere cu tenofovirul, emtricitabina reprezintă însă tratamentul de elecție pentru pacienții co-infectați cu HIV+HBV, în cadrul terapiei antiretrovirale.

Entecavir

Entecavir *(Baraclude)* este un analog nucleozidic utilizat într-o doză de 0,5 mg/zi la pacienții care nu au primit niciodată anterior un alt analog nucleozidic și o doză de 1 mg/zi în cazul pacienților care au primit anterior lamivudină, precum și al pacienților cu ciroză hepatică. Apariția mutațiilor de rezistență la entecavir este extrem de rară în absența expunerii prealabile la o monoterapie cu lamivudină.

Profilul de toleranță este foarte bun, fiind comparabil cu al lamivudinei. Reacțiile adverse sunt foarte rare: cefalee, sindrom pseudogripal, diaree.

Datorită unei minime activități anti-HIV, utilizarea entecavirului ca monoterapie la pacienții co-infectați cu HIV-VHB care nu primesc antiretrovirale nu este recomandată din cauza riscului de apariție a unor mutații la nivelul transcriptazei inverse a HIV.

Telbivudină

Telbivudina *(Tyzeca)* este un analog nucleozidic al timidinei. Ea se administrează în doză de 600 mg /zi, într-o priză unică zilnică. Din păcate, riscul de selectare rapidă a unor mutații de rezistență este similar cu cel al lamivudinei, motiv pentru care nu se recomandă utilizarea telbivudinei la pacienții aflați în eșec terapeutic la lamivudină.

Toleranța este bună, reacțiile adverse fiind rare: cefalee, tuse, diaree, erupție cutanată, oboseală (<10%), creștere tranzitorie a CPK. Utilizarea telbivudinei necesită monitorizarea apariției neuropatiilor periferice.

Date recente sugerează că această moleculă ar putea avea *in vivo* o activitate anti-HIV, motiv pentru care utilizarea sa nu este recomandată ca monoterapie în contextul co-infecției HIV+VHB. Având în vedere disponibilitatea unor molecule mai potente și cu barieră de rezistență înaltă, locul telbivudinei în arsenalul terapeutic actual este extrem de redus.

Tenofovir disoproxil fumarat (TDF)

TDF este un analog nucleotidic activ atât pe HIV, cât și pe VHB. Această moleculă este eficientă și împotriva tulpinilor VHB rezistente la lamivudină, entecavir și adefovir. Doza zilnică este de 245 mg / zi.
Apariția rezistenței *in vivo* la TDF nu a fost descrisă până în prezent. TDF are toxicitate osoasă cu scăderea densității osoase și toxicitate renală, motiv pentru care administrarea TDF pe termen lung necesită monitorizarea funcției renale, a fosforemiei și a fosfaturiei.

Tenofovir alafenamid (TAF)

TAF este un prodrog foarte similar TDF, care are însă o stabilitate plasmatică mai mare și o penetrare mai bună în celule, ceea ce face posibilă reducerea dozei prescrise și implicit scăderea riscului de toxicitate osteorenală. Doza de TAF este de 25 mg pe zi. Actualmente, TAF are indicație numai pentru infecția VHB asociată cu infecția HIV, mai ales la pacienții care au o contraindicație pentru TDF.

Molecule noi anti-VHB aflate în evaluare

Au fost identificate noi ținte virale, fiind în prezent în studii clinice numeroase molecule noi. Aceste noi molecule vizează diferite etape ale ciclului replicativ VHB sau răspunsul imun înăscut/ adaptativ al gazdei. Se află în diferite faze de studii clinice următoarele clase de molecule anti-VHB (Fig. 5):

- Inhibitori de intrare:
  - *Myrcludex B*: lipopeptidă sintetică pre S1 N-acilat, care este foarte promițătoare
- Inhibitori de capsidă
- siRNA (small interfering RNA)
- Inhibitori ai eliberării AgHBs
- Inhibitori de cccDNA: CRISPR/R Cas9, inhibitori HDAC
- Modulatori ai răspunsului imun: anti-PD1, PDL-1, inhibitori de TLR7

Rezultatele prelimare ale studiilor de faza I/II cu aceste noi molecule arată rezultate bune, care anticipează faptul că strategia viitorului va fi asocierea de mai multe molecule cu mecanime de acțiune diferite, care să poată controla mai bine infecția cu VHB.

3.5. TRATAMENTUL ANTIVIRAL ÎN INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITIC E

(a se vedea și capitolul *Hepatita virală E*)

Până în urmă cu 10 ani se considera că virusul hepatitic E (VHE) determină o boală acută și auto-limitantă, lipsită de riscul cronicizării. Actualmente se știe că la pacienții imunodeprimați (ex.infecție HIV, transplant de organe), dar si la pacienții cu boli hepatice cronice preexistente, infecția cu VHE poate progresa uneori către o infecție cronică. Se consideră că la aceste categorii de pacienți ar fi justificată inițierea terapiei antivirale împotriva VHE.
Opțiunile de tratament disponibile actulmente pentru VHE sunt: reducerea imunosupresiei, administrarea de Peg-IFN α sau / și a ribavirinei.
Primul pas în managementul unei infecții cronice cu VHE ar trebui să fie evaluarea posibilității reducerii medicației imunosupresoare.
A doua opțiune, care este și cea mai frecvent utilizată este monoterapia cu ribavirină, folosită atât pentru pacienții cu hepatite acute severe cu VHE, dar mai ales la pacienții cu transplant de organe solide și infecție cronică cu VHE.
O a treia opțiune posibilă de tratament este utilizarea Peg-IFNα. Duratele de tratament studiate au variat între 3-12 luni, cu o rata de răspuns virusologic (tradus prin clearance-ul ARN-VHE) observată la 4 din 5 cazuri. Din păcate, IFN este însoțit de efecte adverse multiple și semnificative și nu este recomandat pacienților cu transplant cardiac sau renal, din cauza riscului de respingere a grefei.
Un studiu francez multicentric a demonstrat faptul că tratamentul cu ribavirină pentru infecțiile cronice cu VHE la pacienții transplantați este sigur și eficient. Există însă și cazuri de eșec terapeutic la ribavirină, acest eșec fiind pus pe seama unei mutații la nivelul genei care codifică polimeraza VHE (G1634R).
În baza studiilor efectuate până în prezent, EASL recomandă într-o primă etapă diminuarea imunosupresiei la pacienții cu infecție cronică cu VHE și transplant de organe solide. Ulterior, în cazul pacienților cu replicare virală persistentă la peste 3 luni de la detecția inițială a ARN-VHE, se recomandă monoterapie cu ribavirină pentru 12 săptămâni. După aceste 12 săptămâni, se va determina încărcătura virală VHE din sânge și scaun, cu posibilitatea opririi tratamentului dacă ambele deteriminări sunt negative. Dacă încărcătura virală rămâne pozitivă, se recomandă continuarea tratamentului cu ribavirină pentru încă 3 luni. Doza zilnică de ribavirină recomandată este de 600-1000mg/zi, divizată în două administrări. În cazul eșecului la ribavirină, poate fi luată în considerare terapia cu Peg-IFN-alfa, după evaluarea raportului risc-beneficiu.

4. ANTIVIRALE ACTIVE PE VIRUSURILE GRIPALE ŞI PE ALTE VIRUSURI CU TROPISM RESPIRATOR

4.1. ANTIVIRALE ACTIVE PE VIRUSURILE GRIPALE

(a se vedea şi capitolul *Gripa*)

Principalele molecule active pe virusurile gripale aflate actualmente în uz sunt inhibitorii de neuraminidază.

4.1.1.Inhibitorii proteinei M2

Reprezentanţii acestei clase sunt amantadina şi rimantadina.
Amantadina (A) este un antiparkinsonian care s-a dovedit a fi şi un inhibitor al proteinei M2 a virusurilor gripale, proteină care joacă un rol major în replicarea acestor virusuri.
A este activă numai pe virusul gripal A, dar nu mai este utilizată în practică clinică datorită ratei înalte de rezistenţă a virusurilor gripale la amantadină, rezistenţă care apare în mod spontan sau în timpul tratamentului. Cu toate acestea, amantadina ar putea fi utilă în cazul unei pandemii cu virusuri gripale sensibile la amantadină.
A este eliminată sub formă activă prin urină.
Efectele adeverse sunt frecvente, fiind în principal neuropsihice: convulsii, halucinaţii, confuzie etc.

4.1.2.Inhibitori de neuraminidază (INA)

Din clasa INA fac parte oseltamivirul şi zanamivirul, ambele fiind active *in vitro* împotriva virusurilor gripale A şi B. Riscul de selectare a tulpinilor virale rezistente este redus, acesta fiind favorizat de subdozare şi de durata insuficientă a tratamentului.

Oseltamivir (O)

Structură
Fosfatul de Oseltamivir este un prodrog al metabolitului activ, reprezentat de carboxilatul de oseltamivir. Acest metabolit activ este un inhibitor selectiv al neuraminidazei virusului gripal.

Mod de acţiune şi mecanisme de rezistenţă
Oseltamivirul (O) inhibă activitatea enzimatică a neuraminidazelor virusurilor gripale A şi B. Neuraminidaza este o glicoproteină virală situată la suprafaţa virusului, cu funcţie de enzimă, care permite eliberarea particulelor de virus nou formate de la suprafaţa celulelor infectate şi diseminarea acestora în restul tractului respirator. Prin activitatea sa anti-neuraminidază, oseltamivirul împiedică eliberarea virionilor nou formaţi, care vor rămâne ataşaţi la suprafaţa celulelor respiratorii infectate şi nu se vor mai răspândi în restul tractului respirator.
Virusurile gripale rezistente la O izolate de la pacienţii trataţi cu O, precum şi tulpinile de virus gripal de laborator rezistente la O au prezentat mutaţii la nivelul genelor care codifică neuraminidazele N1 şi N2. Aceste mutaţii tind să fie specifice pentru un subtip viral, inclusiv cele găsite la variantele de virus gripal A (H5N1).
Virusul A(H1N1)2009, responsabil pentru pandemia din 2009-2010 rămâne sensibil la O. Din fericire, emergenţa rezistenţei la O este foarte lentă în comparaţie cu rezistenţa la amantadină.

Spectru de activitate
Virusurile gripale A şi B.

Farmacocinetică
După administrarea orală, O este absorbit din tractul gastro-intestinal şi este transformat în metabolitul său activ (carboxilat de oseltamivir) sub acţiunea esterazelor hepatice. Cel puţin 75% din doza de O administrată oral ajunge în sânge ca metabolit activ. Absorbţia nu este afectată de aportul concomitent de alimente.
Volumul mediu de distribuţie în stadiul de echilibru este echivalent cu cel al fluidului extracelular.
O se elimină prin urină sub formă activă. Timpul de înjumătăţire plasmatică al carboxilatului de oseltamivir este cuprins între 6-10 ore.

Indicaţii
<u>În gripa sezonieră</u>:
O administrat în scop <u>curativ</u> în primele 2 zile de la apariţia simptomelor de gripă are următoarele efecte benefice: reduce durata bolii în medie cu 1-2 zile, reduce severitatea simptomelor la adulţi şi adolescenţi cu vârsta peste 13 ani, reduce riscul de apariţie a complicaţiilor respiratorii (inclusiv a complicaţiilor prin suprainfecţie bacteriană) şi reduce consumul de antibiotice asociat gripei.
La vârstnici, O reduce incidenţa complicaţiilor respiratorii prin suprainfecţie bacteriană. La copii, oseltamivirul reduce timpul până la rezolvarea simptomelor, precum şi incidenţa otitei medii acute.
O administrat în scop <u>profilactic</u> reduce riscul de apariţie a gripei cu 70-90%.
<u>În gripa A(H1N1) 2009</u>
La pacienţii aflaţi la risc pentru forme severe (ex. femeile gravide), precum şi în formele severe de gripă, O aduce următoarele beneficii:

- Reduce riscul de spitalizare,
- Reduce riscul de transfer în terapie intensivă
- Reduce nevoia de ventilație mecanică
- Reduce durata ventilației mecanice
- Reduce durata spitalizării
- Reduce letalitatea

Eficacitatea O este corelată cu precocitatea tratamentului, care pentru o eficiență maximă trebuie inițiat în mod ideal în primele 48 de ore de la debutul simptomelor.

Oseltamivirul are 2 indicații:

- Tratamentul gripei la adulți și copii ≥ 1 an, cu simptome tipice de gripă, atunci când virusul gripal se află în circulație. O a fost autorizat și pentru sugarii cu vârsta sub 12 luni, dar numai în cazul unei pandemii de gripă. Tratamentul trebuie început în primele 48 de ore de la apariția simptomelor. Cu toate acestea, în cazurile severe, tratamentul poate fi început și după această acest interval.
- Profilaxia gripei - această indicație trebuie evaluată în funcție de circumstanțe și de populația care trebuie protejată. Chimioprofilaxia poate fi indicată pentru:
  - *Profilaxia post-expunere*, la adulți și copii ≥ 1 an,după un contact strâns cu un caz de gripă diagnosticat clinic, într-o perioadă în care virusul gripal se află în circulație. A fost dată o prelungire a autorizației pentru sugarii sub vârsta de 12 luni în cazul unei pandemii de gripă
  - *Profilaxia pre-expunere sezonieră* (în timpul unei epidemii), la adulți și copii ≥ 1 an, numai în situații excepționale: nepotrivirea antigenică între tulpinile de virus gripal aflate în circulație și cele conținute în vaccin sau în timpul unei pandemii de gripă
  - *În caz de pandemie*, indicațiile sunt stabilite de către autoritățile sanitare din țara respectivă
  - *În cazul unei epidemii* de gripă într-o comunitate, când virusul gripal este în circulație. Indicațiile sunt stabilite de către autoritățile sanitare din țara respectivă.

Efecte adverse

- Greața și vărsăturile apar la 15% din pacienții tratați. Acestea sunt tranzitorii și pot fi ameliorate prin administrarea oseltamivirului în timpul mesei.
- Tulburări neuropsihiatrice au fost raportate în principal la copii și adolescenți cu gripă tratați cu oseltamivir. Contribuția oseltamivirului la aceste evenimente este încă necunoscută.

Precauții de utilizare, contraindicații

Este necesară adaptarea dozei de O în caz de insuficiență renală severă, în funcție de clearance-ul la creatinină. Oseltamivir poate fi administrat femeilor gravide, care constituie o populație cu risc crescut de complicații în caz de gripă sezonieră și pandemică. Administrarea oseltamivirului poate fi luată în considerare la mamele care alăptează.

Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă sau la oricare dintre excipienții din oseltamivir.

Mod de administrare și dozare

Oseltamivir este disponibil sub formă de capsule de 30, 45, 75 mg și suspensie orală. O pulbere pentru soluție perfuzabilă este disponibilă numai în unele țări, pentru formele severe. Posologia pentru oseltamivir este prezentată în tabelul 9.

Unii autori propun utilizarea de doze duble de oseltamivir la adulți (150 mg x 2) pentru pacienții cu forme severe, spitalizate în terapie intensivă, fără ca studiile comparative să fi demonstrat superioritatea dozelor mari de oseltamivir versus dozele standard.

Tabelul 9: Tratamentul gripei: Oseltamivir - posologie

Sugari sub vârsta de 12 luni		
Varsta copilului	**Tratament curativ (5 zile)**	**Tratament profilactic (10 zile)**
3-12 luni	3 mg/kg/12h	3 mg/kg/24h
1-3 luni	2.5 mg/kg/12h	2.5 mg/kg/24h
0-1 luni	2 mg/kg/12h	2 mg/kg/24h
Copii peste 1 an și adulți		
Greutate	**Tratament curativ (5 zile)**	**Tratament profilactic (10 zile)**
< 15 kg	30 mg/12h	30 mg/24h
> 15 kg – 23 kg	45 mg/12h	45 mg/24h
23 – 40 kg	60 mg/12h	60 mg/24h
> 40 kg	75 mg/12h	75 mg/24h

Profilaxia post-expunere (după contactul strâns cu o persoană infectată) trebuie începută cât mai curând posibil, de preferat în primele două zile de la contactul infectant.

Profilaxie pre-expunere sezonieră (în perioada epidemică) la adolescenți (13-17 ani) și adulți: 75 mg x 1/zi, pentru o perioadă de până la 6 săptămâni.

Zanamivir

Zanamivirul (Z) este condiționat ca o pulbere pentru administrare inhalatorie, cu ajutorul unui dispozitiv specific, furnizat de producător.

Mod de acțiune și mecanisme de rezistență
Z este un inhibitor selectiv al neuraminidazei, una dintre enzimele de suprafață ale virusului gripal. In vitro, concentrații foarte mici de zanamivir inhibă în mod eficient neuraminidaza.
Tulpinile de virus gripal rezistente la Z sunt extrem de rar întâlnite.

Spectru antiviral
Virus gripal A și B

Farmacocinetică
Biodisponibilitatea orală este scăzută (2%), motiv pemtu care nu se administrează per os.
După administrarea inhalatorie sub formă de "puf-uri", 10-20% din doza inhalată este absorbită sistemic, concentrațiile plasmatice maxime fiiind de obicei atinse în decurs de 1-2 ore. Prin urmare nu există o expunere sistemică semnificativă la zanamivir după administrarea lui pe cale inhalatorie.
După o singură inhalare orală de 10 mg de Z (2 puf-uri a câte 5 mg) se obțin concentrații mari de Z în întreg tractul respirator: în orofaringe 78%, în plămâni 8-21%.
Timpul de înjumătățire plasmatică al zanamivirului după inhalare orală este cuprins între 2-5 ore. Zanamivirul este excretat prin urină nemodificat. Eliminarea renală este completă în 24 de ore, nefiind necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiența renală (chiar severă) și nici la cei cu insuficiența hepatică sau la vârstnici.

Indicații terapeutice:
Zanamivir are 2 indicații:
- *Tratamentul gripei A și B la adulți și copii de peste 5 ani*, cu simptome tipice de gripă. La adulți, tratamentul trebuie început în primele 48 de ore după apariția simptomelor, iar la copii în primele 36 ore.
- *Profilaxia gripei* - utilizarea adecvată a Z pentru profilaxia gripei trebuie evaluată de la caz la caz, în funcție de circumstanțe și de populația de protejat. Indicațiile chimioprofilaxiei cu Z sunt:
  - *Profilaxia post-expunere a gripei A și B* la adulți și copii > 5 ani, după contactul cu un caz de gripă diagnosticat clinic în familie sau în anturajul apropiat.
  - *Profilaxia pre-expunere sezonieră*, în situații excepționale:
    - În timpul unei epidemii, în cazul unei nepotriviri între tulpinile virale circulante și tulpinile vaccinale. Indicațiile sunt stabilite de autorotățile sanitare din țara respectivă.
    - Într-o pandemie de gripă. Indicațiile sunt stabilite de autorotățile sanitare din țara respectivă.

Efecte adverse
- Bronhospasm și / sau afectarea funcției respiratorii, care sunt rareori citate. Ele pot apare brusc și pot fi uneori severe.
- Erupții cutanate severe, inclusiv eritem multiform, sindrom *Stevens-Johnson* și sindrom *Lyell*
- Efecte neuropsihiatrice în timpul administrării zanamivirului la pacienții cu gripă, în special la copii și adolescenți. Contribuția zanamivirului la aceste evenimente este necunoscută.

Interacțiuni medicamentoase
Nu au fost raportate interacțiuni metabolice între zanamivir și alte medicamente.

Precauții de utilizare și contraindicații
Eficacitatea și tolerabilitatea Z sunt insuficient evaluate la:
- Pacienții cu astm bronșic sever sau cu alte patologii respiratorii cronice.
- La pacienții imunocompromiși.
- La pacienții cu boli cronice instabile.
- Vârstnicii din azile de bătrâni (adminsitrare de Z în scop preventiv).
- La femeia gravidă.

Pacienții cu astm sau BPOC trebuie informați cu privire la riscul potențial de bronhospasm și la necesitatea existenței unui bronhodilatator cu acțiune rapidă. Pudra de inhalare Zanamivir nu trebuie utilizată pentru administrare prin nebulizare sau ventilație mecanică, ci trebuie administrată numai cu ajutorul dispozitivului furnizat de producător.

Sarcina și alăptarea
Zanamivirul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care beneficiul așteptat pentru mamă este mai mare decât riscul potențial pentru făt. Datele existente până în acest moment sunt insuficiente.

Mod de administrare și posologie (Tabelul 10)
Zanamivir este o pulbere care trebuie inhalată oral, sub forma de "puf-uri" în timpul unei respirații profunde, cu ajutorul unui dispozitiv specific. Doza de Z dintr-un puff este de 5 mg și se administrează de obicei 2 puf-uri odată. Eficacitatea Z nu a fost demonstrată la copiii cu risc crescut pentru gripă severă sau la copiii cu vârsta sub 5 ani. Zanamivir nu trebuie pulverizat prin ventilatoare mecanice sau nebulizatoare. O soluție pentru perfuzie intravenoasă (IV) este disponibilă numai în unele țări.

Tabelul 10. Zanamivir – posologie în scop curativ și profilactic

Zanamivir – indicații, posologie, mod de administrare în scop curativ și în scop profilactic post-expunere		
	Copii peste 5 ani	**Adulți**
Tratament	Inhalare orală (2 x 5 mg) /12h, timp de 5 zile	Inhalare orală (2 x 5 mg) /12h, timp de 5 zile
Profilaxie	Inhalare orală (2 x 5 mg)/24h, timp de 10 zile	Inhalare orală (2 x 5 mg)/24h, timp de 10 zile
Zanamivir: posologie în funcție de varsta și indicație		
	Curativ - 5 zile	**Profilaxie - 10 zile**
Copii > 5 ani	Inhalare orală (2 x 5 mg)/12h, timp de 5 zile	Inhalare orală (2 x 5 mg)/24h, timp de 10 zile
Adulți	Inhalare orală (2 x 5 mg)/12h, timp de 5 zile	Inhalare orală (2 x 5 mg)/24h, timp de 10 zile

4.2. ANTIVIRALE ACTIVE PE VIRUSUL RESPIRATOR SINCIȚIAL (VRS)
(a se vedea și capitolul *Bronșiolita acută*)

În majoritatea cazurilor infecția cu VRS îmbracă forme clinice ușoare de infecție de tract respirator superior, autolimitante, care se tratează exclusiv simptomatic.
La adultul imunodeprimat, infecția cu VRS poate progresa de la o bronșită acută banală către o pneumonie cu alveolită difuză, hipoxemie și detresă respiratorie acută.
La copil, în special la copilul imunodeprimat, VRS poate determina brinșiolite acute severe.
În infecțiile severe cu virus respirator sincițial (VRS) se poate utiliza ribavirina sub formă de aerosoli, pe cale orală sau injectabilă.
Ribavirina este este un analog nucleozidic, cu spectru larg, care poate fi administrat pe cale inhalatorie sub formă de aerosli, timp de 8-24 ore /zi, până la ameliorarea clinică. Rezultatele unor studii efectuate cu ribavirina administrată sub formă de aerosoli în infecțiile severe cu VRS au arătat o serie de beneficii clinice, în timp ce alte studii au arătat absența beneficiilor clinice. Sunt necesare studii suplimentare cu ribavirina adminsitrată pe cate inhalatorie, motiv pentru care multe ghiduri terapeutice nu mai recomandă această formă de administrare.
La adulții imudeprimați cu infecție cu VRS se poate recomamda ribavirină per os sau pe cale intravenoasă, cu doze progresiv crescânde, doza zilnică fiind fracționată în 3 prize pe zi. După o doză de încărcare de 10 mg/kg, se continuă cu doze care cresc progresiv astfel: în prima zi - 10 mg/kg/zi, în a 2-a zi – 20 mg/kg/zi, în a 3-a zi – 30 mg/kg/zi, după care se continua cu doza de 30 mg/kg până la un total de 7-10 zile.
Principalele efectele adeverse ale ribavirinei sunt: anemia hemolitică, hepatita citolitică și colestatică, insuficiența renală. Ribavirina are din păcate efecte teratogene și embriotoxice la animale, motiv pentru care este contraindicată la femeile gravide. Se recomandă prudență în cazul asistentelor medicale de vârstă fertilă, care manipulează ribavirina.
La copiii imunodeprimați care dezvoltă infecție respiratorie cu VRS, se recomandă administrarea anticorpilor monoclonali specifici anti-VRS *(Palivizumab)* în doză de 15 mg/kg. La adultul imunodeprimat decizia asocierii anticoprilor monoclonali specifici la ribavirină este discutabilă.
În țara noastră sunt disponibili anticorpi monoclonali specifici cu denumirea comercială de Synagis.

4.3. ANTIVIRALE ACTIVE PE VIRUSUL SARS-C0V-2

A se vedea capitolul *Infecția cu SARS-CoV-2*

5. ANTIVIRALE ACTIVE PE VIRUSURILE CARE PRODUC UNELE FEBRE HEMORAGICE

Virusurile care produc febre hemoragice sunt virusuri ARN care aparțin următoarelor familii virale: *Arenaviridae, Bunyaviridae, Filoviridae și Flaviviridae* (Tabelul 11).

Tabelul 11. Virusurile care produc febre hemoragice

Familie	Virus	Boală
Arenaviridae	Lassa	Febra hemoragică de Lassa
	Junin	Febra hemoragică argentiniană
	Machupo	Febra hemoragică de Bolivia
	Guanarito	Febra hemoragică de Venezuela
	Sabia	Febra hemoragică braziliană
Bunyaviridae	Hantavirus Hantaan Seoul Puumala Sin nombre Andes	Febră hemoragică cu sindrom renal Sindromul pulmonar Hantavirus
	Nairovirus	Febra hemoragică Crimeea-Congo
	Phlebovirus	Febra hemoragică a Văii Rift
Filoviridae	Ebola	Febra hemoragică Ebola
	Marburg	Febra hemoragică Marburg
Flaviviridae	Virusul amaril	Febra galbenă
	Dengue 1-4	Febra Dengue
	Omsk	Febra hemoragică de Omsk
	Kyasanur	Febra hemoragică a pădurii de la Kyasanur

5.1. RIBAVIRINA (R)

Ribavirina este singurul antiviral eficient în febra de Lassa, febra Crimeea-Congo și în unele infecții cu Hantavirus. În febrele hemoragice, ribavirina trebuie administrată precoce, pe cale intravenoasă.

***Mecanism de acțiune*:** inhibă polimeraza virală.

Posologie:

- Doza de încărcare: 33 mg/kg corp (maxim 2 g)
- Doza de întreținere:
    - Inițial: 16 mg/kg corp (maxim 1 g) la 6 ore, timp de 4 zile
    - Apoi: 8 mg/kg corp (maxim 0,5 g) la 6 ore, timp de 6 zile.

Durata totală a tratamentului este de 10 zile.

Medicamentul se administrează sub formă de perfuzie endovenoasă lentă, a cărei durată trebuie să fie de 30 de minute.

Efecte adverse:

- Tulburări hematologice: anemie hemolitică, limfopenie
- Tulburări digestive: anorexie, vărsături
- Neurotoxicitate: vertij, iritabilitate, cefalee
- Teratogenitate

Contraindicații:

- Hipersensibilitate la substanța activă
- Sarcină sau alăptare
- Afecțiuni cardiace severe
- Hemoglobinopatii
- Ciroză hepatică decompensată

5.2. ANTIVIRALE UTILIZATE ÎN FEBRA HEMORAGICĂ EBOLA

În prezent, există două tratamente antivirale aprobate de FDA pentru a trata infecțiile cauzate de virusul Ebola (tulpina Zaire) la adulți și copii.

Primul medicament a fost aprobat în octombrie 2020, are denimirea comercială de *Inmazeb*® și este o combinație de trei anticorpi monoclonali.

Al doilea medicament a fost aprobat de FDA în decembrie 2020, are denimirea comercială de *Ebanga*® și conține un singur anticorp monoclonal.

Aceste două noi medicamente împreună cu Remdesivirul au fost evaluate într-un studiu randomizat, controlat, efectuat în timpul epidemiei de Ebola din 2018-2020 din Republica Democrată Congo. S-a observat că rata de supraviețuire a fost mai mare pentru pacienții care au primit oricare dintre cele două noi tratamente aprobate recent de FDA. Eficacitatea *Inmazeb*® și *Ebanga*® nu a fost stabilită pentru alte tulpini în afară tulpinii Zaire.

Inmazeb conține 3 anticorpi monoclonali (*Atoltivimab, Maftivimab și Odesivimab*) și vizează trei epitopi care nu se suprapun pe glicoproteina de suprafață a virusului Ebola, asigurând o neutralizare puternică și eficientă a virusului.
Ebanga conține *ansuvimab* (mAb114) care poate neutraliza virusul blocând atașarea virusului la receptorul de la nivelul celulelor umane.
Aceste molecule sunt administrate în doză unică și pot fi utilizate pentru tratamentul pacienților adulți și copii, inclusiv pentru nou-născuții ai căror mame au test RT-PCR pozitiv pentru ebolavirusul Zaire.
Pacienții care primesc aceste noi molecule ar trebui să evite administrarea concomitentă a vaccinurilor vii atenuate cu virus Ebola. Producătorul sugerează ca vaccinurile împotriva Ebola să fie amânate timp de cel puțin trei luni după administrarea acestor anticorpi monoclonali.
În timpul focarului de Ebola din Africa de Vest din 2014-2016 au fost evaluate și alte terapii experimentale care si-au demonstrat eficacitatea la animalele de laborator. Mai multe terapii au fost utilizate compasional, în monoterapie sau în diverse combinații la pacienții cu Ebola. Alte terapii au fost administrate în cadrul unor studii clinice non-randomizate. Multe dintre aceste terapii (ex.plasmă de convalescent, sânge integral, favipiravir) s-au dovedit a fi fără beneficii sau au avut rezultate incerte și nu mai sunt investigate.

Bibliografie

[1] Rezumatul caracteristicilor produsului – pentru toate moleculelor antivirale menționate în acest capitol.
[2] V. Arama, A. Streinu Cercel. Infecții cu herpesvirusuri. Editura Infomedica, Bucuresti, 2002.
[3] V. Arama. Infectia cu virusul citomegalic. Editura Medicală, Bucuresti, 2010.
[4] EASL Recomandations on treatment of hepatitis B 2017, http://www.easl.eu/research/our-contribution/clinical-practice-guidelines/detali/easl-recomandation-on-treatment-of-hepatitis-b-2018.
[5] EASL Recomandations on treatment of hepatitis C 2018, http://www.easl.eu/research/our-contribution/clinical-practice-guidelines/detali/easl-recomandation-on-treatment-of-hepatitis-c-2018.
[6] EASL Recomandations on treatment of hepatitis E 2018, http://www.easl.eu/research/our-contribution/clinical-practice-guidelines/detali/easl-recomandation-on-treatment-of-hepatitis-e-2018.
[7] Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis D virus. J. Hepatol.avr 2016;64 (1 Suppl):S117-31.
[8] Recomandation AFEF pour elimination de l'infection par le virus de l"hepatite C en France, htps://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2018/06?VF-INTERACTIF-RECO-VHC-AFEF-v2103.pdf
[9] UpToDate- Treatment and prevention of Ebola virus disease. Daniel S Chertow, MD, MPH, Mike Bray, MD, MPH, Tara N Palmore, MD, accesat în 23 august 2021.
[10] CDC - Ebola Virus Disease, https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/evd/clinicians.html, accesat în 23 august 2021.
[11] V. Arama. Curs format ppt pentru studenți "Terapia antivirală" (nepublicat)
[12] CDC. Influenza antiviral medications. Summary for clinicians. http:/www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm
[13] Zoulim. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015;5:a021501.
[14] Asselah T et all. Liver Internat 2016;36:47-57
[15] Feld J et al. Journal of Hepatology 2016 vol. 64 j 301–307

Capitolul 3. INFECȚIA CU SARS-CoV-2 (COVID-19)

As. Univ. Dr. Cristian-Mihail Niculae, Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea

1. INTRODUCERE. DEFINIȚII [1-3]

Noul coronavirus sau *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2) a fost prima dată identificat în decembrie 2019 în Wuhan - China și provoacă boala numită *Covid-19*. Aceasta este o boală infecțioasă acută respiratorie cu potențial evolutiv sever, care a fost declarată pandemie de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în data de 11 martie 2020.

Înainte de descoperirea SARS-CoV-2 erau cunoscute șase coronavirusuri patogene pentru om, toate având origine animală. Dintre acestea, patru au circulație sezonieră și provoacă infecții respiratorii superioare ușoare (HCoV-229E, HKU-NL63, HCoV-OC43 și HCoV-HKU1). Celelalte două coronavirusuri (SARS-CoV și MERS-CoV) se asociază cu infecții respiratorii acute severe (SARI), cu mortalitate ridicată (9.5% și respectiv 35%).

2. ETIOLOGIE [1-3]

SARS-CoV-2 face parte din familia *Coronaviridae*, fiind un beta-coronavirus, al cărui genom conține un ARN monocatenar cu polaritate pozitivă. Numele provine din limba latină, unde *corona* înseamnă *coroană*, fapt care ilustrează aspectul anvelopei virale în microscopie electronică, unde se observă mici proiecții aciculare formate din proteina *spike* (S).

Pe lângă proteina *S*, SARS-CoV-2 conține alte trei proteine structurale proteina *E* (anvelopă), proteina *M* (membranară) și proteina *N* (nucleocapsidă), precum și 16 proteine non-structurale (nsp1-16), care au diverse roluri în patogenia bolii (Fig.1).

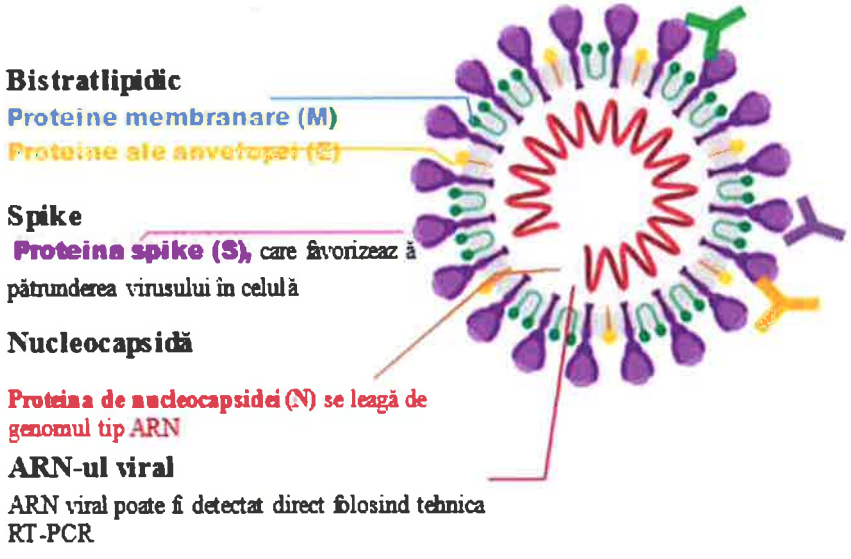


Figura1. Structura virusului SARS-CoV-2 (https://doi.org/10.1101/2020.04.17.047324)

Glicoproteina *S* joacă un rol esențial în atașarea virusului la suprafața celulei gazdă, fiind compusă din două subunități funcționale: S_1 și S_2 (Fig.2).

- *Subunitatea* S_1 conține domeniul N-terminal (NTD) și domeniul de legare al receptorului (RBD), prin care își exercită rolul de atașare la nivelul receptorului celulei gazdă, acesta din urmă fiind reprezentat de *angiotensin convertaza 2* (ACE-2), *cuplu molecular* cu rol deosebit de important în infectivitate și patogenia bolii.
- *Subunitatea* S_2 conține mai multe domenii, funcția sa fiind de a permite fuzionarea anvelopei virale cu membrana celulei gazdă, prin schimbări conformaționale ireversibile. Situsul de scindare de la limita dintre subunitățile S_1 și S_2 se numește *situs de scindare a proteazei* S_1/S_2.

Pentru toate coronavirusurile, proteazele gazdei scindează glicoproteina *S* la nivelul situsului de scindare, pentru a activa proteinele care sunt esențiale în procesul de fuziune descris mai sus. Un astfel de exemplu este *serin-proteaza transmembranară tip 2* (TMPRSS-2).

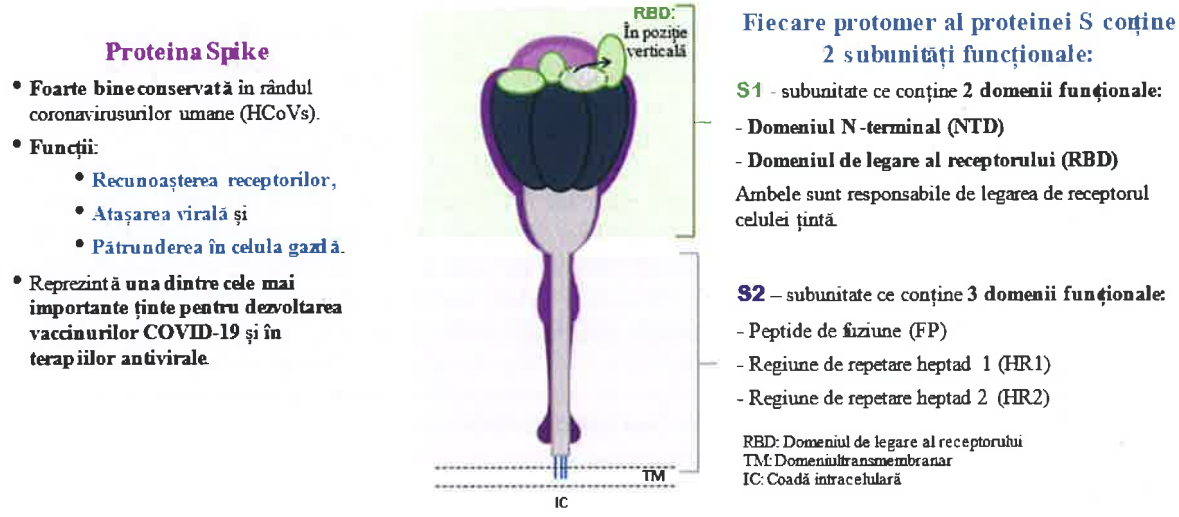


Figura 2. Structura și funcțiile proteinei S (https://doi.org/10.1101/2020.04.17.047324)

3. EPIDEMIOLOGIE [3-8]

Infecția cu SARS-CoV-2 a înregistrat la nivel global până în iulie 2021 aproximativ 200 de milioane de cazuri și peste 4.3 milioane de decese. În țara noastră au fost declarate, începând cu data de 26 februarie 2020 (când a fost raportat primul caz), peste 1 milion de cazuri de boală, cu peste 34.000 decese și o rată a mortalității de 3.1%. Pandemia a avut 3 valuri pandemice până la mijlocul anului 2021, iar valul 4 a început în august 2021, afectează preponderent persoanele nevaccinate și creează mare îngrijorare la nivel mondial din cauza implicării variantei virale delta.

3.1. Rezervorul natural

Rezervorul natural al SARS-CoV-2 este reprezentat de liliecii din specia *Rhinolophus affinis,* SARS-CoV-2 având similitudine genetică de 96% cu Bat-CoV RaTG13, însă se consideră că transmiterea la om a implicat o gazdă intermediară, care este încă necunoscută, posibil pangolinul. SARS-CoV-2 are similitudine genetică de 91% cu virusul Pangolin-CoV.
Sursa de infecție este reprezentată de pacienții asimptomatici sau simptomatici cu infecție SARS-CoV-2.

3.2. Cale de transmitere

Transmiterea interumană a SARS-CoV-2 este predominent respiratorie, prin picăturile lui *Pflugge*.
Transmiterea prin aerosoli este bine documentată doar în unitățile spitalicești în care se efectuează proceduri medicale generatoare de aerosoli: resuscitare cardio-pulmonară avansată, administrarea de oxigenoterapie cu flux înalt, nebulizare de medicamente, ventilație mecanică invazivă/non-invazivă, aspirație bronșică, bronhoscopie.
Transmiterea prin contact direct cu obiecte contaminate nu este un factor determinant în lanțul epidemiologic, iar transmiterea fecal-orală nu a fost clar documentată.

3.3. Contagiozitatea

Contagiozitatea pacientului cu COVID-19 începe cu 1-2 zile înainte de debutul simptomelor și durează în medie 6-8 zile după debutul bolii. În formele severe de boală și la pacienții imunodeprimați contagiozitatea se poate prelungi până la 14-20 zile, fiind datorată unei excreții virale prelungite.

3.4. Receptivitatea

Receptivitatea este generală, Covid-19 putând afecta orice persoană neimunizată natural sau prin vaccinare. Pentru a atinge o *imunitate colectivă* este necesară imunizarea prin boală sau vaccinare a peste 75% din populația generală.

3.5. Imunitatea după boală

Durata imunității după boală nu este clar definită, fiind încă în curs de evaluare. Din perspectiva răspunsului imun umoral cuantificat prin titrul de anticorpi neutralizanți anti SARS-CoV-2 (IgG anti-RBD) și a răsunsului imun celular asigurat de limfocitele B cu memorie RBD specifice, se estimează că există un grad de protecție timp de 6-12 luni după boală. Astfel, o scădere a titrului anticorpilor serici poate să nu reflecte o scădere a imunității după boală, ci doar o restrângere a răspunsului imun umoral, cu persistența pe termen lung în măduva osoasă a limfocitelor B specifice cu memorie. Din punct de vedere al imunității celulare, care este esențială, infecția cu beta-coronavirusuri induce o imunitate celulară T multi-specifică și de lungă durată, îndreptată împotriva proteinei *N* structurale, limfocitele T cu memorie fiind identificate și după 11 ani de la infectarea cu SARS-CoV. Această imunitate celulară ar putea juca un rol important în protecția antivirală, în contextul mutațiilor care apar la nivelul genei care codifică proteina *S*, mutații ce scad eficiența anticorpilor neutralizanți preexistenți. În acest context, în condițiile în care virusul nu suferă mutații majore, ar putea fi anticipată o posibilă protecție pe termen mai lung împotriva formelor severe de boală. Până la acest moment, există studii care au arătat un răspuns imun celular cuantificabil prin limfocitele T specifice cu memorie anti SARS-CoV-2 la cel puțin opt luni de la momentul infectării.

3.6. Variantele virale

Variantele virale pot avea un impact important asupra situației epidemiologice, ele fiind clasificate în funcție de consecințele asupra contagiozității, în funcție de severitatea bolii și în funcție de imunitatea specifică în:

- *Variante care provoacă îngrijorătoare* (VOC)
- *Variante de interes* (VOI)
- *Variante de monitorizat.*

Variantele apar în urma unor mutații suferite de către virus, pentru a-i permite acestuia să se adapteze mai bine la mediu, comparativ cu virusul original. Acest proces de schimbare și selecție asigură persistența și evoluția virusului în natură.

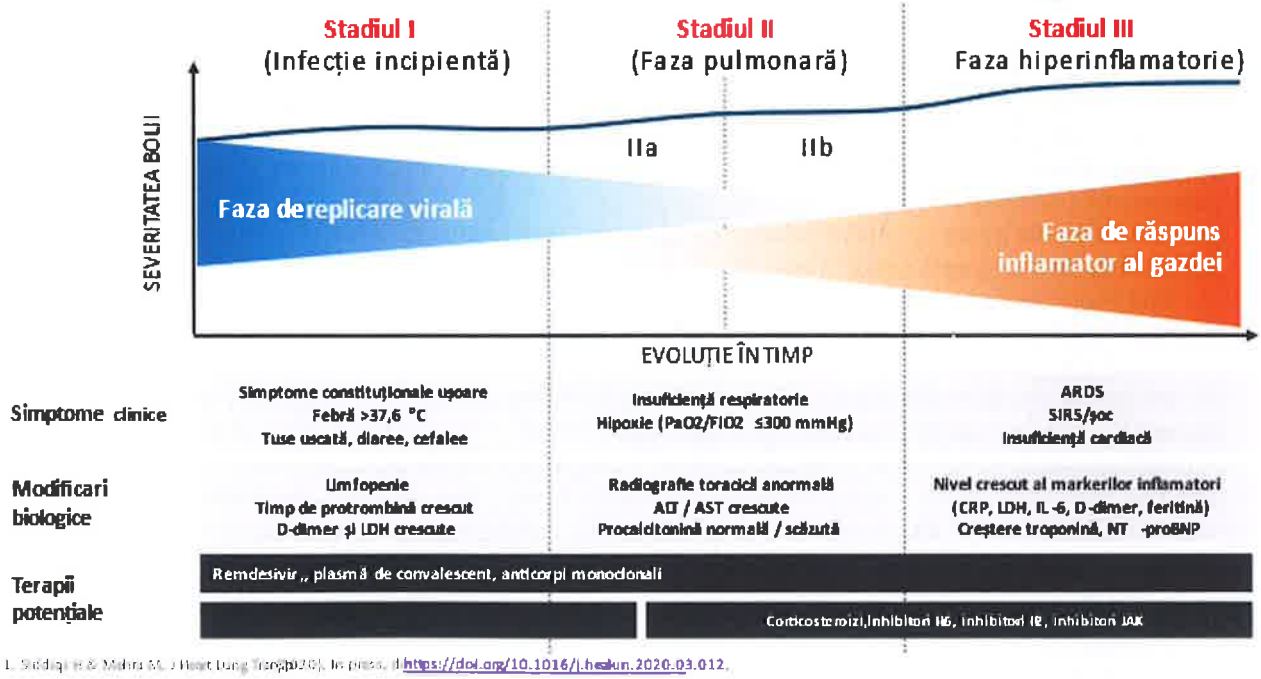
Un virus care a căpătat una sau mai multe mutații este denumit *variantă* (cvasispecie), nefiind vorba de o nouă tulpină. Varianta virusului SARS-CoV-2 cu substituția D614G la nivelul genei care codifică proteina *S* a apărut la sfârșitul lunii ianuarie 2020, iar pe parcursul a câteva luni a înlocuit-o pe cea identificată inițial în China, devenind forma dominantă a virusului la nivel global. Au apărut ulterior în circulație și alte variante noi, dintre care mai importante sunt următoarele VOC :

- **Varianta Alpha** (501Y.V1, **linia B.1.1.7**, UK, noiembrie 2020) sau **varianta britanică,** care are o rată de transmitere cu aproximativ 70% mai mare comparativ cu alte variante aflate din circulație. Ea a devenit rapid varianta dominantă în Europa și în lume, având un impact și asupra severității cazurilor (risc mai mare de spitalizare și deces), chiar și la pacienți tineri (20-60 ani). Varainta britanică nu pare să aibe impact asupra răspunsului imun.
- **Varianta Beta** (N501Y.V2, **linia B.1.351**, Africa de Sud, decembrie 2020) sau **varianta sud-africană**, are o rată de transmitere cu aproximativ 50% mai mare comparativ cu alte variante aflate în circulație în Africa de Sud. Această variantă are impact asupra severității cazurilor, având un risc de 3-4 ori mai mare de spitalizare și internare în terapie intensivă comparativ cu tulpinile non-variante. Există dovezi că această variantă are impact asupra răspunsului imun.
- **Varianta Gamma** (501Y.V3, **linia B.1.1.28** - P1, Brazilia, ianuarie 2021) sau **varianta braziliană** are o rată de transmitere de 2.6 ori mai mare comparativ cu alte variante și are impact asupra severității cazurilor, cu un risc de 2-3 ori mai mare de spitalizare și internare în terapie intensivă comparativ cu tulpinile non-variante. Există dovezi că această variantă are impact asupra răspunsului imun.
- **Varianta Delta** (*double mutation variant*, **linia B.1.617.2**, India, aprilie-mai 2021) sau **varianta indiană** a devenit la început varianta dominantă în UK și Portugalia, după care până în iulie 2021 a devenit varianta dominantă în majoritatea Europei. Conform datelor actuale, varianta indiană va deveni varianta dominantă la nivel global în următoarele luni. Varianta delta este cu 40-60 % mai transmisibilă față de varianta Alpha și de două ori mai transmisibilă decât varianta originală Wuhan. Există unele date care atestă impactul asupra severității bolii. De asemenea, există dovada scăderii răspunsului imun umoral antiviral față de varianta indiană. Astfel, varianta B.1.617.2 a fost de 3 ori mai puțin susceptibilă la neutralizarea prin ser provenit de la convalescenți și de la persoane vaccinate comparativ cu varianta WA1/2020.

4. PATOGENIE [9,10]

Din punct de vedere patogenic, infecția cu SARS-CoV-2 poate fi împărțită în trei stadii, care corespund fazelor clinice de evoluție ale bolii (Fig.3).

- **Stadiul 1** sau **faza asimptomatică** (primele zile) în care SARS-CoV-2 se leagă la nivelul celulelor epiteliale de la nivelul mucoasei nazale, ca urmare a interacțiunii dintre receptorul celular ACE-2 cu subunitatea S_1 a proteinei virale *S*. După "fuziunea membranară" virusul pătrunde prin endocitoză în celula gazdă, după care se multiplică intracelular și disemineză la nivelul tractului respirator, în contextul unui răspuns imun înnăscut limitat. De obicei, testele RT-PCR SARS-CoV-2 efectuate din prelevate nazofaringiene se pozitivează atunci când există replicare virală, iar pacienții pot transmite infecția încă din acest stadiu.
- **Stadiul 2** sau **faza simptomatică ușoară** (80% dintre cazuri) reprezintă faza replicativă virală și corespunde primei săptămâni de boală. În această fază, virusul se propagă de-a lungul căilor respiratorii superioare și migrează către tractul respirator inferior. Acest stadiu este corelat cu apariția simptomelor clinice ușoare, de infecție acută de căi respiratorii superioare și cu declanșarea unui răspuns imun înnăscut mai robust, în care un rol major îl au interferonul (IFN-β și IFN-λ) și chemokina proinflamatorie CXCL-10. Se pare că nivelurile crescute ale acestei proteine ar putea juca un rol decisiv în instalarea ulterioară a sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS). Majoritatea pacienților nu progresează dincolo de această fază, deoarece răspunsul imun este suficient pentru a opri replicarea SARS-CoV-2.
- **Stadiul 3** sau **faza imună a bolii** corespunde celei de-a doua săptămâni de boală și se caracterizează prin apariția insuficienței respiratorii acute, cu hipoxie, care în 20% din cazuri progresează către ARDS. Evoluția către această fază este marcată de apariția infiltratelor pulmonare, traduse radiologic prin opacități în „*geam mat*". SARS-CoV-2 se multiplică intens la nivelul căilor respiratorii inferioare, unde infectează celulele care prezintă receptorul ACE-2, în special pneumocitele de tip II. În unele cazuri, invazia acestora va conduce la o activare aberantă a răspunsului imun, cu eliberarea a numeroase molecule pro-inflamatorii (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α, interferoni, CXCL-10, MCP-1, MIP-1α, G-CSF, GM-CSF). Această „furtună de citokine" va conduce la recrutarea neutrofilelor, limfocitelor B, T CD_{4+} și CD_{8+}, care în încercarea de a limita procesul infecțios, vor „orchestra" apariția unor leziuni alveolare difuze, care pot evolua către ARDS. De fapt, se creează o buclă de feedback pozitivă, în care încercarea de *clearance viral* printr-o citotoxicitate mediată celular exagerată va conduce la distrucția pneumocitelor de tip I și II, dar și la eliberarea de particule virale care vor infecta alte celule învecinate. Pe lângă leziunile alveolare, formarea de sincitii celulare prin fuziunea pneumocitelor de tip II și depunerea intra-alveolară de fibrină, s-a observat și prezența a numeroase microtromboze intrapulmonare, cu alterarea arhitecturii microvasculare, leziuni endoteliale extinse și procese de angiogeneză. Aceste leziuni vasculare se regăsesc și în cazul disfuncțiilor multiorganice din formele critice de Covid-19.



https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012.

- https://www.jhltonline.org/article/S1053-2498(20)31473-X/fulltext

Figura 3. Stadiile evolutive ale COVID-19 (https://doi.org/10.1016/j.healun.2020.03.012)

5. TABLOU CLINIC [7-10]

Infecția cu SARS-CoV-2 îmbracă forme clinice variate, de la formele asimptomatice, care reprezintă 20-40% din totalul cazurilor, până la forme critice, care progresează către ARDS și disfuncție multiplă de organ (MSOF). Pacienții asimptomatici pot transmite virusul, dar nu la fel de mult ca pacienții cu forme simptomatice, deoarece intensitatea și durata excreției virale sunt semnificativ mai mici la pacienții cu forme asimptomatice față de cei cu forme simptomatice.

Perioada de incubație este în medie de 5-6 zile, cu limite cuprinse între 2-14 zile.

Tabloul clinic include:

- Simptome sistemice:
  - Febră
  - Mialgii
  - Artralgii
  - Cefalee
  - Astenie fizică marcată
- Simptome de afectare a căilor respiratorii superioare (IACRS) și inferioare (IACRI):
  - Anosmie
  - Rinoree
  - Disgeuzie
  - Odinofagie
  - Disfonie
  - Tuse seacă +/- hemoptizii
  - Dureri toracice difuze
  - Dispnee
- Simptome gastrointestinale (mai ales la copii):
  - Greață, vărsături
  - Diaree
  - Dureri abdominale.
- *Hipoxemia silențioasă* sau *happy hipoxemia* este o entitate clinică care a fost descrisă în Covid-19. Astfel, unii pacienți cu insuficiență respiratorie acută nu acuză dispnee, lucru care pe de o parte sugerează un paradox fiziopatologic, iar pe de altă parte poate întârzia destul de mult prezentarea la medic, diagnosticul și inițierea tratamentului. În apariția hipoxemiei silențioase ar putea fi implicat un mecanism de tip central, care ar putea explica absența mecanismelor compensatorii ale hipoxemiei.
- Examenul obiectiv este de obicei sărac, în comparație cu intensitatea simptomatologiei generale, cu excepția cazurilor de IACRI, în care pot fi decelate raluri bronșice difuze (traheobronșită), raluri crepitante sau subcrepitante bilaterale (pneumonie), mai rar frecătură pleurală.

Formele clinice ușoare de COVID-19 includ simptomatologia descrisă anterior și sunt definite prin absența pneumoniei (radiologic) cu SARS-CoV-2.

Forma medie de boală se caracterizează prin prezența pneumoniei cu SARS-CoV-2.

Formele severe de boală sunt definite de oricare dintre următoarele elemente:

- Frecvența respiratorie ≥ 30/min
- $S_pO_2 \leq 93\%$ (în repaus)
- $P_aO_2/F_iO_2 \leq 300$ mmHg
- Progresie rapidă (> 50%) a modificărilor CT în 24-48 h.

Formele critice de boală se definesc prin apariția:

- ARDS cu nevoia de intubare orotraheală (IOT) + ventilație mecanică (VM)
- MSOF.

6. DIAGNOSTIC POZITIV [9-16]

Diagnosticul pozitiv și al formei clinice de boală în infecția cu SARS-CoV-2 se bazează pe criterii **epidemiologice**, **clinice** și **paraclinice**. Având în vedere procentul mare de pacienți asimptomatici, în contextul epidemiologic global, diagnosticul pozitiv se bazează pe testele specifice de laborator (de confirmare).

6.1. Criterii epidemiologice

Dacă la debutul pandemiei testarea pacienților se făcea pe criterii epidemiologice stricte, actualmente, având în vedere transmiterea comunitară extinsă a SARS-CoV-2 indiferent de anotimp, testarea este justificată în următoarele situații:

- Pacienți simptomatici - deoarece simptomatologia este nespecifică și nu permite diferențierea de alte infecții respiratorii virale;
- Subiecți asimptomatici „selecționați":
    - După contact apropiat cu un caz confirmat – atunci când cunoașterea diagnosticului de infecție are importanță pentru sănătatea publică (ex. unități de îngrijire a vârstnicilor, spitale, școli),
    - Înainte de anumite proceduri chirurgicale sau de proceduri generatoare de aerosoli
    - Înainte de administrarea unor tratamente imunosupresoare.

Momentul testării după contactul cu un caz confirmat nu este stabilit cu acuratețe, dar luând în considerare incubația medie, testarea nu ar trebui făcută mai devreme de 5-7 zile de la contact.

6.2. Criterii clinice

A se vedea tabloul clinic. Este necesară stabilirea formei clinice de boală.

6.3. Criterii paraclinice

Diagnosticul paraclinic include **diagnosticul de laborator nespecific, diagnosticul de laborator specific** (etiologic) și **examenele paraclinice complementare**.

6.3.1. Diagnosticul de laborator nespecific

Covid-19 este o infecție acută virală în care majoritatea examenelor de laborator (mai ales în formele ușoare și medii) au valori normale sau sunt discret modificate.

Hemoleucograma poate fi normală sau poate apare leucopenie cu limfopenie sau chiar leucocitoză cu neutrofilie (în absența suprainfecției bacteriene), anemie ușoară intrainfecțioasă, trombocitopenie intrainfecțioasă.

În formele severe și critice de COVID-19 pot apare:

- Limfopenie severă
- Tulburări de coagulare:
    - Creșterea semnificativă a D-dimerilor
    - Prelungirea aPTT
- Creșterea LDH
- Creșterea markerilor de inflamație:
    - Proteină C-reactivă, care ajunge la valori de zeci de ori mai mari decât valoarea normală în cazul declanșării unei *furtuni de citokine*
    - Fibrinogen
    - Feritină
    - IL-6, IL-1
- Troponină
- Citoliză hepatică (creșterea valorilor ALT și AST)
- Retenție azotată (injurie renală acută)
- Alte modificări, în funcție de complicațiile apărute.

6.3.2. Diagnosticul de laborator specific (etiologic)

- *Diagnosticul virusologic prin teste de biologie moleculară*

Se folosesc teste bazate pe metode de amplificare a acizilor nucleici virali (*nucleic acid amplification testing* - NAAT), tehnica folosită uzual fiind *Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) pentru SARS-CoV-2 RNA efectuată din prelevate nazofaringiene. Nu este clar care este prelevatul cel mai potrivit pentru diagnostic, dar exudatul nazal pare mai potrivit decât exudatul orofaringian. Există studii care au arătat că folosirea salivei generează rezultate comparabile cu cele oferite de exsudatul nazal.

- Un test pozitiv PCR într-un context clinic sugestiv confirmă diagnosticul de COVID-19 și nu necesită o re-confirmare printr-un alt test. Pacienții cu Covid-19 pot rămâne cu testul PCR pozitiv timp de mai multe săptămâni, dar această detectare prelungită a ARN–ului viral nu semnifică întotdeuna infecțiozitate, pentru ca este necesară o anumită încărcătură virală pentru ca pacientul să fie contagios.
- Un test PCR negativ este de obicei suficient pentru a infirma infecția cu SARS-CoV2, dar totuși există și posibilitatea unui rezultat fals negativ.
  Sensibilitatea RT-PCR depinde de tipul și calitatea prelevatului, de testul folosit și de stadiul evolutiv al bolii în momentul efectuării testului. Pentru confirmarea reinfecției este necesară secvențierea genomului și dovedirea unei tulpini diferite de virus.

- *Diagnostic virusologic pentru decelarea Ag de SARS-CoV-2*

Uneori testarea inițială poate fi făcută cu metode care identifică antigenul (Ag) SARS-CoV-2, dar sensibilitatea acestor teste pare a fi mai mică în comparație cu RT-PCR. Avantajul acestor metode este posibilitatea obținerii unui rezultat mai rapid decât pentru PCR. Rezultatele trebuie interpretate în context clinic, în funcție de probabilitatea pre-test de a avea boală:

- Dacă probabilitatea pre-test a infecției este redusă (pacient asimptomatic, fără link epidemiologic, rată scăzută a infecției în comunitatea respectivă) un test negativ poate fi reținut ca fiind negativ, în timp ce un test pozitiv ar trebui confirmat printr-un test RT-PCR.
- Dacă probabilitatea pre-test a infecției este mare (pacient simptomatic, link epidemiologic, rată crescută a infecției în comunitatea respectivă) un test pozitiv poate confirma infecția, iar un test negativ trebuie urmat de un test RT-PCR. Dacă RT-PCR se efectuează pentru confirmarea rezultatului testului antigenic, RT-PCR ar trebui efectuat după 48 h de la testul antigenic.
- *Diagnosticul serologic*

  Diagnosticul serologic nu trebuie utilizat pentru diagnosticul fazei acute a bolii, deoarece anticorpii sunt absenți în primele zile ale infecției. Acest diagnostic ar trebui folosit pentru documentarea unor complicații tardive sau pentru diagnosticul retrospectiv al bolii Covid-19. Identificarea anticorpilor specifici de tip IgG sau a anticorpilor totali are acuratețe mai mare decât identificarea anticorpilor de tip IgM sau IgA.

  Pentru a diferenția anticorpii anti-S produși în urma infecției de anticorpii anti-S produși în urma vaccinării trebuie căutați și anticorpii anti-nucleocapsidă (anti-N), aceștia din urmă fiind un marker de trecere prin boală. Anticorpii anti-N nu apar după vaccinare. Performanța testelor serologice depinde atât de metoda folosită, dar și de timpul scurs de la momentul infectării până la momentul realizării testului serologic. Astfel, la două săptămâni după infectare, anticorpii IgM și IgG sunt pozitivi la 58%, respectiv 66% dintre pacienții testați.

Detectarea anticorpilor concomitent cu un test PCR pozitiv pentru SARS-CoV2 este utilă pentru diagnosticarea sindromului inflamator multisistemic, care poate apărea după infecția cu SARS CoV-2 la copii.

6.4. Examene paraclinice complementare

6.4.1. Examene imagistice

Radiografia pulmonară (*Fig. 4 și 5*)

Radiografia pulmonară rămâne investigația de primă intenție, mai ales în formele non-severe și se corelează bine cu tabloul clinic al pacienților în majoritatea cazurilor. În formele clinice ușoare radiografia pulmonară poate fi normală la debutul bolii. Modificările imagistice cele mai frecvent întâlnite sunt reprezentate de opacitățile *în geam mat,* cu distribuție periferică, bilaterală, care afectează cu predilecție bazele pulmonare.

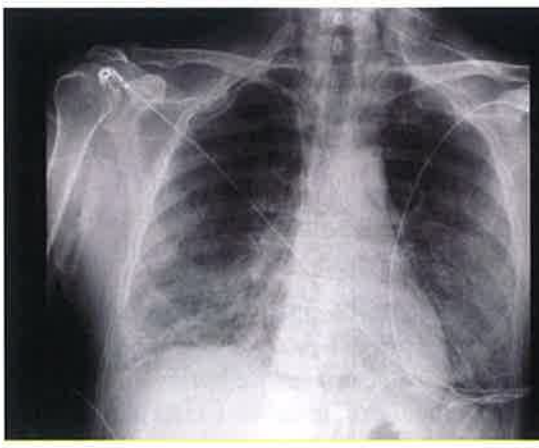


Figura 4.

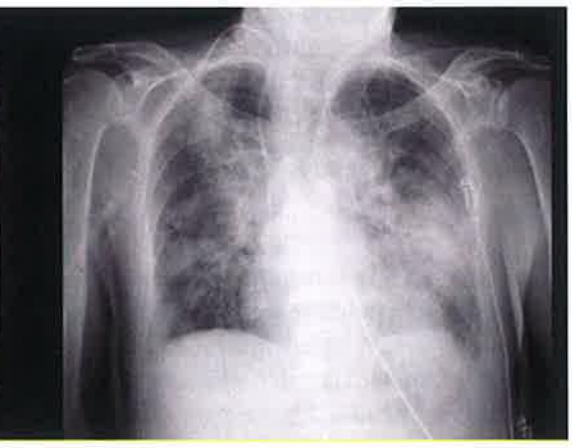


Figura 5.

Figura 4. (stânga): Pacient de 63 ani, cu formă severă de Covid-19, insuficiență respiratorie acută cu necesar de ventilație mecanică non-invazivă (CPAP): infiltrate pulmonare bilaterale micronodulare, cu aspect în *geam mat* (din arhiva INBI Matei Balș); Posibile arii de condensare pulmonară nesistematizate distribuite în bazele pulmonare;

Figura 5. (dreapta): Pacient de 68 ani, cu leucemie limfatică cronică si formă critică (IOT-VM) de Covid-19, suprainfectată cu bacilli Gram negativi; opacități bilaterale cu limite difuze, intensitate subcostala, bronhogramă aerică; opacitate triunghiulară cu bronhogramă aerică proiectată în ½ inferioară a câmpului pulmonar stâng – condensare pulmonară sistematizată (din arhiva INBI Matei Balș).

Tomografia computerizată (CT) ***nativă*** *(Fig. 6,7,8)* este mult mai sensibilă decât radiografia, unele dintre modificări fiiind caracteristice Covid-19, deși nu există niște modificări patognomonice. Modificările oarecum tipice sunt opacitățile *în „geam mat"* asociate eventual cu leziuni de consolidare, îngroșări pleurale, îngroșări interlobulare septale, bronhogramă aerică. După cum se poate remarca, bronhograma aerică reprezintă o modificare CT care poate să apară în Covid-19, fără a sugera neapărat o suprainfecție bacteriană. Alte leziuni descrise frecvent la CT sunt:

- Opacități "*în geam mat*" asociate cu
- Îngroșare septală (*crazy paving pattern*)
- Bronșiectazii
- Pleurezie
- Pericardită
- Limfadenopatie.

Anomaliile CT sunt adesea bilaterale, au distribuție periferică și interesează predominent lobii inferiori. Deși frecvente în Covid-19, leziunile "*în geam mat*" pot fi întâlnite și în alte pneumonii virale. Radiografia de torace și CT pulmonar sunt de cele mai multe ori normale la debutul bolii, deși uneori au fost detectate anomalii CT înaintea debutului simptomelor sau chiar anterior detectării ARN-ului viral în prelevate respiratorii.

Angio-CT pulmonar este indicat atunci când se suspectează TEP asociat.

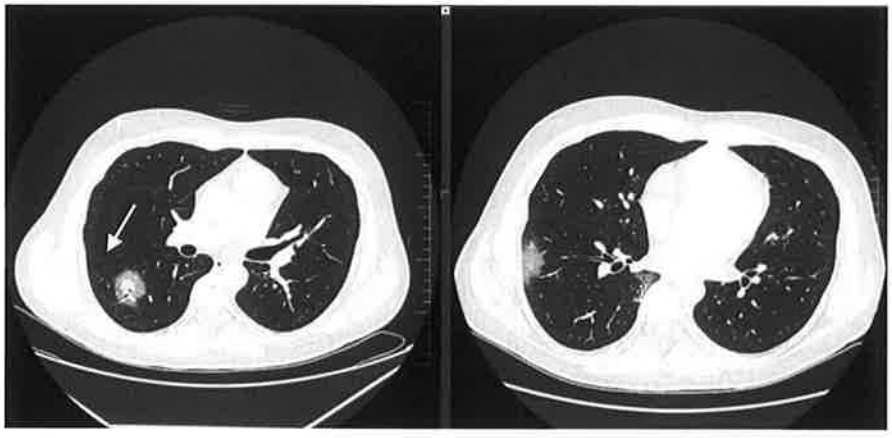


Figura 6. Pacient de 30 ani, cu formă medie de Covid-19; focare de arii în *geam mat*, atât centrolobulare cât și periferice, subpleurale; *(din arhiva INBI Matei Balș)*

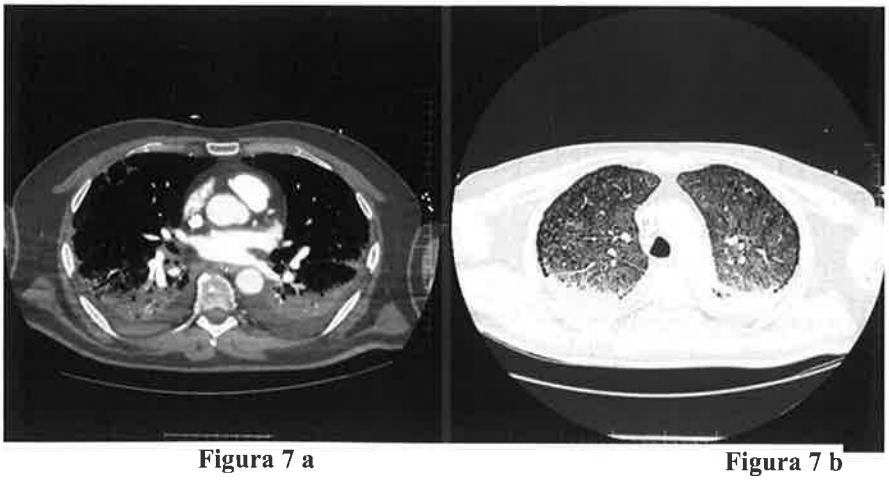


Figura 7 a **Figura 7 b**

Figura 7. Pacient de 63 ani, cu formă severă de Covid-19, insuficiență respiratorie acută cu necesar de ventilație mecanică non-invazivă (CPAP); 7a) angio-CT pulmonar – TEP subsegmentar; 7b) - infiltrate pulmonare bilaterale în *geam mat*; arii de condensare pulmonară nesistematizate bilaterale; *(din arhiva INBI Matei Balș)*

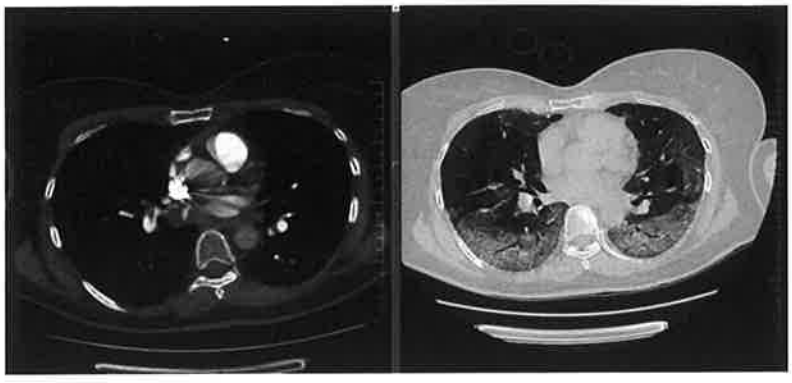


Figura 8 a Figura 8 b

Figura 8. Pacientă de 59 ani, cu formă severă de Covid-19, insuficientă respiratorie acută hipoxemică cu necesar de ventilatie mecanică non-invazivă (CPAP); 8 a) angio-CT pulmonar - TEP bilateral, masiv pe dreapta; 8b) - plaje infiltrative alveolo-interstitiale bilateral si zone de condensare pulmonară, subsegmentare cu bronhogramă aerică la nivelul ambilor plămâni *(din arhiva INBI Matei Balș)*

6.4.2. Alte examene paraclinice complementare

ECG trebuie efectuat în toate formele severe și critice de boală, mai ales dacă pacientul are factori de risc cardiovasculari sau suspiciune de sindrom coronarian acut, miocardită sau aritmii.
EAB arterial este util pentru cuantificarea insuficienței respiratorii și pentru managementul formelor severe sau critice de boală, mai ales pentru stabilirea momentului optim pentru internarea în secțiile de terapie intensivă.
Ecografia cardiacă, IRM cardiac se pot efectua în cazul suspiciunii de miocardită intrainfecțioasă.
Alte investigații se vor efectua în funcție de suspiciunea clinică, mai ales atunci când există diverse complicații.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Având în vedere tabloul clinic și contextul epidemiologic actual la nivel global, diagnosticul diferențial al infecției cu SARS-CoV-2 cuprinde o serie de patologii, în funcție de tabloul clinic.
Febra acută (sindromul infecțios sistemic sau pseudogripal) ca unic simptom presupune o listă lungă de diagnostice diferențiale de cauză infecțioasă (virale, bacteriene, parazitare, fungice) și non-infecțioase.
În funcție de tabloul clinic (IACRS, traheobronșită, pneumonie), sindromul respirator asociat infecției cu SARS-CoV-2 trebuie diferențiat de:

- Alte boli respiratorii virale: virusuri gripale, paragripale, virus sincițial respirator (VSR), rinovirusuri, enterovirusuri, metapneumovirusuri, adenovirusuri, alte coronavirusuri comunitare.
- Boli respiratorii bacteriene cu:
  - Bacterii tipice
  - Bacterii atipice: *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Coxiella burnetii, Legionella pneumophila.*
- La pacientul imunodeprimat, pneumonia severă cu insuficiență respiratorie acută trebuie diferențiată de:
  - Pneumoniile bacteriene acute, cu germeni tipici și atipici (*Legionella pneumophila)*
  - Gripa (în sezonul rece), de obicei suprainfectată bacterian.
  - Pneumonii cu etiologii specifice pacientului imunodeprimat: VSR, adenovirusuri, virusuri paragripale, *Pneumocystis carinii*, *Nocardia sp*, *Mycobacterium tuberculosis*, CMV, micobacterii atipice, *Aspergillus sp*, *Candida sp*.
- Febra însoțită de infiltrate radiologice pulmonare de tip alveolar bilateral, cu insuficiență respiratorie acută se poate întâlni și în cazul pacienților cu ARDS în contextul unui sepsis bacterian (indiferent de punctul de plecare), aspect important de avut în vedere în camera de garda.
- Simptomele gastrointestionale, mai ales în absența celor respiratorii, conduc la un diagnosticul diferențial destul de variat, în special cu bolile diareice acute.

8. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC [7-12]

Majoritatea cazurilor de Covid-19 au o evoluție favorabilă, autolimitată, în 1-2 săptămâni, fără un tratament special. Totuși, aproximativ 15-20% dintre pacienți necesită spitalizare, iar dintre aceștia aproximativ 5% necesită internare într-o secție de terapie intensivă pentru forme severe și critice. Mortalitatea globală este estimată la 2-3%.

- **Evoluția bolii la pacienții cu factori de risc pentru forme severe**

La pacienții care dezvoltă forme severe/critice de boală, hipoxemia se instalează de obicei în cea de-a doua săptămână de boală, în faza imunologică (*"furtună de citokine"*), conform fiziopatologiei descrise anterior. Această evoluție nefavorabilă a infecției cu SARS-CoV-2 a fost observată în special la cei cu factori de risc pentru forme severe:

- Vârstnici (peste 65 de ani)
- Bărbații
- Pacienți cu comorbidități, indiferent de vârstă:
  - Boli cardiovasculare
  - Diabet zaharat
  - Obezitate
  - Boli respiratorii cronice
  - Boala cronică de rinichi
  - Neoplazii

Trebuie menționat faptul că foarte probabil terenul genetic poate explica atât apariția formelor critice la pacienți tineri, fără factori de risc asociați, cât și prezența in unele familii a mai multor cazuri severe de COVID19. Sunt necesare studii suplimentare.

- **Evoluția bolii la categorii speciale de pacienți** (copii, gravide)

Copiii cu vârsta de peste 1 an fac rareori forme severe, majoritatea cazurilor fiind asimptomatice sau ușoare. Gravidele cu Covid-19 au un risc crescut atât pentru forme severe de boală, cât și pentru complicații de tipul preeclampsiei, nașterii premature sau avortului spontan. Infecția verticală cu SARS-CoV-2 a nou-născutului este rară (2% din infecțiile materne). Au fost bine documentate și publicate doar câteva cazuri de transmitere verticală probabilă. Expresia minimă a ACE-2 și TMPRSS-2 la nivel placentar ar putea explica dificultatea transmiterii transplacentare a SARS-CoV-2.

9. COMPLICAȚII [7-12]

9.1. Complicațiile pe termen scurt

Complicațiile pe termen scurt ale COVID-19 sunt multiple și polimorfe:

- **Complicații cardio-vasculare**, prin endotelita difuză
- **Statusul pro-trombotic** al infecției, care favorizeaza apariția de:
  - Tromboze venoasă profundă
  - Sindroame coronariene acute de tip STEMI/non-STEMI
  - Miocardite
  - Aritmii cardiace
  - Pericardite
- **Complicații pulmonare**:
  - TEP
  - Pneumotorax
- **Complicații neurologice și neuropsihice**:
  - Accident vascular cerebral
  - Encefalopatie
  - Encefalită
  - Sindrom Guillain-Barré
- **Afectare renală acută**
- **Afectare hepatică acută**
- **Complicații hematologice**:
  - Coagulopatie Covid-19
  - Anemie hemolitică autoimună,
  - Trombocitopenie imună
- **Sindrom inflamator multisistemic cu manifestări similare cu boala Kawasaki** a fost descris la unii copii cu Covid-19.

9.2. Complicațiile pe termen lung

Complicațiile pe termen lung care apar la mai mult de 3 luni după boala acută includ:
- Fibroză pulmonară cu insuficiență respiratorie cronică.
- Persistența pe termen lung a simptomatologiei, care poate fi variată, multiorganică, ceea ce se încadrează în entitatea clinică numită *sindromul post-Covid-19* (*Long covid*).

9.3. Alte complicații

Unele complicații apar la pacienții imunodeprimați prin diverse boli sau medicații care produc imunosupresie, inclusiv în urma medicației imunosupresoare administrate în formele severe de COVID19 (corticoterapie, tocilizumab etc):

- Reactivarea infecției VHB
- Reactivare tuberculoză
- Reactivare infecții herpetice (herpes zoster, herpes labial extins)
- Pneumocistoză
- Infecții cu micobacterii atipice
- Aspergiloză pulmonară invazivă
- Mucormicoză

Trebuie menționate numeroasele complicații ale corticoterapiei și terapiei anticoagulante uneori folosite în exces.

10. TRATAMENT [17-29]

Infecțiile asimptomatice cu SARS-CoV-2 nu necesită spitalizare și nici tratament medicamentos.
Formele ușoare și unele forme medii de boală se tratează la domiciliu cu medicație simptomatică (antitermice, AINS, etc.). Probabil cea mai importantă recomandare la pacienții cu factori de risc de evoluție nefavorabilă, mai ales în contextul existenței *hipoxemiei silențioase*, este (auto)monitorizarea clinică prin măsurarea regulată a saturației periferice de oxigen (S_pO_2). Agravarea suferinței pacientului impune evaluare medicală de urgență și eventual spitalizare.
La pacienții cu Covid-19 spitalizați, managementul terapeutic vizează cele două faze principale ale evoluției bolii, respectiv cea de replicare virală și cea imună. Astfel, terapia antivirală, administrarea de plasmă de convalescent sau administrarea de anticorpi monoclonali aduc beneficii atunci când sunt administrate cât mai devreme după debutul simptomatologiei, în cursul fazei de replicare virală. Terapia imunosupresoare/anti-inflamatoarie steroidiană este recomandată în fazele ulterioare de evoluție ale bolii, fiind contraindicate în faza inițială de replicare virală, deoarece poate stimula replicarea virală prin imunosupresia pe care o induce.
Tratamentele utilizate în COVID19 pot fi împărțite în următoarele categorii:

- Tratament antiviral
- Tratament antiinflamator și imunomodulator, inclusiv plasmă de convalescent
- Tratament anticoagulant
- Tratament antibiotic
- Tratament simptomatic și suportul funcțiilor vitale

10.1. Terapia antivirală

Până în acest moment, datele privind eficiența medicației antivirale sunt insuficiente și contradictorii.

Remdesivir

Remdesivirul este singurul antiviral aprobat de *Food and Drug Administration* (FDA) pentru tratamentul Covid-19. Ca mecanism de acțiune, remdesivirul inhibă ARN-polimeraza ARN-dependentă, împiedicând astfel transcripția ARN-ului viral și blocând replicarea SARS-CoV-2. Are un spectru antiviral larg, printre care și coronavirusurile, incluzând MERS, SARS și SARS-CoV-2. A fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu Covid-19 spitalizați, fiind mai eficient la cei aflați sub oxigenoterapie cu flux scăzut comparativ cu cei care necesită flux înalt, ventilație non-invazivă, ventilație mecanică invazivă sau ECMO. Este ideală administrarea cât mai precoce, imediat după debutul simptomatologiei (în primele 7-10 zile) și ar putea reprezenta o opțiune terapeutică bună pentru pacienții spitalizați cu forme ușoare/medii și factori de risc de evoluție nefavorabilă.
Se administrează intravenos, posologia fiind:

- În prima zi - doză de încărcare de 200 mg iv/24 h
- Apoi: 100 mg iv/24 h

Durata tratamentului este de 5 zile, dar el se poate prelungi până la 10 zile în funcție de evoluția clinică sau la pacienții ventilați mecanic/ECMO. Nu este recomandată utilizarea remdesivirului la pacienții cu disfuncție renală (RFG < 30 mL/min) și nici la cei cu citoliză hepatică (TGP > 5-10 x limita superioară a normalului). Au fost raportate cazuri rare de bradicardie severă, deci remdesivirul necesită monitorizare atentă, mai ales atunci când este asociat cu diverse medicamente antiaritmice. El ar trebui evitat la pacienții cu bradicardie.

Alte antivirale

Umifenovirul și favipiravirul sunt două antivirale potențial active pe SARS-CoV-2, folosite în tratamentul gripei, dar care nu au aprobate pentru Covid-19 în Europa și SUA. Datele disponibile până la acest moment sunt insuficiente pentru a putea face o recomandare. Există studii în derulare pentru a verifica eficiența clinică a acestora. Favipiravirul este inclus ca medicație antivirală în unele protocoale naționale (India, Japonia, Rusia, Thailanda, Arabia Saudită, Kenya, România) pentru formele ușoare și medii de boală. Durata terapiei este variabilă, între 7-14 zile.

10.2. Terapia cu anticorpi monoclonali și plasmă de convalescent

- **Anticorpii monoclonali**

Au fost aprobați de FDA pentru tratamentul Covid-19 bamlanivimab-ul și combinația casirivimab + imdevimab (*Regeneron*), care se administrează intravenos, în doză unică. Ei blochează replicarea virală prin acțiunea anti-proteină S a SARS-CoV-2. Administrarea lor este recomandată în primele șapte zile de la debutul simptomelor, la cei cu forme ușoare și medii de boală și care au factori de risc pentru evoluție nefavorabilă.

- **Terapia cu plasmă de convalescent**

Terapia cu plasmă de convalescent nu și-a dovedit eficiența în formele severe de pneumonie Covid-19, care se dezvoltă de obicei după ziua șapte de evoluție a bolii. În schimb, conform unui studiu recent publicat, randomizat, dublu-orb, controlat placebo, plasma de convalescent cu titruri înalte de IgG anti SARS-CoV-2, administrată în primele 72 de ore de la debutul simptomelor la pacienții vârstnici cu forme ușoare de boală, a redus progresia către formele severe.

10.3. Terapia anti-inflamatoare și imuno-modulatoare

Este utilizată în faza a doua a bolii, cea dominată de răspunsul inflamator-imun, care uneori poate deveni inadecvat, cu apariția „furtunii de citokine" și agravarea funcției respiratorii, eventual disfuncție multiplă de organ.

- **Corticoterapia**

Deși la începutul pandemiei corticoterapia era contraindicată, ulterior ea a fost aprobată pentru formele de boală care necesită oxigenoterapie. Pentru această indicație, este singura terapie care are beneficii demonstrate în ceea ce privește scăderea mortalității pacienților cu Covid-19. Conform datelor preliminare din studiul RECOVERY, doza de dexametazonă recomandată este de 6 mg iv/24 h, timp de 10 zile. Administrarea precoce de corticoizi, în faza replicativă virală trebuie evitată, deoarece poate stimula replicarea virală și agrava evoluția bolii. Hemisuccinatul de hidrocortizon este recomandat ca terapie pacienților cu Covid-19 și șoc septic datorită efectului mineralocorticoid, care lipsește în cazul dexametazonei. Pacienții aflați pe medicație cortizonică sistemică sau inhalatorie pentru o altă indicație (boli reumatologice, insuficiență corticosuprarenaliană, astm bronșic, BPOC, etc.) pot continua terapia, aceasta putând fi eventual suplimentată.

- **Terapia imuno-modulatoare**

Anakinra este un antagonist de receptor pentru IL-1, aprobat de FDA pentru a fi utilizat în diverse boli reumatologice. Datele legate de eficiența sa în infecția cu SARS-CoV-2 la pacienții cu *"furtună de citokine"* provin în mare parte din serii de cazuri, fiind deocamdată utilizată *off-label* pentru această indicație. Dozele studiate au fost de 100 mg subcutanat la 12 h, timp de trei zile, ulterior 100 mg subcutanat /24 h încă șapte zile sau 200 mg la 12 h, trei zile, urmat de 200 mg pe zi.

Tocilizumabul (TOC) este un antagonist de receptor de IL-6, care poate fi utilizat selectiv la pacienții cu forme severe de infecție cu SARS-CoV-2 și "furtună de citokine", dozele fiind de 8mg/kg/administrare (maxim 800 mg/administrare), care pot fi repetate la interval 8-12 h, fără a depăși un total de trei doze. Deși nu și-a dovedit eficiența în studiile clinice randomizate, o sinteză sistematică și o meta-analiză recentă a demonstrat efectul benefic al tocilizumabului în reducerea riscului de ventilație mecanică la pacienții spitalizați cu Covid-19. O altă meta-analiza recentă a dovedit reducerea mortalității la 28 de zile în cazul pacienților spitalizați tratați cu TOC comparativ cu cei care au primit placebo sau terapia standard.

- **Terapia anticoagulantă**

Există numeroase argumente științifice care atestă prezența unui status pro-trombotic la pacienții cu Covid-19 comparativ cu alte boli infecțioase acute, mai ales la cei cu forme severe/critice de boală. Chiar și în acest context, terapia anticoagulantă trebuie atent individualizată, ținând cont întotdeauna de raportul risc pro-trombotic versus risc hemoragic.

Majoritatea datelor actuale recomandă o anticoagulare cu doze profilactice de heparină cu greutate moleculară mică la toți pacienții spitalizați cu Covid-19, dacă nu există contraindicații majore. Dozele terapeutice de heparină nefracționată sau heparină cu greutate moleculară mică nu sunt recomandate dacă nu există o altă indicație medicală anterioară sau o dovadă de TVP/TEP. Nu există suficiente date legate de eficiența și siguranța terapiei trombolitice în formele severe/critice de boală, în absența unei indicații certe.

În cazuri atent selecționate, la pacienții externați care au un risc crescut de tromboză se poate lua în discuție continuarea anticoagulării profilactice la domiciliu pentru o perioadă de 2-6 săptămâni. De asemenea, în cazul pacienților diagnosticați cu un episod TVP/TEP de-a lungul spitalizării se recomandă minimum trei luni de tratament anticoagulant în doză terapeutică.

- **Terapia antibiotică**

Antibioticoterapia este rareori indicată în infecția cu SARS-CoV-2 și ar trebui utilizată numai pentru a trata infecțiile bacteriene respiratorii concomitente, care în COVID-19 survin într-un procent semnificativ mai mic comparativ cu gripa (3-8% vs. 30%). Din păcate, peste 70% din pacienții cu Covid-19 primesc antibioterapie (fie ca automedicație, fie la indicația medicului de familie), fără a avea dovada unei infecții bacteriene asociate

COVID-19. Indicația de antibioterapie trebuie să fie atent stabilită, în funcție de criterii combinate: clinice (febră, tuse cu expectorație muco-purulentă), biologice (leucocitoză cu neutrofilie, procalcitonină cu valori crescute), radiologice (focare de condensare alveolară) și microbiologice (examen de spută, hemoculturi, determinare de antigene urinare de pneumococ). Documentarea infecțiilor bacteriene concomitente este extrem de importantă, deoarece administrarea excesivă și nejustificată a antibioticelor poate avea, pe lângă reacțiile adverse specifice fiecărui antibiotic și un profund impact negativ asupra rezistenței bacteriilor la antimicrobiene.

Antibioticele recomandate sunt cele utilizate pentru pneumoniile acute comunitare, fără a fi justificată acoperirea germenilor atipici în spectrul antibioterapiei empirice, ei nefiind colonizatori ai tractului respirator uman, cu excepția unor cazuri rare de *Mycoplasma pneumoniae* (în special la copii). Lărgirea spectrului către bacili Gram negativi și MRSA se face în funcție de existența factorilor de risc, putând fi necesară la pacienții spitalizați în unități de terapie intensivă. Durata de antibioticoterapiei este de 5-7 zile. În cazurile grave/critice cu afectare pulmonară extinsă, o problemă frecvent întâlnită în practica clinică este decizia de instituire a antibioterapiei empirice înainte de obținerea rezultatului testelor de inflamație și a celor microbiologice. Dacă antibioticoterapia s-a inițiat și nu a fost documentată infecția bacteriană, antibioterapia se poate opri după 48 h, dacă infecția bacteriană rămâne puțin probabilă.

- **Alte terapii**

Ivermectina, un medicament anti-parazitar pentru care William C. Campbell și Satoshi Ömura au primit Premiul Nobel în Medicină si Fiziologie în 2015. In vitro, ivermectina se pare că ar putea avea activitate anti-SARS-CoV-2 și niște proprietăți anti-inflamatorii, inhibând producția de TNF-α, Il-1 și IL-6, atât sistemic, cât și la nivelul țesutului pulmonar. Astfel, teoretic, ivermectina ar putea avea un rol în ambele faze de evoluție a bolii, respectiv cea de replicare virală și cea imună, dar acest lucru rămâne a fi dovedit și *in vivo*. Până în prezent, studiile clinice nu aduc argumente convingătoare care să ateste eficacitatea acesteia în tratamentul Covid-19. Sunt însă în derulare alte studii de la care se așteaptă răspunsul la întrebarea dacă acest medicament controversat ar putea fi indicat.

Deși au fost utilizate pe scară largă la debutul pandemiei, hidroxiclorochina, azitromicina, combinația hidroxiclorochină + azitromicină și inhibitorii de protează folosiți în tratamentul infecției HIV (darunavir, lopinavir/ritonavir) nu și-au dovedit eficiența clinică în COVID-19 și nu mai au actualmente recomandare în tratamentul infecției cu SARS-CoV-2.

Deși la începutul pandemiei au fost unele atenționări cu privire la utilizarea AINS și a inhibitorilor enzimei de conversie a angiotensinei/inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, aceste medicații pot fi prescrise/continuate pentru indicațiile uzuale la pacienții cu COVID-19.

11. PROFILAXIE [30-34]

11.1. Măsuri nespecifice de prevenție

Măsurile nespecifice de prevenție care s-au dovedit eficiente în comunitate includ distanțarea fizică (cel puțin un metru, preferabil ≥ 1.8 m), purtarea corectă a măștii de protecție (care să acopere nasul și gura), protecția oculară și igiena frecventă a mâinilor (cu apă și săpun sau diverse substanțe hidro-alcoolice). Curățarea cu antiseptice a diverselor suprafețe comune ar putea avea un rol benefic, deși transmiterea indirectă are un rol minim în transmiterea infecției. Se recomandă evitarea locurilor aglomerate, mai ales a celor situate la interior, dar și aplicarea selectivă (în funcție de situația epidemiologică) a unor restricții de călătorie națională/internațională.

Izolarea bolnavilor de Covid-19 și carantinarea contacților conform recomandărilor actualizate la nivel local și internațional sunt măsuri epidemiologice extrem de importante împotriva răspândirii SARS-CoV-2. Pentru personalul medical care îngrijește bolnavi cu Covid-19 se recomandă utilizarea într-un mod corespunzător a echipamentului personal de protecție, acest lucru implicând atât selectarea adecvată a echipamentului, cât și echiparea/dezechiparea corecte.

11.2. Vaccinarea anti-SARS-CoV-2

În data de 11 ianuarie 2020 a fost publicată structura genetică a SARS-CoV-2, context în care nu mai puțin de 115 vaccinuri candidate au intrat în studii clinice. Astfel, ca urmare a urgenței de sănătate publică, studiile în vederea aprobării s-au derulat pe baza unor resurse deosebite.

11.2.1. Vaccinuri bazate pe tehnica ARN_m

- ***Vaccinul Pfizer/BioNTech (BNT162b2)***

  Primul vaccin aprobat de FDA pentru utilizarea împotriva SARS-CoV-2 a fost cel produs de companiile Pfizer/BioNTech (BNT162b2), care a fost avizat de FDA / EMA în decembrie 2020, pentru a fi utilizat la persoanele cu vârstă de ≥ 16 ani, schema de vaccinare fiind alcătuită din două doze, administrate

intramuscular la interval de 21 zile. Acesta a fost autorizat inițial în UK (2 decembrie) și ulterior în UE (21 decembrie). În luna mai 2021 a fost autorizat pentru a fi utilizat și la categoria de vârstă 12-15 ani. Eficacitatea pentru prevenția bolii simptomatice a fost de 95% în studiile clinice de fază III și de 94% în viața reală (peste 1 milion de locuitori din Israel vaccinați, în circulație fiind majoritară varianta B.1.1.7 la momentul studiului). Eficacitatea împotriva formelor severe și a decesului este aproape 100%, iar împotriva formelor asimptomatice de 70-90%. Protecția împotriva bolii simptomatice scade la 88% împotriva variantei Delta (B.1.617.2), dar se păstrează un grad ridicat de protecție împotriva spitalizării și formelor severe. La șase luni de la vaccinarea completă există încă eficacitate de 91% împotriva reinfecțiilor și de 95-100% împotriva formelor severe.

Pentru o protecție maximă este necesară vaccinarea completă cu ambele doze.

- ***Vaccinul Moderna (m-RNA-1273)***

  Cel de-al doilea vaccin cu ARNm aprobat de către FDA (18 decembrie 2020) a fost vaccinul companiei Moderna (m-RNA-1273), indicat la persoanele ≥ 18 ani, schema de vaccinare fiind compusă din două doze, administrate intramuscular la interval de patru săptămâni. În iulie 2021 acest vaccin a fost autorizat pentru utilizare și la categoria de vârstă 12-17 ani. Datele legate de eficacitate împotriva formelor de boală asimptomatice, simptomatice, severe și a reinfecțiilor la 6-8 luni sunt aproximativ similare cu cele menționate mai sus la Pfizer/BioNTech (BNT162b2), inclusiv împotriva variantei actuale Delta.

Ambele vaccinuri se bazează pe tehnica ARN mesager (ARN_m), o premieră istorică în vaccinologie care are la bază o tehnologie medicală pusă la punct anterior pandemiei. Practic, după momentul secvențierii genomului virusului SARS-CoV-2 s-a putut identifica gena care codifică proteina virală S și s-a putut prepara ARN-ul mesager, care conține informația necesară sintezei proteine S, fapt care a permis ca la foarte scurt timp după secvențierea SARS-CoV-2 să se poată începe studiile clinice cu vaccinurile cu ARNm.

Îmbrăcat în nanoparticule lipidice care permit eliberarea sa în celulele gazdă, ARN_m - Covid-19 codifică specific și tranzitoriu proteina *S* a SARS-CoV-2, singura structură proteică virală pentru care anticorpii specifici au rol neutralizant. Răspunsul imun postvaccinal se reflectă atât la nivel umoral, cât și la nivel celular (Fig.9). Ambele vaccinuri sunt sigure, cele mai frecvente reacții adverse fiind cele locale. Singura contraindicație este alergia la componentele vaccinului, în special la polietilenglicol. Au fost raportate cazuri extrem de rare de miocardită și pericardită – forme ușoare, mai ales la pacienții tineri de sex masculin, cu mențiunea că incidența miocarditei sau pericarditei este semnificativ mai mare în cursul bolii COVID-19 decât după vaccinare. Date recente furnizate de CDC susțin posibilitatea utilizării în siguranță a vaccinurilor cu ARN_m la femeile gravide.

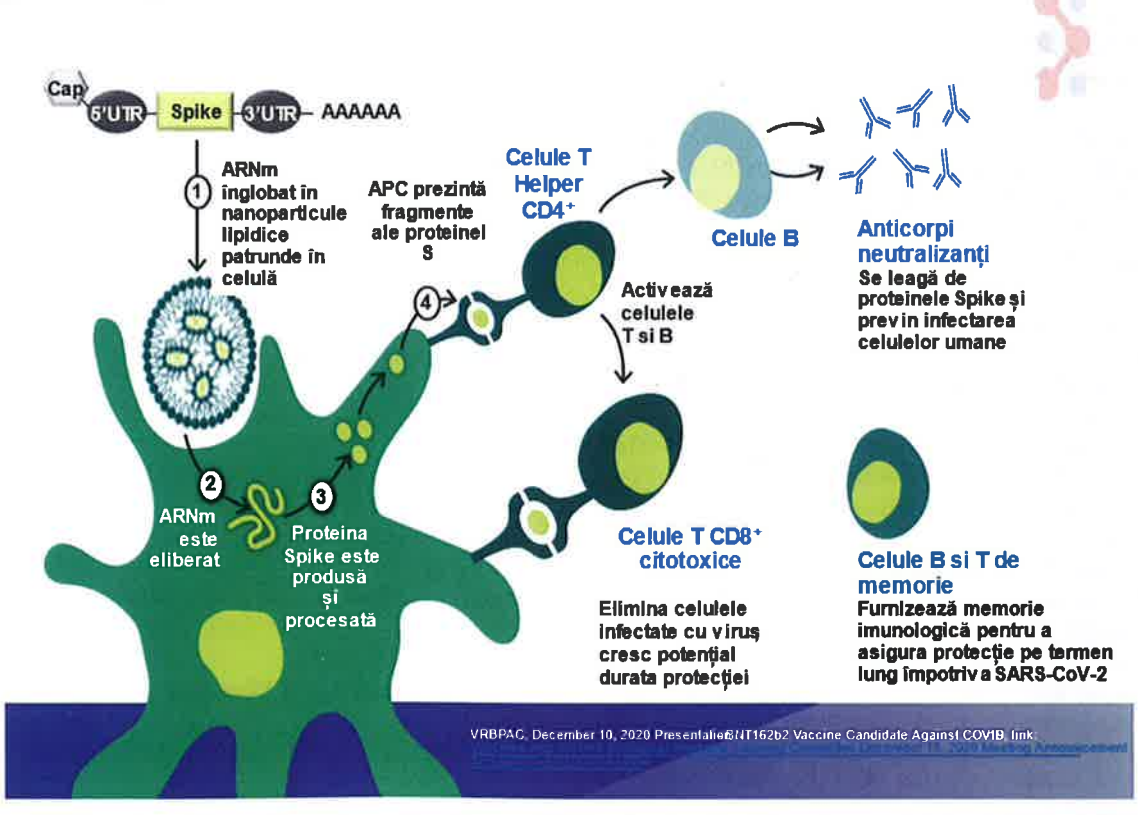


Figura 9. Mecanismul de acțiune al vaccinurilor cu ARNm *(tradus după Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 10, 2020 Meeting Announcement - 12/10/2020 - 12/10/2020 | FDA)*

11.2.2. Vaccinurile cu vector viral non-replicativ

Vaccinurile **Janssen/Johnson & Johnson** (Ad26.COV2.S) (doză unică) și **Oxford-AstraZeneca** (AZD1222, ChAdOx1) (2 doze, la interval de 4-12 săptămâni) sunt aprobate pentru utilizare la pacienții cu vârsta de peste 18 ani în UE și sunt bazate pe tehnica utilizării unui vector viral non-replicativ (adenovirus), care codifică glicoproteina *S* a SARS-CoV-2. Conform datelor din studiile clinice, aceste 2 vaccinuri au eficacitate inferioară celor bazate pe tehnica ARN_m, dar ele asigură un grad de protecție de 76% împotriva formelor de boală simptomatice și de 85-100% împotriva formelor severe de boală. S-a obținut un răspuns imun umoral și celular durabil până la opt luni după vaccinare. Eficacitatea a scăzut foarte mult în cazul variantei B.1.351 (Africa de Sud) pentru ambele vaccinuri. Pentru varianta Delta, protecția împotriva formelor simptomatice a scăzut la 60% pentru vaccinul Oxford-AstraZeneca (AZD1222, ChAdOx1).

Aceste 2 vaccinuri cu vector viral non-replicativ sunt vaccinuri sigure, fiind raportate cazuri extrem de rare (1 caz/1 milion doze administrate) de *sindrom de tromboză cu trombocitopenie* (STT), apărută inclusiv la nivel cerebral (tromboză de sinusuri cerebrale) și mezenteric, la pacientele de sex feminin, tinere (18-50 ani), aflate în primele două săptămâni după vaccinare. Pentru că în apariția acestor accidente postvaccinale a fost incriminat un mecanism autoimun asemănător celui prin care heparina poate induce trombocitopenie (anticorpi anti factor plachetar 4), se recomandă evitarea heparinei în tratamentul acestor accidente trombotice postvaccinale, fiind recomandată administrarea de imunoglobuline iv și de anticoagulante orale non-heparinice.

Conform unor date preliminarii, vaccinul Janssen/Johnson & Johnson se poate utiliza la femeile gravide, în timp ce pentru vaccinul Oxford-AstraZeneca nu există încă date suficiente.

Alte vaccinuri utilizate la vârsta de peste 18 ani au fost aprobate în diverse țări și unele sunt în curs de aprobare de către FDA și/sau EMA (**SinoVac**, **Sinopharm Gamaleya - Sputnik V**).

Bibliografie selectivă

[1]. Susanna KPL, Hayes KHL, Antonio CPW et al. Possible Bat Origin of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Emerg Infect Dis* 2020; 26(7):1542–1547.

[2]. Maciej F Boni et al. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol* 2020; DOI:10.1038/s41564-020-0771-4.

[3]. Mei YW, Rong Z†, Li JG et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol* 2020; *https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269.*

[4]. Wang Z, Muecksch F, Schaefer-Babajew D et al. Naturally enhanced neutralizing breadth against SARS-CoV-2 one year after infection. *Nature* 2021; 595: 426-431.

[5]. Health Information and Quality Authority (HIQA). Duration of immunity (protection from reinfection) following SARSCoV-2 infection - 8 March 2021. Dublin: HIQA; 2021. Available at: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2021-03/Duration-of-protective-immunity_Evidence-Summary.pdf.

[6]. VV Edara et al. Infection and Vaccine-Induced Neutralizing-Antibody Responses to the SARS-CoV-2 B.1.617 Variants. N Engl J Med 2021; 385: 664-666.

[7]. Xi He, Eric HY, Gabriel ML et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine* 2020; 26: 672-675.

[8]. Van Kampen j, David AMC, Pieter LA et al. Shedding of infectious virus in hospitalized patients with coronavirus diseases-2019 (COVID-19): duration and key determinants. MedRxiv – DOI: https://doi.org/10.1101/2020.06.08.20125310.

[9]. Robert J. Mason. Pathogenesis of COVID-19 from a cell biology perspective. *European Respiratory Journal* 2020; 55: 2000607; DOI: 10.1183/13993003.00607-2020.

[10]. Joost WW, Andrew R, Allen CC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (Covid-19). *JAMA* 2020; 324(8):782-793.

[11]. Bartoletti M, Pascale R, Cricca M, et al. Epidemiology of invasive pulmonary aspergillosis among COVID-19 intubated patients: a prospective study. *Clin Infect Dis* 2020.

[12]. Weissleder R, Lee H, Ko J, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci Transl Med* 2020; 12.

[13]. Rao M, Rashid FA, Sabri FSAH, et al. Comparing nasopharyngeal swab and early morning saliva for the identification of SARS-CoV-2. *Clin Infect Dis* 2020.

[14]. Cheng MP, Yansouni CP, Basta NE, et al. Serodiagnostics for Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus 2 : A Narrative Review. *Ann Intern Med* 2020; 173:450.

[15]. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, et al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology 2020*; 296:E72.

[16]. Ojha V, Mani A, Pandey NN, et al. CT in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review of chest CT findings in 4410 adult patients. *Eur Radiol* 2020; 30:6129.

[17]. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 – Final Report. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-1826.

[18]. Ventura AS, Leandro DB, Paula SA et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* 2020; DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
[19]. Romina L, Gonzalo PM, Diego W et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021; DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.
[20]. Thomas H, Hélène B, Olivier V et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2: e393–400.
[21]. John H Stone et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2333-2344.
[22]. Imad MT, Zakariya K, Moussab D et al. Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection* 2020; DOI:https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.10.036.
[23]. The WHO Rapid Evidence Appraisal for Covid-19 Therapies (RE-ACT) Working Group. Association between administration of IL-6 antagonists and mortality among patients hospitalized for Covid-19: a meta-analysis. JAMA 2021; 326(6):499-518.
[24]. Angelo P, Roberto P. Venous Thromboembolism and Heparin Use in COVID-19 Patients: Juggling between Pragmatic Choices, Suggestions of Medical Societies and the Lack of Guidelines. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1):68-71. doi: 10.1007/s11239-020-02125-4.
[25]. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis* 2020; 50(1): 54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
[26]. Kim D, Quinn J, Pinsky B et al. Rates of Co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA* 2020; 323(20): 2085–2086.
[27]. Elske S, Mark GJ, Marc MJ et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 202; 27(1): 61–66.
[28]. Fabio RF, Roger L, Juliana SR et al. Ivermectin: an award-winning drug with expected antiviral activity against COVID-19. *J Control Release 2020*; doi: 10.1016/j.jconrel.2020.10.009.
[29]. James JD, Jorge BA, Mark MCarty. Ivermectin may be a clinically useful anti-inflammatory agent for late-stage COVID-19. *Open Heart* 2020; 7(2): e001350. doi: 10.1136/openhrt-2020-001350.
[30]. Derek KC, Elie AA, Stephanie D et al. Physical distancing, face mask and eye protection top revent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and Covid-19: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet* 2020; 395(1024): 1973-1987.
[31]. Fernando PP, Stephen JT, Nicholas K et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383:2603-2615.
[32]. Lindsey RB, Hana MS, Brandon E et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; DOI:10.1056/NEJMoa2035389.
[33]. Bernal JL, Andrews N, Gower C et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med 2021; 385:585-594.
[34]. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2021. *Covid-19, Vaccines and Prevention.*

Capitolul 4. TERAPIA ANTIFUNGICĂ

Traducere, adaptare și completare în limba română realizată de:

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, As. Univ. Dr. Anca Leuștean (Șaran)

Din „E. Pilly-Maladies Infectieuses et tropicals" 27e Edition, 2020
Capitolul 8 Antifoniques, pag. 106-111
Prin amabilitatea si cu acordul *College des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales**
și
al editorului *Alinea Plus*
Autorii capitolului „ *Antifoniques"* din *Maladiess Infectiueses et tropicale*, 27e Edition, 2020:
R. Guert, F. Lanternier, O. Lortholary

Prevalența infecțiilor fungice sistemice (invazive) a crescut în mod constant în ultimele decenii din cauza existenței unui număr din ce în ce mai mare de pacienți imunodeprimați. Aceste infecții sunt raportate și îngrijite de către numeroase specialități medicale și chirurgicale.
Arsenalul terapeutic de antifungice disponibil actualmente este limitat numeric. Se pot distinge **patru clase** principale de antifungice (AF) utilizate în infecțiile fungice invazive (IFI):

- **Polienele**: amfotericina B și derivații săi lipidici.
- **Triazolii**: fluconazol, voriconazol, posaconazol, itraconazol, isavuconazol.
- **Echinocandine**: caspofungin, micafungin și anidulafungin.
- **Inhibitori ai sintezei acidului nucleic**: 5-fluorocitozină.

1. POLIENELE

Amfotericina B (AB)

- *Origine și structură*
  Polienele sunt molecule naturale produse de niște bacterii filamentoase din familia actinomicete (*Streptomyces nodosus*). Capul de serie al polienelor este Amfotericina B deoxicholat. Actualmente, sunt disponibili 2 derivați lipidici de AB: amfotericina B lipozomală și complexul lipidic de amfotericină B.
- *Mod de acțiune și mecanisme de rezistență*
  AB se leagă de ergosterolul prezent la nivelul membranei celulare fungice, fapt ce conduce la formarea unor pori membranari, prin care se pierd cantități importante de potasiu, fenomen ce conduce la moartea celulei fungice. Rezistența fungilor la AB este foarte rară, fiind cel mai adesea datorată scăderii cantitative și / sau calitative a ergosterolului din membrana fungică.
- *Spectru de activitate al AB (Tabelul 1)*
  Spectrul de activitate al AB este foarte larg, ea fiind activă pe levuri, fungi filamentoși și fungi dimorfici. Sunt descrise foarte puține tulpini rezistente. Unele specii au sensibilitate diminuată la AB: *Aspergillus terreus*, *Scedosporium* spp, *Trichosporon* spp.
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  AB administrată intravenos nu este metabolizată hepatic. Activitatea antifungică a AB este dependentă de concentrație. Deși nu se absoarbe digestiv, există posibilitatea administrării orale a formei non-lipidice de AB în afectările mucoaselor din sfera ORL sau digestivă. Difuzia tisulară a AB este destul de bună, cu excepția LCR (în pofida unei eficiențe incontestabile în criptococoza neuromeningeană). AB deoxicholat difuzează bine în urină, spre deosebire de derivații lipidici.
- *Indicațiile terapeutice ale AB lipozomale*
  AB lipozomală este indicată de primă intenție în tratamentul: criptococozei (în combinație cu 5-fluorocitozină), mucormicozei, histoplasmozei diseminate la pacienții infectați cu HIV, leishmaniozei viscerale și ca tratament empiric la pacientul neutropenic febril. În aspergiloza invazivă, AB lipozomală este recomandată ca alternativă terapeutică, atunci când s-a înregistrat eșec la terapia de primă intenție sau în caz de intoleranță la aceasta.

**Avec l'aimable autorization du CMIT et de l'editeur Alinea Plus, pour traduction du E.Pilly, 27e Edition 2020 R.Guery, F. Lanternier, O. Lortholary: CMIT. In Pilly 27e Edition: Alinea Plus ed; 2020, pp 106-110*

- *Efecte adverse*
  Administrarea AB deoxicholat este urmată deseori de o reacţie adversă imediată manifestată prin febră şi frisoane. Febra poate fi prevenită printr-o premedicaţie antipiretică şi antihistaminică. Dacă această premedicaţie este insuficientă, se recomandă administrarea suplimentară a 25 - 50 mg de hemisuccinat de hidrocortizon. Utilizarea prelungită a AB este asociată cu un risc crescut de tubulopatie şi insuficienţă renală, nefrotoxicitatea crescând odată cu doza cumulativă de AB primită de pacient. Toxicitatea renală poate fi prevenită printr-o hidratare corespunzătoare. Este necesară monitorizarea atentă a funcţiei renale, a valorilor serice ale potasiului, magneziului şi bicarbonatului, precum şi a hemogramei. Toleranţa imediată şi nefrotoxicitatea derivaţilor lipidici de AB sunt semnificativ mai mici faţă de AB deoxicholat, nefiind necesară de regulă o premedicaţie.
- *Interacţiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Deoarece AB induce în mod frecvent hipokaliemie şi hipomagneziemie, ar trebui evitată administrarea concomitentă a medicamentelor care prelungesc intervalul QT, precum şi a celor nefrotoxice.
- *Precauţii speciale de utilizare şi contraindicaţii*
  AB este contraindicată în caz de alergie cunoscută la poliene. Monitorizarea prin măsurarea concentraţiilor serice de AB nu se utilizează în practica clinică curentă.
- *Mod de administrare şi posologie*
  - **AB deoxicholat:**
    - Este din ce în ce mai puţin utilizată, fiind treptat înlocuită de derivaţii lipidici de AB.
    - Din cauza riscului de intoleranţă imediată sau chiar de angioedem sau şoc anafilactic, prima administrare trebuie să fie precedată de perfuzarea unei doze test de 1 mg de AB în 15 minute.
    - Doza eficientă este cuprinsă între 0,5-1 mg / kg / zi, administrată într-o perfuzie zilnică lentă. Durata perfuziei trebuie să fie de cel puţin 2 ore, de preferat 4-6 ore.
  - **Derivaţii lipidici de AB:**
    - Doza de *AB lipozomală* este de 3 mg / kg / zi, într-o perfuzie lentă de cel puţin o oră. Pentru dozele mai mari de 3 mg / kg /zi perfuzia trebuie să dureze 2 ore, durata administrării putând fi prelungită în caz de toleranţă redusă. Doza maximă recomandată este de 5-10 mg / kg / zi, în mucormicoză.
    - Doza de *AB sub forma de complex lipidic* este de 5 mg / kg / zi, într-o perfuzie lentă, care trebuie să dureze 2 ore.
    - Funcţia renală, precum şi valorile potasiului şi ale magneziului trebuie monitorizate foarte atent, dar nefrotoxicitatea derivaţilor lipidici de AB este net inferioară celei observate după AB deoxicholat.

2. AZOLII

- *Origine şi structură*
  Azolii au fost dezvoltaţi în anii 1960 prin sinteză chimică şi au reprezentat un mare progres în tratamentul infecţiilor fungice. Ei au în structura lor un nucleu azol.
- *Mod de acţiune şi mecanisme de rezistenţă*
  Azolii blochează sinteza ergosterolului de la nivelul membranei celulei fungice, prin inhibarea enzimei responsabile de transformarea lanosterolului în ergosterol. Principalul mecanism de rezistenţă al fungilor la azoli este reprezentat de modificarea moleculei ţintă, reprezentată de 14-alfa-lanosterol demetilaza (CYP51A1), dar au fost descrise şi alte mecanisme. Acţiunea azolilor asupra izoenzimelor citocromilor celulelor fungice are un impact şi asupra citocromilor umani, fapt care stă la originea interacţiunilor medicamentoase multiple cum ar fi: excreţia prelungită a anumitor medicamente în prezenţa azolilor sau scăderea nivelurilor serice de azoli prin acţiunea inductoare enzimatică a anumitor medicamente (ex. rifampicina).

2.1. Fluconazol (Flu)

- *Spectru de acţiune (Tabelul 1)*:
  - Specii de obicei susceptibile la Flu: *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis, Cryptococcus neoormans, Trichosporon, Coccidioides immitis*.
  - Specii intermediar sensibile la Flu (sensibilitate dependentă de doză): *C. glabrata*.
  - Specii cu rezistenţă naturală (intrinsecă) la Flu: *C. krusei*, fungi filamentoşi.

  În absenţa unor tratamente anterioare cu azoli, rezistenţa *C. albicans* la azoli este rară (<1%) în candidozele sistemice. Rezistenţa la azoli creşte însă la pacienţii care au avut tratamente prelungite sau repetate cu Flu pentru candidoze superficiale (ex. pacienţii cu infecţie HIV), precum şi la pacienţii care necesită profilaxie prelungită cu Flu (ex. pacienţii cu transplant de celule stem hematopoietice alogene).

- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  Flu are o absorbție digestivă bună (90%), difuzează bine în țesuturi, inclusiv în LCR unde concentrația sa este egală cu 60-80% din concentrația serică. Ca și în cazul altor azoli, eficiența Flu este legată de raportul dintre aria de sub curba concentrației serice / concentrația minimă inhibitorie.
- *Indicații terapeutice*: candidoze determinate de specii sensibile la fluconazol, criptococoză (ca tratament de întreținere), coccidioidomicoză.
- *Efecte adverse*
  Flu are un profil de toleranță foarte bun. El are în comun cu alți azoli riscul de toxidermie medicamentoasă și de afectare hepatică.
- *Interacțiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Azolii interacționează cu multe medicamente, motiv pentru care prescrierea lor trebuie întotdeauna precedată de verificarea interacțiunilor medicamentoase. Flu inhibă acțiunea anticoagulantă a antivitaminelor K și potențează efectul anticalcineurinelor.
- *Precauții speciale de utilizare și contraindicații (Tabelul 4)*
  Utilizarea Flu trebuie efectuată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Doza trebuie adaptată în caz de insuficiență renală. Flu este contraindicat în timpul sarcinii. Monitorizarea concentrației serice a Flu nu prezintă interes în practica clinică.
- *Mod de administrare și posologie*
  Flu se administrează într-o priză zilnică unică. Există o formă de prezentare orală (capsule sau gelule de 50, 100 și 200 mg sau suspensie orală) și o formă de prezentare pentru administrare intravenoasă. Doza de Flu pentru adulți variază între 50 - 1200 mg /zi, în funcție de indicația clinică, iar la copii doza variază între 6 - 12 mg / kg / zi. Se recomandă în prima zi o doză de încărcare dublă, fără a depăși 1200 mg/zi.

2.2. Itraconazol (Itra)

- *Spectru de acțiune (Tabelul 1)*
  Speciile de obicei sensibile la Itra sunt: *Candida spp, Aspergillus spp, C. neoformans*, fungi dimorfici (*Histoplasma, Blastomyces dermatitidis, Talaromyces (Penicillium) marneffei, Coccidioides immitis, Paracoccidioides brasiliensis*), feohifomicoză, agenții responsabili de chromomicoză și micetoame.
- *Farmacocinetică, farmacodinamie*
  Absorbția digestivă a Itra are o mare variabilitate intra și interindividuală. Difuzia tisulară a Itra este bună în multe compartimente, dar nu și în LCR.
- *Indicații terapeutice*
  Itra este indicat de primă intenție în infecțiile cu fungi dimorfici, în profilaxia infecțiilor fungice invazive la pacienții cu deficiențe imune primare. În aspergiloza cronică, Itra are indicație de a 2-a intenție.
- *Efecte adverse*
  În afară de efectele secundare obișnuite (tulburări digestive, sindrom hepatocitolitic, erupții cutanate), Itra poate provoca uneori hipopotasemie, edeme la nivelul membrelor inferioare sau hipertensiune arterială.
- *Interacțiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Itraconazolul prezintă numeroase interacțiuni medicamentoase datorită metabolizării sale hepatice, motiv pentru care interacțiunile medicamentoase trebuie întotdeauna verificate cu atenție. Este contraindicată asocierea Itra cu anumite antihistaminice, din cauza riscului de apariție a unor aritmii, cum ar fi torsada vârfurilor.
- *Precauții speciale de utilizare și contraindicații (Tabelul 4)*
  Monitorizarea concentrațiilor serice de Itra face posibilă în primul rând evitarea subdozării, mai ales în cazul interacțiunilor medicamentoase. Prima dozare ar trebui efectuată în ziua 5 de la începutul tratamentului. La pacienții cu insuficiență hepatică, Itra se utilizează cu prudență. El este contraindicat în timpul sarcinii.
- *Mod de administrare și posologie*
  Itra este disponibil pentru administrarea orală sub formă de capsule (sau gelule), care trebuie administrate la sfârșitul unei mese bogate în lipide. Există și soluție buvabilă de Itra, care trebuie administrată la distanță de mese, deoarece aceasta se absoarbe digestiv mai bine decât capsulele. Este necesară o doză de încărcare de 200 mg la fiecare 8 ore, în primele 3 zile de tratament, după care se trece la o doză de întreținere de 400 mg / 24 ore (maxim 600 mg / zi).

2.3. Voriconazol (Vor)

- *Spectru de acţiune (Tabelul 1)*
  - *Specii de obicei sensibile la Vor: Candida* spp (inclusiv *C. Krusei), Aspergillus spp, C. neoformans, Scedosporium apiospermum, Fusarium spp.* Trebuie menţionat că specia *C. glabrata* cu sensibilitate diminuată la Flu va fi mai puţin sensibilă şi la Vor.
  - *Specii de obicei rezistente* la Vor: Rhizopus spp, Mucor spp.
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  Absorbţia digestivă are o mare variabilitate intra şi interindividuală. Deoarece metabolizarea Vor este saturabilă, o creştere a dozei poate conduce rapid la concentraţii plasmatice foarte ridicate. Difuzia tisulară este satisfăcătoare în majoritatea ţesuturilor, inclusiv la nivelul SNC. Unii indivizi au polimorfisme genetice ale citocromului CYP2C19, caracterizate printr-o metabolizare rapidă a Vor, fapt ce impune creşterea dozei de Vor.
- *Indicaţii terapeutice*
  Vor este recomandat ca tratament de primă intenţie pentru aspergiloza invazivă.
  Ca tratament de a doua intenţie, Vor este recomandat la pacientul non-neutropenic cu candidoză sistemică produsă de o specie de Candida sensibilă. Vor este recomandat şi în tratamentul infecţiilor cu *Fusarium spp* şi *Scedosporidium spp.*
- *Efecte adverse*
  În afara efectelor secundare comune clasei de azoli, Vor poate determina şi efecte secundare vizuale variate şi tranzitorii (ex. tulburări de identificare a culorilor), hepatotoxicitate şi fotosensibilizare cutanată. Pe termen lung, Vor poate induce neuropatii şi periostită (fluoroză). În caz de fotosensibilizare severă, tratamentul cu Vor trebuie întrerupt imediat. Au fost raportate carcinoame cutanate în cazul utilizării prelungite a Vor, motiv pentru care se recomandă o monitorizare dermatologică atentă în cazul tratamentului prelungit cu Vor.
- *Interacţiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Vor are multe interacţiuni medicamentoase şi nu trebuie asociat cu medicamente inductoare enzimatice.
- *Precauţii speciale de utilizare şi contraindicaţii (Tabelul 4)*
  Vor se utilizează cu precauţie la pacienţii cu insuficienţă hepatică, aceştia având un risc semnificativ mai mare de supradozaj. Vor este contraindicat în timpul sarcinii. Ar trebui efectuată monitorizarea serică a concentraţiilor plasmatice reziduale de Vor. Prima dozare ar trebui efectuată în ziua a 5-a, dar în caz de insuficienţă hepatică dozarea se face în ziua a 3-a, pentru a evita riscul de supradozaj.
- *Mod de administrare şi posologie*
  Vor se poate administra oral, la distanţă de mese. Sunt necesare două prize pe zi. Vor există atât sub forma de preparat per os (comprimate de 50 şi 200 mg), cât şi sub forma de preparat pentru administrare intravenoasă (flacoane de 200 mg). Administrarea pe cale intravenoasă este contraindicată la pacienţii cu insuficienţă renală (creatinină > 250 μmol / L sau >2.8 mg/dL). Pe cale intravenoasă, doza recomandată pentru adulţi este de 6 mg / kg / 12 ore în prima zi de tratament, apoi 4 mg / kg / 12 ore, în perfuzie endovenoasă lentă, cu o durată de 2 ore. Pe cale orală, doza recomandată este de 200 mg x 2/zi.

2.4. Posaconazol (Pos)

- *Spectru de acţiune*
  - Specii de obicei sensibile la Pos: spectrul Pos este similar cu al Vor pentru levuri şi *Aspergillus spp.* Pos este activ in vitro pe multe din speciile responsabile de mucormicoză.
  - Specii de obicei rezistente la Pos: *Lomentospora prolificans.*
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  Pos este disponibil ca preparat de administrare orală (comprimate şi soluţie buvabilă). Absorbţia digestivă este mai bună pentru comprimate, acestea fiind preferate soluţiei buvabile. Este disponibilă şi o formă injectabilă. Posaconazolul are o difuzie pulmonară excelentă, dar difuzează puţin în LCR.
- *Indicaţii terapeutice*
  Pos pe cale orală este recomandat de primă intenţie în tratamentul de întreţinere al mucormicozei.
  Pos este recomandat ca a 2-a opţiune pentru aspergiloza invazivă sau alte infecţii cu fungi filamentoşi, în special pentru formele refractare sau în caz de intoleranţă la tratamentele de primă linie.

Pos mai poate fi recomandat și în candidoza cutaneo-mucoasă rezistentă la fluconazol, în profilaxia infecțiilor fungice la pacienții cu leucemie mieloblastică acută, mielodisplazii sau cu transplant alogen de măduvă osoasă, cu reacție severă grefă versus gazdă.

- *Efecte adverse*
  Pos păstrează riscul de erupție post-medicamentoasă și de toxicitate hepatică întâlnit și la restul azolilor. Există riscul creșterii intervalului QT (în urma interacțiunilor medicamentoase) și riscul apariției neuropatiilor.
- *Interacțiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  La Pos, interacțiunile medicamentoase sunt mai puține numeric comparativ cu Vor și Itra. Pot apărea însă interacțiuni semnificative cu imunosupresoarele, statinele, inhibitorii de protează, vincristina-vinblastina.
- *Precauții speciale de utilizare și contraindicații (Tabelul 4)*
  Monitorizarea concentrațiilor serice de Pos face posibilă evitarea subdozajului și supradozajului, în special în următoarele situații: existența unor interacțiuni medicamentoase, administrarea concomitentă a unor antiacide, prezența unui sindrom diareic. Prima dozare trebuie efectuată în ziua a 5-a de la începutul tratamentului. Nu este necesară o modificare a dozei în caz de insuficiență renală sau hepatică. Pos este contraindicat în timpul sarcinii.
- *Mod de administrare și posologie*
  - Suspensia orală de Pos trebuie administrată împreună cu o masă bogată în lipide sau cu o băutură de tip cola. Posologia este de 200 mg / 6h în primele 2 zile, după care se continuă cu o doză de 400mg / 12h pentru tratament curativ și de 200mg / 8h pentru profilaxie.
  - Comprimatele de Pos nu necesită precauții speciale legate de masă. Doza recomandată este de 300 mg / 12 ore în prima zi, după care se continuă cu 300 mg/ zi.
  - Pos de administrare injectabilă necesită administrare intravenoasă prin cateter nervos central.

2.5. Isavuconazol (Isa)

Isa este disponibil din 2016

- *Spectru de acțiune (Tabelul 1)*
  Studiile in vitro au arătat că Isa are activitate antifungică cu spectru larg, fiind activ pe levuri, fungi filamentoși și dimorfici.
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  Isa există sub forma de preparat pentru administrare orală și preparat pentru administrare intravenoasă. Biodisponibilitatea formei orale este de 98%. Datele farmacocinetice arată o difuzie bună în parenchimul cerebral, dar slabă în LCR.
- *Indicații terapeutice*
  Isa este aprobat pentru aspergiloza invazivă ca alternativă la voriconazol și pentru mucormicoză, în caz de intoleranță la amfotericina B.
- *Efecte adverse*
  Datele privind toleranța arată că Isa are toxicitate hepatică și cutanată mai rar raportată decât la voriconazol. Unii pacienți raportează cefalee și somnolență.
- *Interacțiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Interacțiunile medicamentoase sunt mai rare comparativ cu cele întâlnite la voriconazol sau itraconazol, dar rămân semnificative ca și în cazul altor azoli, în special interacțiunea cu rifampicina, care scade nivelul plasmatic și eficiența azolilor.
- *Precauții speciale de utilizare și contraindicații (Tabelul 4)*
  Nu este necesară ajustarea dozelor în insuficiența renală, nici pentru forma de administrare intravenoasă. Isa se utilizează cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică, pentru a evita riscul de supradozaj.
- *Mod de administrare și posologie*
  Forma orală se administrează indiferent de orarul meselor. Doza este aceeași atât pentru calea intravenoasă, cât și pentru calea orală. Este necesară o doză de încărcare de 200 mg / 8 ore în primele 2 zile de tratament, după care se continuă cu o doză de întreținere de 200 mg / zi, într-o singură priză zilnică.

3. ECHINOCANDINE

- *Origine şi structură*
  Echinocandinele (EC) sunt molecule antifungice produse plecând de la nişte metaboliţi naturali rezultaţi din fermentarea anumitor ciuperci. Trei echinocandine sunt disponibile în Europa: caspofungin, micafungin şi anidulafungin.
- *Mod de acţiune şi mecanisme de rezistenţă*
  EC acţionează prin inhibarea beta-1-3-glucan-sintetazei, enzimă implicată în sinteza polimerilor din structura peretelui fungic, fapt care conduce în final la liza celulei fungice. În absenţa unei expuneri anterioare la EC, rezistenţa la EC este rareori raportată, fiind estimată la sub 3% pentru *Candida spp*. Mecanismul cel mai frecvent implicat în apariţia rezistenţei constă în modificarea moleculei ţintă de la nivelul subunităţilor catalitice FSK1 şi FSK2, motiv pentru care rezistenţa este de obicei încrucişată la toate EC.
- *Spectru de acţiune (Tabelul 1)*
  EC au acţiune fungicidă asupra *Candida spp* şi fungistatică asupra *Aspergillus spp*.
  - Specii de obicei sensibile la EC: *Candida spp* (*C. parapsilosis* are sensibilitate diminuată la EC), *Aspergillus spp*.
  - Specii de obicei rezistente la EC*: Mucor spp, Fusarium spp, Criptococus neoformans*.
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  EC sunt disponibile numai pentru administrare intravenoasă. Acţiunea lor antifungică este dependentă de concentraţie. EC nu difuzează în urină şi nici în lichidul cefalorahidian, motiv pentru care EC nu sunt recomandate în infecţiile fungice urinare sau SNC. Ele au un efect antibiofilm, motiv pentru care EC ar trebui preferate în infecţiile cu *Candida spp* survenite pe materiale protetice.
- *Indicaţii terapeutice*
  EC sunt recomandate în candidozele sistemice (caspofungin, micafungin, anidulafungin), şi în tratamentul empiric la neutropenicul febril (caspofungin). În aspergiloza invazivă (AI), caspofunginul este recomandat ca a 2-a opţiune, în formele de AI refractare sau intolerante la antifungicele de primă intenţie.
- *Efecte adverse*
  EC au un profil de toleranţă foarte bun. Se observă uneori un sindrom hepatocitolitic.
- *Interacţiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Spre deosebire de azoli, interacţiunile medicamentoase ale EC sunt rare. Caspofunginul scade concentraţiile serice ale tacrolimusului, fiind necesară monitorizarea concentraţiei serice de tacrolimus. Nivelul seric de caspofunin este crescut de către ciclosporină. Inductorii enzimatici (rifampicina, unele antiretrovirale - inhibitorii de protează) reduc concentraţia serică a caspofunginului, motiv pentru care va fi necesară o creştere a dozei de caspofungin la 70 mg / zi. Celelalte EC nu necesită ajustarea dozelor atunci când sunt coadministrate cu inductori enzimatici.
- *Precauţii speciale de utilizare şi contraindicaţii (Tabelul 4)*
  În caz de insuficienţă hepatică, doza de caspofungin trebuie redusă. Nu este necesară ajustarea dozelor de anidulafungin şi micafungin în insuficienţa hepatică. Neexistând suficiente date despre siguranţa administrării EC la gravide, ar trebui evaluat cu atenţie raportul beneficiu / risc atunci când se intenţionează administrarea de EC la femeia gravidă. Monitorizarea concentraţiilor plasmatice de EC nu este recomandată în practica clinică curentă.
- *Mod de administrare şi posologie*
  Caspofunginul şi anidulafunginul necesită administrarea unei doze de încărcare în prima zi de tratament:
    - Pentru caspofungin se recomandă în prima zi o doză de încărcare de 70 mg / zi, după care se continuă cu o doză de întreţinere de 50 mg/zi.
    - Pentru anidulafungin, se recomandă o doză de încărcare de 200 mg/zi în prima zi, apoi 100 mg/zi ca doză de întreţinere.

  Micafunginul nu necesită doză de încărcare, doza zilnică fiind de 100-150 mg / zi.

4. FLUOROCITOZINA

- *Origine şi structură*
  5-Fluorocitozina (5-FC) este un analog fluorurat al citozinei (o bază pirimidinică), care a fost iniţial dezvoltat ca şi agent cu acţiune antineoplazică (mediocră), proprietăţile sale antifungice fiind descoperite ulterior, în 1963.

- *Mod de acţiune şi mecanisme de rezistenţă*
  5-FC acţionează prin două mecanisme:
  - Blocarea traducerii proteinelor prin substituirea uracilului în ARN-ul fungic;
  - Blocarea sintezei ADN-ului fungic prin inhibarea directă a timidilat-sintetazei.

  Rezistenţa fungilor la 5-FC este rareori raportată, dar ea poate apare rapid în cazul monoterapiei, motiv pentru care se impune utilizarea 5-FC numai în asociere cu alte antifungice, de preferat cu o polienă.
  Mecanismele rezistenţei la 5-FC constau în mutaţii la nivelul genelor care codifică:
  - Citozin – permeaza: enzimă ce asigură intrarea 5-FC în celula fungică) şi / sau
  - Citozin – deaminaza: enzimă ce asigură conversia 5-FC într-un metabolit activ.
- *Spectru de acţiune (Tabelul 1)*
  Specii de obicei sensibile la 5-FC: *Candida spp* (cu excepţia *C. Krusei)* şi *Cryptococcus spp.*
- *Farmacocinetică, farmacodinamie (Tabelul 2)*
  Absorbţia după administrarea orală este de 90%. Difuzia tisulară este bună, inclusiv în urină, ochi (umoarea apoasă) şi LCR, unde realizează concentraţii egale cu 75% din concentraţia serică.
- *Indicaţii terapeutice*
  Este strict contraindicată utilizarea 5-FC în monoterapie.
  În asociere cu o polienă (AB), 5-FC este recomandat în micozele cu localizare neurologică (criptococoza), osoasă, endocardică, precum şi în infecţiile urinare înalte (mai ales cu *C. glabrata*).
- *Efecte adverse*
  Utilizarea formei intravenoase de 5-FC aduce riscul unei supraîncărcări volemice, deoarece flaconul de 1 g de 5-FC conţine 2 g NaCl. Principalele efecte secundare ale 5-FC sunt digestive, hepatice şi hematologice (citopenii). Toxicitatea 5-FC creşte dacă produsul este păstrat la temperaturi de peste 25^0C. Este necesară monitorizarea hemogramei şi a transaminazelor în timpul terapiei cu 5-FC.
- *Interacţiuni medicamentoase (Tabelul 3)*
  Atunci când 5-FC este asociat cu alte medicamente care produc citopenii hematologice, există riscul de toxicitate hematologică cumulativă.
- *Precauţii speciale de utilizare şi contraindicaţii (Tabelul 4)*
  Este contraindicată utilizarea 5-FC în sarcină şi la pacienţii cu citopenii hematologice severe anterioare. Insuficienţa renală creşte considerabil riscul de efecte secundare, în special al toxicităţii hematologice. De aceea, se recomandă monitorizarea funcţiei renale şi a concentraţiilor serice de 5-FC, cu atât mai mult cu cât 5-FC se utilizează de obicei în asociere cu un antifungic cu nefrotoxicitate redutabilă (amotericina B). În vederea limitării toxicităţii, se recomandă dozarea concentraţiei maxime de 5-FC (la 2 ore după administrare), precum şi a concentraţiilor reziduale, mai ales în cazul tratamentelor prelungite.
- *Mod de administrare şi posologie*
  Doza uzuală de 5-FC este de 100mg/kg/zi, divizată în 4 prize pe zi (25 mg/kg/6h). Intervalul dintre doze trebuie mărit în caz de insuficienţă renală. Posologia formei intravenoase este identică cu a celei orale.

5. TERBINAFINĂ

Terbinafina (T) este un antifungic fungicid sistemic, utilizat în principal în tratamentul onicomicozei dermatofitice. T poate genera tulburări digestive, gustative, toxicitate hepatică şi hematologică, precum şi erupţii medicamentoase, inclusiv sindrom *Lyell.*
Doza uzuală de T este de 250 mg / zi, administrată per os, la distanţă de masă. În cazul unei utilizări prelungite (peste 3 luni) se recomandă o monitorizare atentă hepatică şi hematologică. În micetoame, chromomicoză şi în infecţiile cu *Lomentospora prolificans* se recomandă utilizarea unor doze mai mari de T (1g / 24h).

6. GRISEOFULVINĂ

Griseofulvina (G) este un antifungic izolat din *Penicillium griseofulvum,* care are un spectru de acţiune limitat la dermatofiţi. G este un inductor enzimatic cu multe interacţiuni medicamentoase (tabelul 2). Cele mai frecvente efecte secundare ale G sunt erupţiile post-medicamentoase, tulburările digestive, cefaleea şi vertijul. Tratamentul cu G este contraindicat în sarcină, în lupusul eritematos sistemic şi în porfirie. G se administrează per os, în timpul mesei, doza recomandată la adulţi fiind cuprinsă între 0,5-1 g / zi, în timp ce la copii se recomandă doza de 10-20 mg / kg / zi.

Tabelul 1. Spectru de acţiune al antifungicelor sistemice

	Poliene	Fluco-nazol	Itra-conazol	Vori-conazol	Posa conazol	Isavuconazol	Echinocandine
C. albicans	+	+	+	+	+	+	+
C. krusei	+	-	-	+	+	+	+
C. glabrata	+	±	-	±	±	±	+
Cryptococcus	+	+	+	+	+	+	-
Aspergillus	+	-	+	+	+	+	+
Mucorales	+	-	-	-	+	+	-
Fusarium	±	-	-	+	±	±	-
Scedosporium apiospermum	-	-	-	+	±	±	±

Tabelul 2. Difuzia în LCR, urină şi ochi a antifungicelor sistemice

Antifungic	Difuzie în LCR*	Difuzie la nivel ocular	Difuzie în urină
Amfotericina B	±	±	± (deoxicholat ++)
Itraconazol	±	±	±
Fluconazol	+++	+++	+++
Voriconazol	++	++	-
Posaconazol	±	±	-
Isavuconazol	±	±	-
5-Fluorocitozină	+++	+++	+++
Echinocandine	±	±	-

Legendă: *Difuzia în parenchimul cerebral poate fi diferită de difuzia în LCR

Tabelul 3. Toxicitatea şi interacţiunile medicamentoase ale antifungicelor

Antifungic	Toxicitate	Interacţiuni medicamentoase
Amfotericina B **AB-complex lipidic** **AB lipozomală**	Hipersensibilitate: simptome generale (febră, frisoane, lombalgii) Renală: insuficienţă renală, hipopotasemie, hipomagneziemie Anemie	Medicamente care scad potasemia Digitalicele Aminoglicozide (potenţează nefrotoxicitatea) Eritromicină iv (torsada vârfurilor)
5-fluorocitozină	Hematologică Hepatică Digestivă	Medicamente care produc citopenii hematologice: zidovudină, citostatice.
Fluconazol	Toleranţă bună Toxidermii (rar)	Precauţii speciale de utilizare cu: - ciclosporină - barbiturice - rifampicină - antivitamină K
Itraconazol	Hepatică Ginecomastie Digestive HTA Edeme	Contraindicaţii: atorvastatin, dabigatran, chinidină, mizolastine Interacţiuni: rifampicină, antivitamină K
Voriconazol	Vizuală (30%) Hepatică Toxidermii (rar) Fotosensibilitate cutanată frecventă, uneori severă Carcinoame cutanate în caz de tratament prelungit Neuropatii Fluoroze	Contraindicaţii: barbiturice, carbamazepină, ergotamină, cisaprid, chinină, rifampicină, sirolimus-everolimus, metotrexat, simvastatin. Precauţii speciale de utilizare cu: antivitamine K, statine, imunosupresoare, anticonvulsivante, antiretrovirale, derivaţi de sulfoniluree

Posaconazol	Hepatică Neuropatii Tulburări digestive Creşterea intervalului Q-T	Contraindicaţii: atorvastatin, simvastatin. Precauţii de utilizare cu: rifampicina, imunosupresoare, antihistaminice (H2), inhibitori de pompă de protoni (IPP).
Caspofungin	Toleranţă foarte bună	Precauţie în prescrierea concomitentă a tacrolimusului şi a medicamentelor inductoare enzimatice
Micafungin	Toleranţă bună	Nu există interacţiuni medicamentoase notabile în afară de nifedipină şi sirolimus.
Terbinafină	Hepatică Toxidermie	
Griseofulvină	Toxidermie Hematologică Hepatică	Ciclosporină, Barbiturice, Antivitamine K

Tabelul 4. Monitorizarea concentraţiilor serice ale antifungicelor

Antifungic	Indicaţie pentru monitorizarea concentraţiilor serice	Momentul recomandat pentru dozarea concentraţiei serice	Obiective
Amfotericină B	NU	–	–
Fluconazol	NU	–	–
Itraconazol (profilaxie)	DA	Concentraţie reziduală înainte de următoarea doză (ziua 5 - ziua 7)	Itraconazol > 0,5 mg / L
Itraconazol (curativ)	DA	Concentraţie reziduală înainte de următoarea doză (ziua 5 - ziua 7)	Itraconazol: 1-4 mg / L
Posaconazol (profilaxie)	DA	Concentraţie reziduală (ziua 5)	> 0.6 mg / L
Posaconazol (terapeutic)	DA	Concentraţie reziduală (ziua 5)	>1.2 mg / L
Voriconazol	DA	Concentraţie reziduală (ziua 5)	1-5 mg / L
Isavuconazol	În curs de evaluare	Concentraţie reziduală (ziua 5)	2-5 mg / L
5-fluorocitozină	DA	Concentraţie maximă (la 2 ore după administrare) Concentraţie reziduală	< 100 mg /L 25-50 mg /L
Echinocandine	NU	–	–

Bibliografie

[1]. E.Pilly. Ouvrage du Collège des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales. Maladies infectieuses tropicales (2020). 27 Édition, pag 106-110.

Capitolul 5. TERAPIA ANTIPARAZITARĂ

Conf. Univ. Dr. Simin-Aysel Florescu

Medicația antiparazitară reprezintă un grup de substanțe care sunt utilizate pentru tratamentul bolilor determinate de microorganismele parazitare, de la protozoarele unicelulare al căror ciclu de viață implică mai multe gazde, până la helminți, care sunt organisme cu o structură mult mai complex [1].

Infecțiile parazitare rămân un domeniu important al patologiei infecțioase, din cauza morbidității și mortalității ridicate. În strategia care vizează limitarea și controlul infecțiilor parazitare, tratamentul antiparazitar rămâne cel mai important element, în condițiile în care vectorii sunt dificil de controlat, iar vaccinarea este fie indisponibilă, fie ineficientă.

În epoca modernă, unele boli parazitare precum tripanosomiaza și leishmaniaza au devenit mai frecvente din cauza problemelor economice globale, a războaielor și a creșterii numărului de pacienți infectați HIV. Alte elemente, cum ar fi defrișarea masivă a pădurilor, tulburările climatice, încălzirea globală și migrările masive de populație au dus la creșterea și reemergența altor boli parazitare, precum malaria [2].

Substanțele utilizate în tratamentul bolilor parazitare sunt numeroase și extrem de heterogene din punct de vedere al structurii chimice și apartenenței la o clasă terapeutică, fiind clasificate în mai multe categorii, și anume:

- 4-aminochinoline: amodiachina, clorochina
- 8-aminochinoline: primachina fosfat, tafenochina
- Aminoalcooli: halofantrina, lumefantrina
- Aminoglicozide: paromomicina (aminosidina), amfotericina
- Derivați de antimoniu
- Derivați de artemisina
- Atovaquone
- Benzimidazoli: albendazol, mebendazol, thiabendazol, triclabendazol
- Bithionol
- Clindamicina
- Diloxanid furoat
- Eflornithina
- Emetina și dihidroemetina
- Antagoniști folici: proguanil, pirimetamina, trimetoprim, sulfonamide, sulfone
- Fumagillin
- Furazolidon
- Iodoquinol
- Ivermectina
- Levamisol
- Macrolide: azitromicina, spiramicina
- Meflochina
- Melarsoprol
- Metrifonat
- Miltefosina
- Niclosamida
- Nifurtimox
- Nitazoxanid
- Nitroimidazoli: benznidazol, metronidazol, tinidazil, ornidazol
- Oxamniquine
- Pentamidina
- Piperazina și derivați: dietilcarbamazina, piperazina
- Praziquantel

- Pyrantel pamoate
- Quinacrine
- Chinina și Chinidina
- Chinolone: ciprofloxacin
- Suramina
- Tetracicline: doxiciclina, tetraciclina [2]

Principalele antiparazitare (cu excepția antimalaricelor) sunt prezentate în tabelul 1 [5].

Tabelul 1. Principalele antiparazitare (cu excepția antimalaricelor) [5].

Medicament	Indicații	Posologie adult / copil	Efecte secundare	Contraindicații / Particularități
ANTI-PROTOZOARE				
Metronidazol	Amoebioză, Giardioză, Trichomoniază	Adult: 500 mg /8h, 5-7 zile Copil:30 mg/kg/zi, 5-7 zile	Tulburări digestive, glosită, Prurit, erupție urticariană Neuropatie periferică Confuzie, convulsii Neutropenie, trombocitopenie Efect antabuz cu alcoolul Nevrită optică	Alergie la metronidazole Este interzis consumul de alcool
Tinidazol Ornidazol	Idem	30 mg/kg/zi	Idem	Idem
Tiliquinol-tibroquinol (Hydroxyquinoleine) Gelule a 50 mg	Amoebioza intestinală, în timpul sau după cura de nitro-imidazol	200-300 mg/zi, în 2 prize/zi, 10 zile	Citoliză hepatică Reacții alergice	Contraindicat în sarcină și la copil
ANTIHELMINTICE				
Flubendazol	Oxiuroză, ascaridioză, trichocephaloză, ankilostomiază	100 mg/12h, 3 zile Pt oxiuroză: 100 mg, doză unică, care poate fi repetată în ziua 15.	Tulburări digestive (rare)	De evitat în trimestrul 1 de sarcină Permis în trimestrul 2 și 3 de sarcină și în timpul lactației
Pyrantel	Oxiuroză, ascaridioză, ankilostomiază	10 mg/kg, priză unică sau 20 mg/kg/zi, 3 zile (pt ankilostomiază)	Tulburări digestive (rare)	Alergie De evitat în sarcină Permis în timpul lactației
Albendazol	Nematode intestinale: oxiuroză, ascaridioză, trichocephaloză, ankilostomiază	Copil > 2 ani și adult: 400 mg, 1-3 zile. Copil 1-2 ani: 200 mg, 1-3 zile	Tulburări digestive Cefalee, vertij După tratamente prelungite: citoliză hepatică, febră, alopecie, rash, leucopenie	Alergie De evitat în trimestrul 1 de sarcină Permis în trimestrul 2 și 3 de sarcină, dacă este necesar
	Giardioză	400 mg/zi, 5 zile	Idem	Idem
	Hidatidoză, Echinococoză alveolară	15 mg/kg/zi, mai multe cure de câte 1 lună Intervenție chirurgicală	Idem	Idem

	Cisticercoză	15mg/kg/zi, 8-28 zile	Idem	Idem
	Trichineloză, Larva migrans viscerale (toxocaroză)	15 mg/kg/zi, 10-15 zile (400 mg la 12 ore, 10-15 zile)	Idem	Idem
Praziquantel	Schistosomiaza (bilharioză)	40-60 mg/kg, priză unică	Tulburări digestive Cefalee	Permis în trimestrul 2 și 3 de sarcină
	Cisticercoză	50 mg/kg/zi, 15 zile	Idem	Idem
	Teniază	10 mg/kg, priză unică	Idem	Idem
	Distomatoza pulmonară și intestinală (cu excepția F.hepatica)	3 x 25 mg/kg/zi, 1-2 zile	Idem	Idem
Niclosamide	Teniază	2 g priză unică Pt *H.nana* se recomandă în ziua 1 o priză unică de 2g, după care în următoarele 6 zile, 1 g/zi, priză unică	Tulburări digestive	Permis în sarcină și alăptare
Ivermectina	Anguiluloză (strongiloidoză), filarioză limfatică, *Loa loa*, oncocercoză, pediculoză, scabie, larva migrans cutanată	200 micrograme/kg, priză unică (maxim 12 mg la adult).	Tulburări digestive Fenomene encefalitice dacă încărcătura parazitară de *loa loa* este înaltă.	Permis în sarcină și alăptare Alergie
Diethylcarbamazina	Filarioză Larva migrans viscerale (toxocaroza)	Doze progresiv crescânde: - zi 1 - 1/16 dintr-un comprimat - zi 2 – 1/8 dintr-un comprimat - apoi se crește progresiv până la 2 cp x 2/zi, pentru 21 zile	Reacție Mazzoti prin liza parazitară (potențial gravă)	Manifestări oculare grave în oncocercoză De evitat în sarcină

Recomandările generale privind tratamentul bolilor parazitare sunt sintetizate în tabelul 2.

Tabelul 2. Recomandarile generale privind tratamentul bolilor parazitare [2].

Boala / Parazitul	Tratament de primă alegere	Tratamente alternative
Amoebiaza: *Entamoeba histolytica* Infecție asimptomatică	Paromomicina p.o. 500 mg la 8 ore, 10 zile Este un aminoglicozid cu acțiune anti-parazitară	Iodoquinol 650 mg la 8 ore, 20 zile sau Diloxanidefuroat 500 mg la 8 ore, 10 zile
Dizenterie amoebiană	Metronidazole p.o sau i.v. 750 mg la 8h, 7-10 zile, *plus* tratament luminal ca pentru infecția asimptomatică	Tinidazole po, 2 g zilnic, 3 zile, *plus* tratament luminal ca pentru infecția asimptomatică
Abcese hepatice	Metronidazole p.o sau i.v. 750 mg la 8h, 7-10 zile, *plus* tratament luminal ca pentru infecția asimptomatică	Tinidazole po, 2 g zilnic, 5 zile, *plus* tratament luminal ca pentru infecția asimptomatică

Meningoencefalita amoebiană *Naegleri afowleri*	Amfotericina B iv, 1.5 mg/kg/zi în 2 prize/zi, 3 zile, apoi 1 mg/kg/zi, 6 zile, *plus* 1.5 mg/zi intratecal (intrarahidian), 2 zile, apoi 1 mg/zi intratecal (intrarahidian), 8 zile	-
Angiostrongiliaza: *A. Cantonensis*	Tratament suportiv, cu puncții lombare repetate și eventual corticosteroizi	-
A. Costaricensis	Tratament suportiv, cu puncții lombare repetate și eventual corticosteroizi. Eventual extragere endoscopică	-
Anisakiaza: *Anisakis, Pseudoterranova spp.*	Extragere endoscopică sau chirurgicală	-
Ascariaza: *Ascaris lumbricoides*	Albendazol po, 400 mg doză unică	Mebendazol po, 100 mg la 12 ore, 3 zile, sau Mebendazol po, 300 mg doză unică, sau Pyrantel pamoate 11 mg/kgc, doză unică
Babesioza: *Babesia microti*	Clindamicina iv, 300-600 mg la 6 h *sau* Clindamicina po, 600 mg la 8 ore, 7-10 zile *plus* Chinină po, 650 mg la 8 ore, 7-10 zile.	Atovaquone po, 750 mg la 12 ore, 7-10 zile, *plus* Azitromicina po, 0.5-1 g /zi, 7-10 zile, *sau* Chinina po, 650 mg la 8 ore, 7-10 zile *plus* Azitromicina po, 0.5-1 g /zi prima zi, apoi Azitromicina po, 250 mg/zi,7-10 zile
Balantidiaza: *Balantidium coli*	Tetraciclina po, 500 mg la 6 ore, 10 zile *sau* Doxiciclina po, 100 mg la 12 ore, 10 zile	Metronidazol po, 750 mg la 8 ore, 5 zile, sau Iodoquinol po, 650 mg la 8 ore, 20 zile
Capillariaza: *Capillaria philippinensis*	Albendazol po, 400 mg/zi, 10 zile	Mebendazol po, 200 mg la 12 h, 20 zile
Infecții cu cestode Stadiul intestinal (adulți) : *Diphyllobothrium latum, Dipylidium caninum, Taenia saginata, Taenia solium*	Praziquantel po, 5-10 mg/kg, doză unică	Niclosamide po, 2 g, doză unică
Hymenolepis nana	Praziquantel po, 25 mg/kg, doză unică	Nitazoxanide po, 500 mg / zi *sau* Nitazoxanide po, 500 mg la 12 h, 3 zile
Infecții cu cestode Stadiu tisular (larve): ***Cisticercoza***: *T. solium*	Albendazole po, 5 mg/kg la 8 ore, 28 zile *Plus* Dexametazona iv, 8 mg la 8h, 6 doze (3 doze înainte de albendazol), apoi Dexametazona iv, 4 mg la 8h, 3 doze, apoi Prednisone 0.4 mg/kg/zi în trei prize pe zi, apoi Prednison după albendazole	Praziquantel po, 100 mg/kg/zi în 3 prize/zi, 1zi, apoi Praziquantel po, 50 mg/kg/zi în 3 prize/zi, 29 zile plus Corticoid pentru leziunile cerebrale *sau* Praziquantel po, 25 mg/kg la 12h, 3 doze apoi Dexametazona im, 10 mg la 4 h apoi Dexametazona im, 10 mg zi, 2 zile

Echinococoza *Echinococcus granulosus*	Tratament chirurgical *plus* Albendazol 15 mg/kg/zi, cu cel puțin 4 zile înainte de intervenție și încă 4 săptămâni după intervenție; Pentru leziuni necomplicate: Albendazole po, 400 mg la 12 ore, timp de 12 săptămâni, cu repetare la nevoie	Mebendazole po, 40-50 mg/kg/zi, 3-6 luni; repetat la nevoie
Echinococcus multilocularis	Tratament chirurgical *plus* Albendazole po, 400 mg la 12 ore, până la 2 ani	-
Cryptosporidioza: *Cryptosporidium parvum*	Nitazoxanid po, 500 mg la 12 ore, 3 zile	Paromomicin po, 1 g la 12 ore *plus* Azitromicina po, 600 mg /zi, 28 zile
Larva migrans cutanată: *Ancylostoma spp.*	Ivermectin po, 150-200 µg/kg, doză unică *sau* Albendazole po, 200 mg la 12 ore, 2-7 zile	Thiabendazole po, 25 mg/kg la 12 h, 2-5 zile *sau* Thiabendazole *suspensie* 10%, topic, 2-5 zile
Cyclosporiaza: *Cyclospora cayetanensis*	Trimetoprim/sulfametoxazol, po 160/800 mg la 12 ore, 7 zile	Ciprofloxacin po, 500 mg la 12 ore, 7 zile
Dientamoeba fragilis	Paromomicina po, 10 mg/kg la 8 ore, 7 zile	Iodoquinol po, 650 mg la 8 ore, 20 zile, *sau* Tetraciclina po, 500 mg/zi, 10 zile *sau* Metronidazole po, 500-750 mg la 8 ore, 10 zile
Dracunculus medinensis	Extragerea viermelui plus Metronidazol po, 250 mg la 8 ore, 10 zile	Extragerea viermelui plus Thiabendazol po, 25 mg/kg la 8 ore, 3 zile
Enterobius vermicularis	Mebendazole po, 100 mg doză unică; repetată după 2 săptămâni	Albendazol po, 400 mg doză unică, repetată după 2 săptămâni; *sau* Pyrantelpamoate po, 11 mg/kg, doză unică (max 1 g), repetată după 2 săptămâni;
Filariaza: Limfatică: *Wuchereria bancrofti, Brugias* pp	Dietilcarbamazina po, 2 mg/kg la 8 h, 12 zile	Albendazol po, 400 mg la 12 ore, 21 zile
Eozinofilie pulmonară: *W. bancrofti, Brugia* spp.	Dietilcarbamazina po, 2 mg/kg la 8h, 14 zile	-
Loa Loa	Prednison po, 40-60 mg/zi plus Dietilcarbamazina (DEC) po, 0.5 mg/kg/zi; În timp, se scade doza de prednisone și se crește doza de DEC la 8-10 mg/kg/zi, 21 zile	
Mansonella *Mansonella ozzardi*	Ivermectin po, 6 mg doză unică	-
Mansonnela perstans	DEC po, 2 mg/kg la 8 ore, 12 zile NB. Nici un tratament nu este dovedit a fi 100% eficient	Mebendazole po, 100 mg la 12 h, 30 zile, *sau* Albendazole po, 400 mg la 12 ore, 10 zile
Mansonella streptocerca	Ivermectin po, 150 µg/kg doză unică	DEC po, 2 mg/kg la 8 ore, 14-21 zile
Onchocerca volvulus	Ivermectin po, 150 µg/kg doză unică; repetată la fiecare 6-12 luni; Nodulii vor fi îndepărtați chirurgical	-

Viermi plați Biliari *Clonorchissinensis*, *Opisthorchis* spp.	Praziquantel po, 25 mg/kg la 8 ore, 2 zile	Albendazole po, 10 mg/kg/zi, 7 zile
Hepatic: *Fasciola hepatica*	Triclabendazole po, 10 mg/kg/zi, 1-2 zile	Bithionol po, 50 mg/kg/zi, 10 doze *Sau* Nitazoxanide po, 500 mg la 12 ore, 7 zile
Metorchis conjunctus	Praziquantel po, 25 mg/kg la 8 ore, 1 zi	-
Fasciolopsis buski, *Metagonimus yokogawai*, *Heterophyes heterophyes*, *Echinostoma* spp.	Praziquantel po, 25 mg/kg la 8 ore, 1 zi	
Nanophyetus salmincola	Praziquantel po, 20 mg/kg la 8 ore, 1 zi	
Pulmonar: *Paragonimus* spp.	Praziquantel po, 25 mg/kg la 8 ore, 2 zile	Triclabendazol po, 10 mg/kg la 12 ore, 1 zi
Giardiaza: *Giardia lamblia*	Metronidazol po, 250 mg la 8 ore, 5-7 zile *sau* Tinidazol po, 2 g doză unică *sau* Nitazoxanide po, 500 mg la 12 ore, 3 zile	Furazolidon po, 100 mg/zi, 7-10 zile, Paromomicin po, 10 mg/kg la 8 h, 7 zile *sau* Quinacrin po, 100 mg la 8 ore, 5 zile
Gnatostomiaza: *Gnathostoma spinigerum*	Albendazole po, 400 mg la 12 ore, 21 zile, sau Ivermectin 200 mcg/kg/zi, 2 zile; *plus* Extragere chirurgicală, dacă e posibil	
Ancylostoma duodenale, Necator americanus	Albendazol po, 400 mg doză unică *sau* Mebendazol po, 100 mg la 12 ore, 3 zile, sau Mebendazol po, 500 mg doză unică *sau* Pyrantel pamoat po, 11 mg/kg/zi (max. 1 g), 3 zile	
Isosporiaza *Isospora belli*	Trimetoprim/sulfametoxazol po, 160/800 mg la 6 h, 10 zile, apoi Trimetoprim/sulfametoxazol po, 160/800 mg la 12 ore, 3 săptămâni	Ciprofloxacin po, 500 mg la 12 ore, 7 zile *sau* Pirimetamina po, 50-75 mg /zi, 3 săpt
Leishmaniaza *Leishmania donovani*, *Leishmania major*, *Leishmania infantum*, *Leishmania chagasi*, *Leishmania mexicana*, *Leishmania tropica*, *Viannia* spp.		
Leishmaniaza cutanată	Sodium stibogluconat sau meglumine antimonate iv sau im 20 mg /kg/zi, 20 zile *sau* Miltefosine po, 2.5 mg/kg/zi (max. 150 mg/zi), 28 zile	Pentamidine 3 mg/kg o dată la 2 zile, 4 doze *sau* Pentamidine 2 mg/kg o dată la 2 zile, 7 zile *sau* Amfotericina B 0.5-1 mg/kg o dată la 2 zile sau pe zi, până la doza totală de 20 mg/kg
Leishmaniaza cutaneomucoasă	Sodium stibogluconat sau meglumine antimonate iv sau im 20 mg /kg/zi, 20 zile *sau* Miltefosine po, 2.5 mg/kg/zi (max. 150 mg/zi), 28 zile	Amfotericina B, iv, 1 mg/kg o dată la 2 zile sau pe zi, până la doza totală de 20-40 mg/kg *sau* Pentamidina 2-4 mg/kg o dată la 2 zile sau de 3 ori/săptămână, 15 doze

Leishmaniaza viscerală	Amfotericina B liposomala, iv, 3 mg/kg/zi în zilele 1-5, cu repetare în ziua 14 și 21 *sau* Stibogluconat de sodiu sau meglumin antimonite iv sau im, 20 mg /kg/zi, 28 zile *sau* Miltefosina po, 2.5 mg/kg/zi (max 150 mg/zi) PO, 28 zile	Amfotericina B dezoxicolat, iv, 0.5-1 mg/kg/zi sau la 2 zile, până la doza totală de 15-20 mg/kg, sau Pentamidina 4 mg/kg o dată la 2 zile sau de 3 ori/săptămână, 15-30 doze sau Paromomicin IM, 11-15 mg/kg/zi, 21 zile
Malaria *Plasmodium vivax*, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* *Plasmodium knowlesi*		
Malaria severă	Artesunat iv, 2.4 mg/kg/doză la ora 0, 12, 24, 48 *plus* Doxiciclina po sau iv 100 mg la 12h, 7 zile, sau Clindamicina iv, 300 la 8 ore, 7 zile	Chinina iv, 200 mg la 8 ore în perfuzii cu durata de 1-2 ore, până când pacientul poate tolera medicația orală plus Doxiciclina po, 200 mg/zi
Malaria sensibilă la clorochină (vivax, ovale, malariae, falciparum)	Derivați de artemisina (nu în sarcină) [3] sau Chlorochina fosfat po, 600 mg baza (=1000 mg sare) prima doză, *apoi*, Chlorochina fosfat po, 300 mg baza (=500 mg sare) la 6, 24, 48 ore; doza totală: 1500 mg baza (=2500 mg sare). În cazul infecțiilor determinate de *P. vivax* ori *P. ovale* se continuă cu tratament antirecădere cu primachina po, 30 mg/zi, 14 zile	
Malaria rezistentă la clorochină	Atovaquone/proguanil 1000 mg/400 mg/zi, 3 zile *sau* Meflochina po, 684 mg baza (=750 mg sare) PO prima doză, urmată de 456 baza (=500 mg sare) la 6-12 ore după prima doză	
Malaria cu Plasmodium falciparum rezistentă la clorochină [3]	Artesunate + lumefantrine Artesunate + amodiaquine Artesunate + meflochina Artesunate + sulfadoxin/pirimetamin Dihidroartemisine + piperaquine [3]	
Microsporidioza		
Oculară *Encephalitozoon hellem*, *Encephalitozoon cuniculi*, *Vittaforma corneae*	Albendazol po, 400 mg la 12 ore, 4 săpt; (Se repetă la nevoie) *plus* Fumagillin	
Intestinală		
Enterocytozoon bieneusi	Fumagillin po, 20 mg la 8 ore, 14 zile	
Encephalitozoon intestinalis	Albendazol po, 400 mg la 12 ore, 21 zile; Se repetă la nevoie	
Diseminată *E. hellem*, *E. cuniculi*, *E. intestinalis*, *Pleistophora* sp., *Trachipleistophora* sp, *Brachiola vesicularum*	Albendazol po, 400 la 12 ore; durata incertă	

Pneumocistoza *Pneumocystis jirovecii*	Trimethoprim (TMP) 5 mg / sulfamethoxazole (SMX) 25 mg/kg/zi, po sau iv, la 8 ore, 21 zile	Primachina po, 30 mg baza/zi, 21 zile, *plus* Clindamicina iv, 600 mg la 6 ore, 21 zile, *sau* Clindamicina po, 300-450mg la 6h, 21zile, *sau* TMP 5 mg/kg PO la 8 ore, 21 zile *plus* Dapsona 100 mg/zi, 21 zile *sau* Pentamidina iv, 3-4 mg/kg/zi, 21zile, *sau* Atovaquone po, 750 mg la 12 ore, 21 zile
Schistosomiaza		
Schistosoma haematobium	Praziquantel po, 20 mg/kg la 12 ore, 1 zi	Metrifonate po, 7.5-10 mg/kg, o dată pe săpt, 3 doze
Schistosoma japonicum, Schistosoma mekongi	Praziquantel po, 20 mg/kg la 8 ore, 1 zi	
Schistosoma mansoni	Praziquantel po 20 mg/kg la 12 ore, 1 zi	Oxamniquine po, 15 mg/kg doză unică pentru boala importată din emisfera vestică; Oxamniquine po, 15 mg/kg la 12 ore, 2 zile pentru boala importată din Africa sau Orientul Mijlociu
Strongiloidoza *Strongyloides stercoralis*	Ivermectin po, 200 µg/kg/zi, 1-2 zile; Se poate continua până la eradicarea parazitului în formele severe	Thiabendazol po, 25 mg/kg la 12 ore (max. 3 g/zi), 2 zile, *sau* Albendazol po, 400 la 12 ore, 7 zile
Toxoplasmoza *Toxoplasma gondii*		
Infecție acută sau recădere	Pirimetamina po, 200 mg prima doză, apoi, Pirimetamina po, 50-75 mg/zi *plus* Sulfadiazine po, 4-6 g/zi divizată în 4 doze *plus* Acid folinic po, 10 mg/zi, 6 săptămâni; plus Prednison po, 80-120 mg/zi în afectarea oculară	Pirimetamina po, 200 mg prima doză, apoi Pirimetamina po, 50-75 mg/zi *plus* Acid folinic po, 10 mg/zi *plus* Clindamicina iv 1.2-4.8 g/zi sau Atovaquone po, 750 mg la 6 h, 6 săpt
Toxoplasmoza în sarcină	Spiramicina po, 1 g la 8 ore, zilnic până la naștere [4, 5]	
Trichineloza *Trichinella* spp.	Albendazol po, 400 mg la 12 ore, 8 zile, *plus* Glucocorticoizi (în formele severe)	Mebendazol po, 200-300 mg la 8 h, 3 zile, apoi Mebendazol po, 400-500 mg la 8 h, 10 zile *sau* Thiabendazol po, 25 mg/kg la 12 ore (max 3 g), 7 zile
Tricomoniaza *Trichomonas vaginalis*	Metronidazol po, 2 g doză unică *sau* Metronidazol po, 250 mg la 8 ore, 7 zile	Tinidazol 2 g PO doză unică

Tricostrongiloidoza *Trichostrongylus* spp.	Albendazol po, 400 mg, doză unică	Mebendazol po, 100 mg la 12 ore, 3 zile *sau* Pyrantel pamoat po, 11 mg/kg baza doză unică (max. 1 g)
Trichiuriaza *Trichuris trichiura*	Mebendazole po, 100 mg la 12 ore, 3 zile, *sau* Mebendazole po, 500 mg, doză unică	Albendazol po, 400 mg/zi, 3 zile *sau* Ivermectin po, 200 µg/kg/zi, 3 zile
Tripanosomiaza		
Trypanosoma cruzi (boala Chagas)	Nifurtimox po, 2-2.5 mg/kg la 6 ore, 90-120 zile	Benznidazol po, 5 mg/kg/zi, 60-90zile
Tripanosomiaza Africană (Boala somnului)		
Tripanosomiaza de vest Africană: Tripanosoma brucei gambiense)		
Stadiul 1 (hemolimfatic)	Pentamidina iv sau im 4 mg/kg/zi (max 300 mg), 10 zile	Suramina iv, 100-200 mg (doza test), apoi Suramina iv, 1g în zilele 1, 3, 7, 14 și 21
Stadiul 2 (afectare SNC)	Eflornithin iv, 100 mg/kg la 6 ore, 14 zile *sau* Melarsoprol iv, 2.2 mg/kg/zi, 10 zile	-
Tripanosomiaza de est Africană: Tripanosoma brucei rhodesiense		
Stadiul 1	Suramin iv, 5 mg/kg în ziua 1, 10 mg/kg în ziua 3 *apoi* Suramin iv 20 mg/kg în zilele 5, 11, 17, 23 și 30	Pentamidina 4 mg/kg/zi IV sau IM, 10 zile *sau* melarsoprol 2-3.6 mg/kg/zi IV divizat în 3 doze, 3 zile
Stadiul 2	Melarsoprol iv, 2-3.6 mg/kg/zi divizat în 3 prize, 3 zile; După 7 zile, se repetă Melarsoprol iv, 3.6 mg/kg/zi pentru 3 zile; Se repetă după 7 zile	
Larva migrans visceralis *Toxocara spp.*	Albendazol po, 400 mg la 12 ore, 5 zile *sau* Mebendazol po, 100-200 mg la 12 ore, 5 zile	

Bibliografie

[1] Jonathan Cohen, William G. Powderly, Steven M. Opal- Infectious Disease, Third edition, 2010, chp.150.
[2] Gerald L. Mandell, John E. Bennett, Raphael Dolin – Mandell, Doulas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, seventh edition, 2010, chp. 44
[3] WHO, Guidelines for the Treatment of Malaria, third edition, 2015
[4] Murat Hökelek, Toxoplasmosis medication https://emedicine.medscape.com/article/229969- medication
[5] E, Pilly. Maladies Infectiueses et tropicales. 26-eme edition, 2018. Cap. 7. Antiparasitaires, pag 107-109.

Capitolul 6. VACCINURILE ŞI VACCINAREA

Conf. Univ. Dr. Daniela Piţigoi, Şef Lucrări Dr. Maria Dorina Crăciun

1. DEFINIŢII

- **Acoperire vaccinală** – proporţia (%) persoanelor vaccinate din totalul persoanelor care ar fi trebuit să fie vaccinate (eligibile pentru vaccinare).
- **Antigen** - orice substanţă care, odată ajunsă în organism, este recunoscută ca nefiind proprie acestuia şi determină apariţia unui răspuns imun, ce vizează neutralizarea şi eliminarea substanţei respective.
- **Imunizare** - procesul prin care se induce imunitate activă (adică "rezistenţă" faţă de dobândirea unui agent infecţios) prin administrarea unor vaccinuri (antigene).
- **Imunogenitate** - capacitatea unui vaccin de a induce un răspuns imun specific umoral sau celular.
- **Reactogenitate** – proprietatea unui vaccin de a produce reacţii aşteptate şi comune ca urmare a instalării unui răspuns imun, reacţii traduse prin anumite semne şi simptome de scurtă durată: febră; durere şi inflamaţie la locul injecţiei etc.
- **Reacţie adversă postvaccinală** – reacţie nedorită apărută în urma vaccinării şi care se poate datora fie vaccinului, fie particularităţilor persoanei vaccinate. Nu sunt incluse aici reacţiile adverse datorate modului de administrare, dozei administrate şi altor condiţii care ţin de actul medical.

O reacţie adversă nu este totdeauna un efect advers. Efectele adverse sunt efecte secundare efectului dorit al vaccinului (actului medical).

- **Vaccinare** - actul medical de administrare a unui vaccin în scopul prevenirii unor boli infecţioase.
- **Vaccin** - produs biologic care se administrează cu scopul de a induce un răspuns imun specific protector, fără a produce îmbolnăvirea. Vaccinurile conţin antigene, sub următoarele forme:
  - Suspensii de virusuri sau bacterii, care pot fi:
    - vii atenuate,
    - inactivate (omorâte)
  - Fracţiuni de virusuri sau bacterii, obţinute prin diverse metode, inclusiv prin inginerie genetică.

2. ISTORIC

Scăderea rapidă a mortalităţii infantile şi creşterea speranţei de viaţă la nivel global se datorează în mare parte vaccinării.

De la descoperirea primului vaccin (vaccinul împotriva variolei vacilor) de către *Jenner* în anul 1793 şi ulterior a vaccinului rabic de către *Louis Pasteur* în 1885, s-au înregistrat progrese remarcabile în domeniul vaccinologiei în ceea ce priveşte procesul tehnologic, modul şi numărul administrărilor, eficacitatea şi siguranţa vaccinurilor, toate aceste progrese reflectându-se în scăderea incidenţei şi mortalităţii bolilor prevenibile prin vaccinare.

Vaccinurile utilizate în programele naţionale de vaccinare din toate ţările lumii au cunoscut îmbunătăţiri continue în ceea ce priveşte siguranţa (scăderea reacţiilor adverse) şi eficacitatea.

Astăzi pot fi prevenite prin vaccinare următoarele boli infecţioase:

1. Rujeola
2. Rubeola
3. Oreionul
4. Difteria
5. Poliomielita
6. Tetanosul
7. Tusea convulsivă
8. Hepatita A
9. Hepatita B
10. Gripa
11. Infecţiile pneumococice
12. Infecţiile meningococice
13. Infecţiile cu *Haemophilus influenza* tip b
14. Infecţiile cu virusurile papiloma umane (HPV)
15. Infecţiile cu rotavirus
16. Varicela şi herpesul zoster
17. Rabia
18. Febra tifoidă
19. Encefalita de căpuşe
20. Encefalita Japoneză
21. Febra galbenă
22. Denga
23. Holera
24. Antraxul
25. Cazurile grave de tuberculoză la copii.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), vaccinurile previn anual la nivel global aproape 3 milioane de decese. Din păcate, anual mai sunt încă 3 milioane de decese datorate unor boli prevenibile prin vaccinare.
Un vaccin împotriva infecției cu virusul Ebola a fost utilizat pentru prima dată în Guineea în anul 2015 și pentru că s-a dovedit a fi eficace și sigur, a fost aprobat, iar în prezent este administrat pentru controlul epidemiei din Republica Congo [1].
De asemenea, un vaccin împotriva malariei (*Mosquirix®, GlaxoSmithKline*) a fost aprobat în anul 2015, acesta fiind un vaccin injectabil care oferă protecție parțială împotriva malariei la copiii mici din zonele endemice. În mai 2018, autoritățile naționale de reglementare din Ghana, Kenya și Malawi au acordat o autorizație specială pentru utilizarea vaccinului împotriva malariei *Mosquirix* în programul pilot, început la sfârșitul anului 2018 [2].
În România, scăderea acoperirii vaccinale semnalată în ultimii 10 ani a ajuns la un nivel alarmant, aflându-se la originea epidemiei de rujeolă care evoluează în țara noastră de la începutul anului 2016. Debutul epidemiei de rujeolă a coincis cu scăderea acoperirii vaccinale pentru rujeolă, oreion, rubeolă (ROR) la 85% pentru prima doză și la 67% pentru a doua doză de vaccin [3].

3. INDICAȚIILE VACCINĂRII

3.1. Vaccinarea de rutină

Vaccinarea de rutină se desfășoară conform programelor naționale de vaccinări (PNV) din fiecare țară.
În PNV din România sunt incluse vaccinuri împotriva următoarelor 11 boli infecțioase care ar trebui administrate obligatoriu tuturor copiilor:

1. Poliomielita
2. Difteria
3. Tetanosul
4. Tusea convulsivă
5. Rujeola
6. Rubeola
7. Oreionul
8. Hepatita B
9. Infecția cu *Haemophillus influenzae* tip b
10. Tuberculoza
11. Infecțiile pneumococice.

3.2. Vaccinarea selectivă

Vaccinarea selectivă este recomandată numai anumitor persoane sau grupuri populaționale sau numai în anumite situații epidemiologice cu risc crescut de îmbolnăvire sau cu risc crescut de complicații.
Aici se încadrează vaccinarea următoarelor categorii populaționale:

- Persoanele considerate la risc crescut de îmbolnăvire sau complicații (ex. vaccinul anti-gripal la persoanele cu boli cronice, gravide, vârstnici etc).
- Persoanele din colectivități și/sau aflate în situații speciale (ex. vaccinul anti-hepatită A în caz de inundații sau de deficiențe în aprovizionarea cu apă potabilă, etc).
- Persoane care călătoresc în zone cu risc (ex. vaccinul împotriva febrei galbene).
- Persoane expuse ocupațional (profesional):
  - Vaccin anti-hepatita B pentru personalul medico-sanitar.
  - Vaccin anti-rabic pentru veterinari sau persoane care lucrează cu virusul rabic în laborator.
  - Vaccin anti-meningococic pentru personalul medico–sanitar din laboratoare sau spitale de boli infecțioase.

3.3. Vaccinarea opțională

Vaccinarea opțională se referă la vaccinarea în vederea profilaxiei unor boli pentru care există un vaccin specific, dar acesta din urmă nu este inclus în programele de vaccinare.
Vaccinările opționale se efectuează în completarea vaccinărilor obligatorii, costul fiind suportat de către persoana vaccinată.
Există variații de la o țară la alta, astfel încât unele vaccinări aflate în PNV din unele țări, pot fi opționale în alte țări. De exemplu, vaccinul împotriva infecției cu rotavirus și vaccinul împotriva varicelei sunt vaccinuri opționale în România, în timp ce în alte țări sunt obligatorii.

4. TIPURI DE VACCINURI

4.1. Vaccinuri vii

- Determină o imunitate asemănătoare cu cea naturală - obţinută după boală sau infecţie.
- Sunt mai uşor de produs, dar este foarte importantă testarea şi menţinerea atenuării virale, atenuare de care depinde siguranţa acestor vaccinuri.
- Sunt contraindicate la:
  - Persoanele imunodeprimate - deoarece există riscul teoretic ca virusul atenuat să producă boala pe fondul imunodepresiei.
  - Gravide - deoarece există riscul teoretic ca virusul atenuat să aibă potenţial teratogen pentru făt.

4.2. Vaccinuri inactivate

- Agentul bacterian sau viral este inactivat prin diferite procese fizice şi chimice, în aşa fel încât să-şi piardă virulenţa, dar să-şi păstreze proprietăţile imunogene.
- Sunt mult mai sigure, fiind lipsite practic de orice risc de a produce infecţie sau boală.
- Eficacitatea lor depinde în mare măsură de cantitatea de antigen pe care o conţin, de aceea sunt necesare doze repetate pentru a se putea obţine un răspuns imun adecvat.

4.3. Vaccinuri care conţin anatoxine (toxoizi)

Anatoxinele sunt preparate biologice derivate din toxine bacteriene (difterică, tetanică), care au fost inactivate şi şi-au pierdut puterea patogenă (toxică), dar şi-au păstrat proprietăţile imunogene.
Pentru a putea fi utilizată ca vaccin, o anatoxină trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

- Să fie complet lipsită de toxicitate.
- Să fie imunogenă şi să inducă sinteza anticorpilor antitoxici la un titru suficient pentru a neutraliza *in vivo* toxina nativă.
- Să nu aibă proprietăţi alergizante.

După administrare, anatoxinele induc apariţia anticorpilor antitoxici circulanţi specifici (antidifterici, antitetanici) al căror titru se poate determina prin metode de laborator.

5. BENEFICIILE ŞI RISCURILE VACCINĂRII

Un vaccin trebuie să îndeplinească 2 condiţii esenţiale:

- *Să fie eficace*: să inducă un răspuns imun protector, a cărui memorie să se păstreze în timp
- *Să fie sigur*: lipsit de efecte secundare (reacţii adverse) majore.

Orice administrare a unui produs imunobiologic este asociată cu beneficii, dar şi cu unele riscuri.
Se ştie că nici un vaccin nu poate fi 100% sigur sau 100% eficace, de aceea este important, ca atunci când se elaborează recomandările de administrare, să existe un echilibru între:

- Beneficiile documentate ştiinţific la nivel de individ şi de colectivitate (societate) şi
- Posibilele riscuri.

Vaccinarea este un act medical, care atrage după sine responsabilitatea medicului [4].
Riscurile **sunt reprezentate de posibilele reacţii adverse postvaccinale**.

5.1. Vaccinuri inactivate: beneficii vs riscuri

- **Beneficii:**
  - Nu pot determina boală postvaccinală;
  - Se pot administra la persoane imunocompromise şi în sarcină;
  - Au stabilitate crescută la temperatura camerei;
  - Persoana vaccinată nu excretă în mediu agentul infecţios vaccinal viabil;
  - Antigenul vaccinal nu este afectat de prezenţa anticorpilor specifici circulanţi, de aceea acest tip de vaccin poate fi administrat concomitent, înainte sau după administrarea de imunoglobuline specifice (ex. hepatita B, rabie, tetanos).
- **Limite:**
  - Induc anticorpi de tip Ig G, dar nu induc imunitate mediată celular.
  - Induc o imunitate postvaccinală limitată în timp;
  - Necesită doze repetate;

5.2. Vaccinuri virale vii: beneficii vs riscuri

- **Beneficii:**
  - Induc titruri ridicate de anticorpi;
  - Induc tipuri diferite de anticorpi (Ig A, Ig G);
  - Induc imunitate postvaccinală de lungă durată;
  - Activează limfocitele T citotoxice, care distrug celulele infectate de virusuri (induc şi imunitate mediată celular).
- **Riscuri:**
  - Virusul / bacteria vie atenuată din vaccin îşi poate recâştiga virulenţa şi poate produce boala postvaccinală: poliomielita, rujeola, rubeola, varicela postvaccinală;
  - Persoana vaccinată excretă în mediul exterior virusul / bacteria atenuată din vaccin, cu posibilitatea transmiterii la contacţi. Exemplul clasic este reprezentat de poliomielita postvaccinală la contacţii persoanei vaccinate cu vaccin polio oral (cu virus viu atenuat), acesta fiind motivul pentru care acest vaccin a fost înlocuit cu vaccinul polio injectabil (cu virus inactivat).
- **Limite:**
  - Nu se administrează la persoane imunocompromise din cauza riscului potenţial ca virusul atenuat din vaccin să producă boala postvaccinală pe fondul imunodepresiei.
  - Nu se administrează în timpul sarcinii din cauza riscului potenţial ca virusul atenuat din vaccin să ajungă la făt şi să aibă efect teratogen.
  - Stabilitatea acestui vaccin este scăzută la temperatura camerei, motiv pentru care este necesară păstrarea la frigider şi menţinerea "lanţului frigului";
  - Anticorpii specifici pot interfera cu replicarea virusului vaccinal, de aceea trebuie păstrat un interval între administrarea unui vaccin viu şi administrarea imunoglobulinelor sau a transfuziilor de sânge / produse de sânge, astfel:
    - Dacă se administrează întâi ROR sau vaccin varicelos, trebuie păstrat un interval de 2 săptămâni până la administrarea de imunoglobuline sau sânge/produse de sânge;
    - Dacă se administrează sânge/produse de sânge/imunoglobuline, trebuie păstrat un interval de cel puţin 3 luni până la administrarea vaccinului ROR sau a vaccinului varicelos [5].

6. CLASIFICAREA VACCINURILOR DUPĂ NUMĂRUL DE COMPONENTE ANTIGENICE

6.1. Monovaccinuri – atunci când antigenul provine de la o singură specie microbiană. Ele pot fi:

- **Monovalente** - conţin o singură componentă antigenică:
  - Vaccin rujeolic
  - Vaccin hepatită B
  - Vaccin hepatită A
- **Polivalente** - conţin mai multe componente (tipuri) ale aceleiaşi specii:
  - Vaccinul polio conţine 2 sau trei serotipuri ale virusului polio,
  - Vaccinul gripal tetravalent conţine 4 tipuri de virus gripal inactivat (2 tulpini de virus gripal A şi 2 tulpini de virus gripal B).
  - Vaccinul pneumococcic polizaharidic conjugat (*Prevenar 13*) conţine polizaharide de la 13 tipuri diferite de pneumococ.
  - Vaccinul meningococcic polizaharidic conjugat *(Nimenrix)* conţine polizaharide conjugate de la 4 tipuri diferite de meningococ (A,C,W-135,Y)
  - Vaccinul HPV cu 9 valenţe *(Gardasil 9)* conţine proteina virală L1 (preparată prin recombinare genetică) provenită de la 9 tipuri de HPV (6,11,16,18,31,33,45,52,58).

6.2. Vaccinuri asociate sau combinate - conţin amestecuri antigenice, provenite de la mai multe specii. Ele pot fi:

- **Bivaccinuri**: DT, dT, Hep A - HepB;
- **Trivaccinuri**: DTP, DTPa, dTpa, ROR, dT-VPI;
- **Tetravaccinuri**: DTPa-VPI, DTPa-Hep B, RORV;
- **Pentavaccinuri**: DTPa-VPI-Hib;
- **Hexavaccinuri:** DTPa -VPI- Hib - HepB

Avantajele utilizării vaccinurilor combinate sunt:

La nivel de individ:

- Protecție simultană contra mai multor boli printr-o singură injecție (înțepătură);
- Reducerea numărului total de injecții necesar vaccinării complete a unui copil, în cadrul programului național de vaccinare;
- Reducerea disconfortului pentru copii și părinți;
- Creșterea acceptabilității vaccinării;
- Reducerea numărului de vizite la medic.

Pentru Sistemul de Sănătate

- Scăderea numărului de acte medicale și de vizite la medic;
- Scăderea costurilor medicale asociate vaccinării;
- Simplificarea stocajului și a sistemelor logistice necesare vaccinării.

7. MOD ȘI CALE DE ADMINISTRARE

7.1. Principii ce trebuie respectate în administrarea vaccinurilor

Pentru obținerea unui răspuns imun postvaccinal optim, vaccinurile trebuie să fie administrate la vârsta și la intervalele recomandate. Atunci când acestea nu pot fi respectate, se va ține seama de următoarele aspecte:

- Un vaccin inactivat poate fi administrat simultan sau în orice moment, înainte sau după administrarea unui alt vaccin inactivat sau viu atenuat (tabelul 1) [6].
- Între dozele succesive ale aceluiași vaccin sau între vaccinuri diferite se vor respecta intervalele minime recomandate pentru fiecare tip de vaccin.
- Când nu este posibil se va ține seama de următoarele:
  - Întreruperea schemei de vaccinare nu impune reluarea întregii serii de administrări sau administrarea unor doze suplimentare;
  - Un interval mai lung între doze nu reduce titrul final de anticorpi, dar protecția optimă se obține după ce se administrează numărul total de doze recomandate;
  - Un interval mai scurt între dozele de vaccin poate influența răspunsul imun, cu scăderea nivelului de protecție.

Tabelul 1. Intervalul minim recomandat între dozele vaccinale

Tip vaccinuri	Interval minim recomandat între doze
≥ 2 vaccinuri inactivate	Nici unul. Pot fi administrate simultan sau la orice interval între doze
1 vaccin viu atenuat și 1 vaccin inactivat	Nici unul. Pot fi administrate simultan sau la orice interval între doze
≥ 2 vaccinuri vii atenuate	4 săptămâni, atunci când nu sunt administrate simultan

Vaccinurile **nu** trebuie administrate la intervale mai mici decât cele recomandate.

Se admit câteva excepții:

- Pentru situații excepționale (călătorie etc.) - se admite scurtarea intervalului minim între doze cu maxim 4 zile, înaintea vârstei minime recomandate [5];
- În epidemiile de rujeolă, dată fiind severitatea rujeolei/rubeolei la copiii cu vârsta sub 1 an, vaccinul rujeolic sau ROR se poate administra începând cu vârsta de 7 luni [5,7], în primele 72 de ore de la contactul cu un caz posibil sau confirmat, dar acești copii vor fi vaccinați cu ROR și la vârsta de 12 luni, conform calendarului de vaccinare.

7.2. Calea de administrare

Calea de administrare este recomandată de producător, iar nerespectarea acesteia poate determina o scădere a eficacității vaccinului sau poate crește riscul de reacții adverse.

Vaccinurile se pot administra:

- *Oral*: VPO, holeric, rotavirus;
- *Intranazal:* vaccin gripal viu atenuat;
- *Intradermic:* BCG, vaccin gripal inactivat;
- *Subcutanat*: rujeolic, etc;
- *Intramuscular*: VPI, Hep B, Hep A, HPV, DTPa, dT.

Vaccinurile nu se administrează niciodată intravenos și se utilizează numai seringi de unică utilizare.

7.3. Doza

Dozele mai mici decât cele recomandate pot conduce la o protecție suboptimală. Nu este recomandată folosirea unor doze mai mici, care însumate să fie egale cu doza completă și care să fie administrate în regiuni multiple. Nici administrarea în mai multe fracții nu este recomandată [8].
Vaccinarea cu doze mai mici decât standardul este invalidă, persoana necesitând revaccinare conform schemei indicate la vârsta respectivă, dacă testele serologice efectuate indică un răspuns imun inadecvat. Cu toate acestea, dacă 2 jumătăți de doză din același preparat au fost administrate în aceeași zi, aceluiași pacient, în locul dozei întregi, vaccinarea este validă.
Dacă, din motive ce țin de aplicator (seringă sau ac), o parte din preparat se scurge și nu este administrat, doza trebuie repetată [8].
Nu este recomandată folosirea unor doze mai mari decât standardul.

8. CONTRAINDICAȚII ȘI PRECAUȚII

Contraindicația este reprezentată de existența unei afecțiuni/condiții pe care o are persoana care se prezintă la vaccinare și care crește semnificativ șansa apariției unei reacții adverse postvaccinale severe. Vaccinul nu trebuie administrat când există o contraindicație.

8.1. Contraindicațiile absolute, permanente

Contraindicațiile absolute și permanente sunt rar întâlnite, fiind reprezentate de:

- Reacții alergice severe cunoscute la un vaccin sau la una dintre componentele vaccinului. Aici se încadrează:
  - Reacția alergică cunoscută la proteinele de ou, care contraindică vaccinurile preparate pe ou embrionat (vaccinul gripal, vaccinul pentru febra galbenă)
  - Reacția alergică cunoscută la neomicină, care contraindică vaccinurile ce conțin urme de neomicină (vaccinul gripal etc).
- Encefalopatia apărută în primele 7 zile de la vaccinarea cu pertussis celular (DTP).

8.2. Contraindicațiile temporare

Contraindicațiile temporare sunt cele mai numeroase. Ele impun o amânare a vaccinării, vaccinul putând fi administrat ulterior, atunci când condiția/afecțiunea care a impus contraindicația a fost rezolvată. De exemplu, vaccinurile vii sunt contraindicate la gravide.

8.3. Precauția

Precauția este determinată de o afecțiune/condiție pe care o are persoana care se prezintă la vaccinare și care poate crește riscul apariției unei reacții adverse postvaccinale sau a unui răspuns imun neprotector.
În general, dacă o precauție este prezentă, vaccinul nu ar trebui administrat.
Majoritatea precauțiilor sunt **temporare**. De exemplu, administrarea vaccinului rujeolic nu trebuie efectuată la o persoană care tocmai a primit o transfuzie.
Atunci când există risc de îmbolnăvire, vaccinul se poate totuși administra, dar numai după o evaluare atentă efectuată de medic și atunci când beneficiile vaccinării depășesc riscurile de reacții adverse.
Persoana vaccinată va fi supravegheată pentru a se putea identifica din timp și trata o eventuală reacție adversă [5].

8.4. False contraindicații

Sunt considerate false contraindicații pentru vaccinare următoarele situații:

- Reacțiile locale ușoare sau moderate după o administrare anterioară;
- Febră ușoară după o administrare anterioară;
- Tratamentul antimicrobian în timpul vaccinării;
- Convalescență după o boală infecțioasă;
- Născutul prematur;
- Expunerea recentă la o boală infecțioasă;
- Alimentația naturală (alăptarea);
- Antecedentele familiale de sindrom de moarte subită;
- Antecedentele familiale de convulsii.

9. REACȚII ADVERSE POSTVACCINALE

La unii recipienți, administrarea unui vaccin poate fi urmată, de apariția unor reacții postvaccinale. Aceste reacții pot fi locale, sistemice sau alergice. Ele pot fi cauzate de:

- Vaccin
- Reactivitatea individuală la vaccin
- Erori în modul de administrare
- Alte cauze coincidente care nu au nicio legătură cu vaccinul sau cu vaccinarea.

Orice reacție postvaccinală trebuie consemnată în documentele medicale și în carnetul de vaccinări al copilului. Supravegherea reacțiilor adverse postvaccinale indezirabile (RAPI) este o activitate care face parte din programul național de imunizări și se derulează conform metodologiei elaborate de către Institutul Național de Sănătate Publică (INSP) [9]. Este o activitate deosebit de importantă care trebuie cunoscută și respectată de către fiecare medic care efectuează vaccinări, deoarece furnizează informații valoroase despre:

- Reactogenitatea unui anumit tip de vaccin sau a unui lot de vaccin;
- Calitatea seringilor și a acelor utilizate pentru administrarea vaccinului;
- Cunoștiințele cadrelor medicale privind tehnicile de administrare, condițiile de păstrare și manipulare a vaccinului.

9.1. Reacțiile locale

Reacțiile locale sunt cele mai frecvente reacții adverse postvaccinale. Ele apar în general la câteva ore de la administare și sunt de obicei ușoare și autolimitate, constând în durere, edem, roșeață la locul de administrare. În funcție de tipul vaccinului, reacțiile locale pot apărea la până 80% din dozele de vaccinuri administrate. Sunt mai des întâlnite la vaccinurile inactivate, mai ales la cele care conțin adjuvanți (ex. vaccinul diftero-tetano-pertussis).

9.2. Reacțiile sistemice

Reacțiile sistemice sunt manifestări generalizate care includ febră, mialgii, cefalee, artralgii, stare de rău, etc. Ele apar mai frecvent după administrarea vaccinurilor vii atenuate, fiind determinate de replicarea virală, fapt pentru care sunt similare unei forme ușoare a bolii naturale.
În trecut, după administrarea vaccinului DTP apăreau relativ frecvent reacții adverse sistemice din cauza componentei pertussis celulare.

9.3. Reacțiile alergice

Reacțiile alergice sunt cel mai rar întâlnite (< 1 caz / 1 milion de doze), dar sunt cele mai severe, putând pune în pericol viața. Ele pot fi cauzate de antigenul vaccinal sau de o altă componentă a vaccinului (antibiotic, conservant, stabilizatori, substanțe din mediul de cultură celulară, etc) [5].
Șocul anafilactic este una dintre cele mai grave reacții adverse postvaccinale, motiv pentru care necesită un diagnostic și un tratament imediat. În fiecare cabinet în care se efectuează vaccinări, personalul medical trebuie să cunoască protocolul de management al șocului anafilactic, iar cabinetul trebuie să dețină o trusa medicală de urgență. Se recomandă supravegherea persoanei vaccinate timp de 15 minute după administrare.

10. ÎNREGISTRAREA ȘI RAPORTAREA VACCINĂRILOR ȘI A REACȚIILOR ADVERSE

Efectuarea vaccinării se înregistrează în următoarele documente medicale:

- Documentele din cabinetul medicului de familie,
- Documentele maternității (pentru vaccinurile efectuate imediat după naștere)
- Documentele oricărei alte unități medicale/medic care efectuează vaccinări
- În registrul electronic național de vaccinări (RENV) [10]
- Carnetul de vaccinări [11] care se înmânează mamei la externarea din maternitate.

Eventualele reacții adverse postvaccinale vor fi consemnate în carnetul de vaccinări.

11. CALENDARUL DE VACCINĂRI

Vaccinarea de rutină se realizează conform calendarului de vaccinări.
Fiecare ţară îşi alcătuieşte un calendar al vaccinărilor care este un program oficial recomandat pentru administrarea vaccinurilor tuturor persoanelor eligibile, în funcţie de vârstă.
Calendarul de vaccinări se stabileşte în funcţie de:

- Situaţia epidemiologică a bolilor prevenibile prin vaccinare;
- Factorii care influenţează răspunsul imun postvaccinal;
- Disponibilitatea şi eficacitatea vaccinului.

Calendarul de vaccinări se revizuieşte periodic în funcţie de:

- Evoluţia epidemiologică a bolii;
- Experienţa acumulată în domeniu;
- Apariţia / avizarea unor noi vaccinuri;
- Disponibilitatea sau indisponibilitatea unor vaccinuri;
- Bugetul alocat.

În România, calendarul de vaccinare pentru 2020 (tabelul 2) cuprinde 9 vaccinuri administrate până la vârsta de 1 an: vaccinul hepatitic B şi BCG la naştere, vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular-polio inactivat-*Haemophilus influenzae* tip b-hepatită B (DTPa-VPI-Hib-HepB) la 2, 4 şi 11 luni, concomitent cu vaccinul pneumococic conjugat, iar la vârsta de 1 an se administrează prima doză de vaccin rujeolă-oreion-rubeolă (ROR), care se repetă la vârsta de 5 ani. La 6 ani se administrează vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular-polio inactivat (DTPa-VPI), iar la 14 ani vaccinul diftero-tetano-pertussis acelular tip adult (dTpa). Pentru adulţi se recomandă administrarea la fiecare 10 ani a vaccinului diftero-tetanic (dT) sau dTpa .
Vaccinarea gratuită anti-HPV s-a introdus în luna ianuarie a anului 2020 pentru fetele din grupa de vârstă 9 - 14 ani, ai căror părinţi sau reprezentanţi legali au solicitat în anii 2017 şi 2018 vaccinarea la medicii de familie. Totodată, se pot vaccina şi fetele şi femeile cu vârsta peste 15 ani, care doresc să se vaccineze şi care nu au beneficiat anterior de vaccin HPV.
Ideal, vaccinul trebuie administrat înaintea începerii vieţii sexuale şi înaintea infectării cu HPV. Decizia cu privire la necesitatea efectuării vaccinului şi modul în care se efectuează acesta aparţine medicului.
Există trei tipuri de vaccinuri care pot preveni apariţia leziunilor anogenitale precanceroase şi a verucilor genitale:

- **Vaccin HPV bivalent** - protejează împotriva tulpinilor 16 şi 18,
- **Vaccin HPV tetravalent** - protejează împotriva tulpinilor 6,11,16 şi 18
- **Vaccin HPV nonavalent** - asigură protecţie împotriva tipurilor 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

Intervale minime între doze sunt:

- Sub vârsta de 14 ani: 2 doze la interval de 6 luni (0 - 6).
- După vârsta de 14 ani: 3 doze (0 -2 - 6):
  - Între prima şi a doua doză: minimum o lună,
  - Între prima şi a treia doză: cel puţin şase luni.

Infecţia cu HPV este cea mai frecventă şi mai răspândită infecţie virală a tractului genital. Aproape fiecare persoană activă sexual se infectează cel puţin o dată pe parcursul vieţii. Dintre toate tipurile de HPV, 15 pot determina apariţia cancerului de col uterin.
La nivel mondial, tipurile de HPV 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 58 sunt responsabile de aproape 90% din cazurile de cancer de col uterin diagnosticate [14].
Infecţia cu tulpinile HPV cu risc înalt poate fi prevenită prin vaccinare anti-HPV. Testarea periodică Babeş - Papanicolaou permite depistarea leziunilor precanceroase şi a cancerului de col uterin în stadii incipiente. Se recomandă testarea periodică, o dată la trei sau cinci ani, la femeile cu vârsta cuprinsă între 25 şi 64 ani [15].
Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) subliniază importanţa cancerului de col uterin şi consideră că bolile provocate de infecţia cu HPV trebuie tratate ca probleme de sănătate la nivel mondial, punând accent pe faptul că vaccinurile anti-HPV trebuie incluse în programele naţionale de imunizare câtă vreme sunt îndeplinite anumite condiţii:

- Prevenția cancerului de col uterin și a celorlalte boli provocate de HPV este considerată o prioritate a sistemului de sănătate național;
- Introducerea vaccinării este fezabilă;
- Finanțarea pe termen lung a acestui proces poate fi asigurată;
- Este luat în calcul raportul cost-eficiență al strategiilor de vaccinare implementate la nivel național sau regional [16].

Dat fiind că vaccinurile anti-HPV nu protejează împotriva tuturor tulpinilor cu risc oncogen crescut, screening-ul împotriva cancerului de col uterin este recomandat, în continuare, și femeilor vaccinate [17].

Tabelul 2. Calendarul vaccinărilor în România, 2020 [12]

Vârsta recomandată	Tipul de vaccinare	Comentarii
Primele 24 de ore **2-7 zile**	Hep B BCG	În maternitate
2 luni	DTPa-VPI-Hib- HepB Vaccin pneumococic conjugat*	Medicul de familie
4 luni	DTPa-VPI-Hib- HepB Vaccin pneumococic conjugat	Medicul de familie
11 luni	DTPa-VPI-Hib- HepB Vaccin pneumococic conjugat	Medicul de familie
12 luni	ROR	Medicul de familie
5 ani	ROR	Medicul de familie
6 ani	DTPa-VPI	Medicul de familie
14 ani	dT sau dTpa**	Medicul de familie
Legendă: *Din luna octombrie 2017 s-a introdus pentru prima dată în PNV vaccinul pneumococic conjugat. **Din luna aprilie 2018 se utilizează la vârsta de 14 ani vaccinul dTpa.		

În situația în care vaccinul Hep B lipsește din maternitate, pentru copiii născuți din mame AgHbs pozitive se aplică temporar următoarea schemă (tabelul 3) [13].

Tabelul 3. Schema de vaccinare anti-hepatită B pentru copiii născuți din mame AgHBs pozitive, atunci când în maternitate nu este disponibil vaccinul anti-hepatita B

Vârsta recomandată	Tipul de vaccinare	Comentarii
6 săptămâni	DTPa-VPI-Hib- HepB (doza I de HepB)	În maternitate
La 30 de zile de la prima doză	DTPa-VPI-Hib- HepB (doza II de HepB)	Medicul de familie
La 30 de zile de la a II-a doză	DTPa-VPI-Hib- HepB (doza III de HepB)	Medicul de familie
11 luni	DTPa-VPI-Hib- HepB (vaccinare conform Calendarului Național de Vaccinare)	Medicul de familie

Bibliografia pentru subcapitolele 1-11

[1] WHO. Ebola vaccine provides protection and hope for high-risk communities in the Democratic Republic of the Congo. (http://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/ebola-vaccine-provides-protection-and-hope-for-high-risk-communities-in-the-democratic-republic-of-the-congo).

[2] Weekly Epidemiological Record, 20 July 2018, vol. 93, 29/30 (pp. 388–396) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273010/WER9329-30.pdf?ua=1

[3] Rafila A, Pițigoi D. Parteneri în creșterea acoperirii vaccinale. Viața medicală 2018, 25 (1482)

[4] Pițigoi D, C. Ciufecu: Ghid de vaccinări pentru medicii de familie, ed. a II-a, Editura Național, București, 2007

[5] CDC. General recommendations on immunization. 2015, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink book 13th Edition (2015), 19-20, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html. Accessed on [15 January 2018].

[6] Plotkin SA, Orestein WA. Offit PA:Vaccines, 7th edition, Ed. Saunders, 2017

[7] CNSCBT. Metodologia de supraveghere a rujeolei/ rubeolei. http://www.cnscbt.ro/index.php /metodologii/rujeola-și-rubeola/486-metodologia-de-supraveghere-a-rujeolei-și-rubeolei-2016/file.

[8] Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Accessed on [15 January 2018].

[9] CNSCBT. Metodologia de supraveghere a reactiilor adverse post-vaccinale indezirabile – RAPI, 2017. www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/rapi/662-metodologie-rapi/file

[10] MS: Ordinul 1237/2011 privind aprobarea Registrului electronic de vaccinări

[11] MS: Ordinul 1147/2011 privind aprobarea modelului Carnetului de vaccinări

[12] Proiectul de Lege privind vaccinarea persoanelor în România (PL-x 399/2017) - **lege ordinară** - *Adoptat de Senat - 23.10.2017 Raport - Comisia pentru sănătate (Adoptare)- distribuit - 4.03.2020*

[13] *CNSCBT. http://cnscbt.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare*

[14] Castellsagué X, et al, "HPV vaccination against cervical cancer in women above 25 years of age: key considerations and current perspectives", Gynecol Oncol (2009)

[15] Arbyn, M. et al. "European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Second Edition-Summary Document." Annals of Oncology 21.3 (2010).

[16] Comprehensive Cervical Cancer Control: A Guide to Essential Practice. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.

[17] Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Chapter 11, Human Papillomavirus Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html

12. VACCINAREA PERSOANELOR AFLATE ÎN SITUAȚII SPECIALE

12.1. VACCINAREA ÎN SARCINĂ ȘI ALĂPTARE

Vaccinarea în timpul sarcinii are dublu scop, pe de o parte să prevină îmbolnăvirea femeii însărcinate și pe de altă parte să asigure protecția nou-născutului în primele luni de viață.
Imunitatea dobândită postvaccinal de mamă se transmite transplacentar la făt, asigurând astfel și protecția nou-născutului. În acest fel, nou-născutul va primi transplacentar de la mamă anticorpii specifici postvaccinali și va avea un titru de anticorpi asemănător cu al mamei. Titrul de anticorpi protectori va persista la nou-născut 5-6 săptămâni, protejându-l și în același timp asigurându-i un răspuns imun mai bun și mai rapid la dozele din vaccinul respectiv, pe care le va primi el în primele luni de viață.
În timp, studiile efectuate au demonstrat că administrarea în timpul sarcinii a vaccinurilor inactivate sau chiar și a celor vii atenuate nu a produs malformații congenitale la făt. Cu toate acestea, se recomandă ca administrarea vaccinurilor la femeia gravidă să fie efectuată numai la recomandarea medicului și doar atunci când:

- Riscul de expunere al gravidei la o infecție prevenibilă prin vaccinare este mare;
- Infecția prevenibilă prin vaccinare are un risc mare de complicații și evoluție severă la mamă și/sau la făt (ex. gripa);
- Riscul de reacții adverse postvaccinale la vacccinul respectiv este redus.

Din păcate, atât populația cât și unii medici evită sau chiar se opun vaccinării gravidelor, plecând de la falsa idee că vaccinurile ar avea efecte nocive asupra fătului. Din această cauză, actualmente în țara noastră rata de vaccinare antigripală a gravidelor este extrem de redusă, motiv pentru care anual se înregistrează numeroase decese la gravide din cauza unor forme severe de gripă. În România, devine extrem de important ca medicii din toate specialitățile să își actualizeze continuu informațiile asupra vaccinărilor, astfel încât să fie la curent cu indicațiile vaccinărilor în sarcină, conform ultimelor ghiduri internaționale de vaccinare. În același timp este nevoie și de informarea corectă a gravidelor asupra riscului de a dezvolta forme severe de gripă în timpul sarcinii, precum și asupra importanței vaccinării antigripale în sarcină.

12.1.1. Vaccinarea gravidei cu vaccinuri inactivate

Vaccinarea unei gravide cu vaccinuri inactivate bacteriene, virale sau cu anatoxine nu prezintă niciun risc pentru făt sau pentru sarcină, astfel încât aceste vaccinuri pot fi administrate în timpul sarcinii [1, 2] (tabelul 4).
Excepție face vaccinul HPV, care deși este un vaccin care conține exclusiv proteine virale sintetizate prin recombinare genetică, nu este recomandat pe parcursul sarcinii. Dacă se constată după începerea vaccinării anti-HPV că femeia este gravidă, dozele care nu au fost administrate se vor amâna pentru după naștere. Dacă vaccinul HPV a fost administrat în timpul sarcinii, nu este recomandată întreruperea sarcinii [1]. Reținerile referitoare la utilizarea acestui vaccin în sarcină se datorează faptului că fiind un vaccin relativ nou, nu s-au acumulat suficiente date asupra siguranței sale în sarcină. Până în prezent nu au fost raportate niciun fel de efecte adverse ale vaccinului HPV asupra fătului.

- **Vaccinul diftero-tetano-pertussis (dTpa) în sarcină**

Femeile însărcinate ar trebui să primească o doză de rapel din vaccinul diftero-tetano-pertussis (dTpa), indiferent dacă au fost sau nu vaccinate anterior, pentru a preveni tusea convulsivă, tetanosul și difteria la nou-născut. Conform ghidurilor internaționale actuale de vaccinare la adult, nu este suficient numai un rapel anti-tetanic în sarcină, ci este ferm recomandat un rapel diftero-tetano-pertussis (dTpa). Vaccinarea mamei determină producerea de anticorpi specifici, care trec transplacentar la făt. Rapelul de dTpa este recomandat în trimestrul al treilea al fiecărei sarcini (între săptămânile 27-32 de sarcină), deoarece în acest fel perioada de protecție conferită de anticorpi va dura până după naștere, fapt ce va scade riscul de tuse convulsivă la nou-născut, în cazul în care acesta va fi expus la această infecție după naștere. În plus, se recomandă efectuarea unui rapel diftero-tetano-pertussis, tuturor membrilor familiei în care urmează să sosească un nou-născut (bunici, frați/surori, părinți, unchi / mătuși), pentru a proteja indirect nou-născutul împotriva tusei convulsive ("strategia coconului").

- **Vaccinul antigripal în sarcină**

Gravidele și lăuzele au risc mare pentru a face forme severe și complicate de gripă (cu sindrom de detresă respiratorie acută a adultului și deces), motiv pentru care OMS recomandă ferm vaccinarea de rutină cu vaccin anti-gripal tetravalent inactivat (injectabil) a tuturor femeilor care sunt sau vor rămâne însărcinate pe parcursul sezonului gripal. Vaccinarea antigripală va fi efectuată gravidelor indiferent de trimestrul de sarcină. Transferul pasiv transplacentar de anticorpi, de la mamă la făt, va oferi și nou-născutului protecție împotriva gripei [1].
Vaccinul antigripal cu virus viu atenuat, de administrare intranazală este însă contraindicat la femeia gravidă și la persoanele cu imunodeficiențe. Acest tip de vaccin anti-gripal este destinat copiilor și adolescenților (între vârstele de 2-18 ani).

12.1.2. Vaccinarea gravidei cu vaccinuri cu virusuri vii atenuate

Administrarea unui vaccin cu virusuri vii atenuate în timpul sarcinii prezintă un risc teoretic și ipotetic de transmitere la făt a virusului viu atenuat din vaccin. Din acest motiv, vaccinurile cu virusuri vii atenuate (rujeolă, rubeolă, varicelă, oreion, febră galbenă) sunt contraindicate în timpul sarcinii [1, 2] (tabelul 4).
Până în prezent nu au fost raportate malformații la nou-născuții din mame care au fost vaccinate accindental cu vaccinuri vii atenuate în timul sarcinii.
Femeile de vârstă fertilă vaccinate cu vaccin rujeolă-oreion-rubeolă (ROR) și/ sau cu vaccin varicelos trebuie sfătuite să evite sarcina în prima lună după administrarea vaccinului. Unii autori recomandă evitarea sarcinii timp de 3 luni după vaccinare.
Se pot întâlni în practica clinică următoarele situații particulare:

- Femeia nu știa că este însărcinată și a primit un vaccin cu virus viu atenuat
- Femeia rămâne însărcinată în primele 4 săptămâni după administrarea unui vaccin viu atenuat.

În aceste situații femeia trebuie informată asupra unui posibil risc teratogen pe care vaccinul l-ar putea avea asupra fătului. Aceste situații nu reprezintă însă indicații de întrerupere a cursului sarcinii, dar este nevoie ca femeia gravidă să fie consiliată. Decizia asupra continuării sau întreruperii cursului sarcinii va fi luată de către femeia însărcinată împreună cu familia sa, după ce ea a fost consiliată de către medicul de familie, medicul obstetrician și medicul infecționist [1, 2, 3].

12.1.3. Imunizarea pasivă în timpul sarcinii

În timpul sarcinii se pot administra imunoglobuline, deoarece acestea nu prezintă niciun risc pentru făt sau pentru femeia gravidă. Astfel se pot utiliza:

- **Imunoglobuline standard sau polivalente,** recomandate în cazul în care gravida a avut un contact cu un caz de rujeolă sau hepatită A.
- **Imunoglobuline specifice**:
  - Imunoglobuline specifice anti-hepatită B, recomandate atunci când femeia însărcinată este nevaccinată împotriva hepatitei B și a avut o expunere accidentală la infecția cu virusul hepatitei B;
  - Imunoglobuline specifice anti-varicelă, recomandate în cazul în care gravida a avut contact cu un caz de varicelă.

12.1.4. Alăptarea

Alăptarea nu reprezintă o contraindicație pentru niciun vaccin, cu excepția vaccinului anti-variolic, care în prezent nu se mai utilizează. În perioada de alăptare se pot administra atât vaccinurile inactivate, cât și cele vii atenuate, fără riscuri pentru mamă sau nou-născut.
Se recomandă precauție pentru vaccinul împotriva febrei galbene, care ar trebui evitat atunci când călătoria lehuzei într-o zonă endemică poate fi amânată [1-4].

Tabelul 4. Vaccinarea în timpul sarcinii și alăptării
Adaptat după Kroger AT [1] și CDC [2-5]

Vaccinul	Înaintea sarcinii	În timpul sarcinii	După naștere	Tipul vaccinului
Anti-gripal inactivat	DA	**DA**	DA	Inactivat, tetravalent
dTpa	DA, dacă au trecut peste 10 ani de la ultimul rapel	**DA**	DA, dacă au trecut peste 10 ani de la ultimul rapel	Anatoxina
Anti-hepatitic B	DA	DA, dacă are indicație	DA, dacă are indicație	Inactivat
Anti-hepatitic A	DA	DA, dacă există risc de îmbolnăvire	DA, Dacă există risc de îmbolnăvire	Inactivat
Anti-polio inactivat (VPI)	DA	DA, Doar dacă există risc de expunere	DA, dacă există risc de expunere	Inactivat

Anti-rabic	DA, dacă prezintă o plagă muşcată cu potenţial rabigen sau are o profesie cu risc de expunere la rabie	DA, pentru profilaxia rabiei în cazul plăgilor cu potenţial rabigen	DA, dacă prezintă o plagă muşcată cu potenţial rabigen sau are o profesie cu risc de expunere la rabie	Inactivat
Anti-meningococic	DA, dacă are indicaţie	DA, dacă are risc de expunere	DA, dacă are indicaţie	Inactivat
Anti-pneumococic	DA, dacă are indicaţie	DA, dacă are risc de expunere	Da, dacă are indicaţie	Inactivat
Anti-Rujeolă Oreion Rubeolă (ROR)	DA, dar cu evitarea sarcinii minim o lună după vaccinare	**NU**	DA, dacă este receptivă (absenţa IgG anti rujeolă-oreion -rubeolă)	Viu atenuat
Anti-varicelă	DA, dar cu evitarea sarcinii timp de minim o lună	**NU**	DA, dacă este receptivă (absenţa IgG anti-varicelă)	Viu atenuat
Anti – Human Papilloma Virus (HPV)	DA, (între 9-26 ani)	**NU**, este încă în studiu	DA (între 9-26 ani)	Inactivat
Anti-febra galbenă	DA, dacă femeia călătoreşte într-o zonă endemică, dar cu evitarea sarcinii timp de minim o lună	**NU**, doar dacă trebuie să călătorească în zone cu risc mare de îmbolnăvire şi călătoria nu poate fi evitată / amânată	DA, dacă lehuza nu poate evita sau amâna o calătorie într-o zonă endemică	Viu atenuat

12.2. VACCINAREA LA PACIENŢII IMUNODEPRIMAŢI

Pacienţii imunodeprimaţi au un risc semnificativ mai mare atât pentru a dobândi o boală infecţioasă prevenibilă prin vaccinare, cât şi pentru a dezvolta o formă severă de boală, din cauza statusului imunitar deficitar, precum şi din cauza contactului frecvent cu mediul spitalicesc.

Pacienţii imunodeprimaţi nevaccinaţi sau incomplet vaccinaţi au un risc potenţial mai mare decât persoanele imunocompetente de a dezvolta forme severe ale infecţiilor prevenibile prin vaccinare, având o rată mai mare de complicaţii şi deces. De aceea, la pacienţii imunodeprimaţi trebuie asigurată o protecţie adecvată prin vaccinare împotriva infecţiilor prevenibile prin vaccinare.

Capacitatea de răspuns imun post-vaccinal la persoanele cu imunodeficienţe este diferită în funcţie de o serie de factori, cum ar fi: tipul imunodeficienţei, severitatea deficitului imun, gradul de agresivitate al terapiei imunosupresoare pe care o primeşte pacientul, statusul nutriţional al pacientului. Din această cauză, fiecare persoană imunodeprimată este în felul ei unică şi prezintă particularităţi privind imunizarea prin vaccinare, motiv pentru care schemele de vaccinare vor trebui personalizate pentru fiecare pacient în parte, plecând de la recomandările din ghidurile internaţionale de vaccinare pentru această categorie de pacienţi.

Siguranţa şi eficacitatea vaccinurilor la persoanele imunocompromise sunt condiţionate de tipul imunodeficienţei şi de gradul de imunosupresie.

Există 2 categorii de imunosupresie:

- *Imunosupresie înaltă*, unde se încadrează:
  - Pacienţii cu imunodeficienţe primare
  - Pacienţii cu neoplazii aflaţi sub chimioterapie
  - Pacienţii aflaţi în primele 2 luni post-transplant
  - Pacienţii cu infecţie HIV care au un număr al LTCD4 < 200 / mmc
  - Pacienţii aflaţi sub corticoterapia cu o doză zilnică > 20 mg/zi, timp de > 14 zile
  - Pacienţii aflaţi sub terapie biologică
- *Imunosupresie joasă*, unde se încadrează:
  - Pacienţii cu infecţie HIV cu un număr al LTCD4 > 200 / mmc

- Pacienții aflați sub corticoterapia cu o doză zilnică < 20 mg/zi
- Pacienții aflați sub tratament cu:
  - Methotrexat cu o doză < 0,4 mg/kg/saptămână
  - Azathioprina < 3 mg/kg/zi
  - 6 mercaptopurina < 1,5 mg/kg/zi

Toate ***vaccinurile inactivate*** pot fi administrate fără restricții persoanelor imunodeprimate, deoarece antigenele din vaccin nu sunt viabile, nu se pot replica și nu pot induce infecția. La pacienții cu imunosupresii severe (chimioterapii agresive, rituximab) răspunsul imun postvaccinal după vaccinurile inactivate ar putea fi diminuat, dar cu toate acestea vaccinul va putea proteja pacientul imunodeprimat de formele severe și complicate ale infecției prevenibile prin vaccinare.
Utilizarea ***vaccinurilor vii atenuate*** la pacienții imunodeprimați poate fi în mod teoretic și ipotetic urmată de apariția unei infecții cu bacteria sau virusul atenuat din vaccin, motiv pentru care aceste vaccinuri sunt contraindicate la pacienții imunodeprimați.
Medicii specialiști din diverse specialități medicale (oncologie, hematologie, reumatologie etc) care au în îngrijire pacienți imunocompromiși sunt responsabili de vaccinarea adecvată a acestora și a contacților lor, fiind însă indispensabilă colaborarea interdisciplinară permanentă a medicilor din alte specialități cu medicii specialiști în Boli Infecțioase și epidemiologie. Din păcate, în specialitățile medicale care îngrijesc pacienți imunosupresați există încă în România unii medici care îi consiliază pe pacienții imunodeprimați să refuze orice tip de vaccinare, de teama reacțiilor adverse. Este absolut necesară actualizarea continuă a cunoștințelor despre vaccinare și cunoașterea ghidurilor internaționale de vaccinare pentru medicii din toate specialitățile care îngrijesc pacienți imunodeprimați.

12.2.1. Vaccinuri recomandate la pacienții imunodeprimați:

- **Vaccinarea antigripală** anuală cu vaccin tetravalent inactivat este ferm recomandată tuturor pacienților imunodeprimați cu vârsta de peste 6 luni.
- **Vaccinarea antipneumococică** este ferm recomandată tuturor pacienților imunodeprimați, putând fi utilizate:
  - Vaccinul pneumococic conjugat (VPC13) sau / și
  - Vaccinul pneumococic polizaharidic (VPPZ23);
- **Vaccinul diftero-tetano-pertussis** (dTpa), apoi diftero-tetanic (dT), fiind necesar un rapel la fiecare 10 ani;
- **Vaccinarea anti-meningococică:** atât vaccinul polizaharidic conjugat împotriva meningococilor de grup ACWY (Men-ACWY - *Nimenrix)*, cât și vaccinul împotriva meningococului de grup B *(*Men-B - *Trumenba, Bexsero).*
- **Alte vaccinuri, atunci când există risc de expunere:** anti-hepatită A, anti-rabic, anti-hepatită B etc.

Vaccinarea antipneumococică la imunodeprimați
Există 2 tipuri de vaccin antipneumococic:

- *Vaccinul polizaharidic (VPPZ 23 – Pneumovax 23*) conține antigene polizaharidice din peretele a 23 tipuri diferite de pneumococ. Acest tip de vaccin stimulează direct limfocitele B pentru a produce anticorpi specifici, fără a stimula și limfocitele T și fără a se genera memorie imunologică, motiv pentru care răspunsul imun postvaccinal este mai puțin persistent în timp, fiind necesare rapeluri vaccinale la fiecare 5 ani. VPPZ 23 este aprobat pentru a fi folosit începând cu vârsta de 2 ani a copilului, putând fi utilizat la copilul mare, adolescent, adult și vârstnic, fără a exista o limită superioară de vârstă.
- *Vaccinul conjugat (VPC13 – Prevenar 13*) conține antigene polizaharidice din peretele a 13 tipuri diferite de pneumococ, legate covalent de o proteină transportoare. Acest tip de vaccin stimulează limfocitele T, care odată sensibilizate vor stimula limfocitele B să producă anticorpi, dar în același timp se va genera și memorie imunologică, fapt care asigură un răspuns imun mai puternic și mai persistent în timp, motiv pentru care nu vor fi necesare rapeluri vaccinale. *VPC13* este recomandat de rutină tuturor copiilor, începând cu vârsta de 2 luni. El este în egală măsură recomandat și copiilor, adolescenților și adulților cu factori de risc pentru infecții pneumococice severe, precum și tuturor vârstnicilor după vârsta de 65 ani, fără a exista o limită superioară de vârstă.

Conform CDC și OMS, grupele populaționale aflate la risc pentru infecții pneumococice severe sunt:

- *Vârstele extreme*: copiii sub vârsta de 2 ani și vârstnicii după vârsta de 65 de ani sunt la risc pentru a dezvolta forme severe de infecții pneumococice din cauza imunodepresiei fiziologice asociate vârstelor extreme.
- *Pacienții cu diverse comorbidități indiferent de vârstă*:
  - Afecțiuni care induc imunosupresie:
    - Imunodeficiențe congenitale (deficitul de limfocite B și T, deficitul de complement, deficitul de imunoglobuline, tulburările funcției fagocitare etc) sau dobândite (infecția HIV etc).
    - Cancere, limfoame maligne, leucemii.
    - Transplante de organe solide sau de celule stem hematopoetice
    - Terapii imunosupresoare: corticoterapii, terapii biologice, chimioterapii
    - Asplenia anatomică (asplenia, splenectomia chirurgicală) sau funcțională (splenomegalia gigantă din siclemie sau alte hemoglobinopatii)
    - Diabetul zaharat
      - Afecțiuni cronice cardiace, pulmonare, renale, hepatice.
      - Implantul cohlear
      - Extravazarea de LCR prin breșe osoase postraumatice sau postchirurgicale (rinorahia), care favorizează apariția de meningite pneumococice recidivante.
- *Persoanele instituționalizate* (copiii din căminele de copii, bătrânii din azilele de bătrâni).

Atunci când se consideră că pacientul are risc înalt pentru o formă severă de infecție pneumococică invazivă, pentru a obține o eficiență sporită se recomandă efectuarea ambelor vaccinuri anti-pneumococice.
Se va administra mai întâi VPC13, iar după 8 săptămâni se va administra și VPPZ 23.

12.2.2. Vaccinuri contraindicate la pacienții imunodeprimați

La pacienții imunodeprimați sunt contraindicate vaccinurile vii atenuate: vaccin polio oral (VPO), ROR, vaccinul varicelos, vaccinul antizosterian, vaccinul gripal viu atenuat (de administrare intranazală), vaccinul rotaviral, vaccinul anti-febră galbenă.
Pentru protejarea indirectă a pacientului imunodeprimat de o serie de infecții, se recomandă vaccinarea tuturor persoanelor din familia acestuia împotriva gripei, rujeolei, rubeolei, oreionului, varicelei, iar copiii din familie vor fi vaccinați conform calendarului de vaccinare. Vaccinarea membrilor familiei va preveni îmbolnăvirea acestora și implicit va preveni transmiterea acestor infecții de la membrii imunocompetenți ai familiei la pacientul imunodeprimat. [1].
Persoanele cu imunodeficiență severă vor evita să schimbe scutecele unui copil vaccinat cu vaccin rotaviral, timp de 4 săptămâni după vaccinare, deoarece acesta va elimina prin scaun virus vaccinal viu. De asemenea, pacientul imunodeprimat nu va veni în contact cu rudele sale care au fost recent vaccinate antivaricelic, mai ales atunci când acestea au dezvoltat o erupție variceloasă postvaccinală.

12.2.3. Vaccinarea unui pacient aflat sub terapie imunosupresoare

Vaccinarea unui astfel de pacient trebuie raportată la momentul anticipat al inițierii terapiei imunosupresoare, momentul optim pentru vaccinare fiind anterior inițierii terapiei imunosupresoare, atunci când este posibil.
Vaccinarea în timpul terapiei imunosupresoare este grevată de următoarele riscuri:

- Pentru vaccinurile inactivate există riscul unui răspuns imun postvaccinal suboptimal
- Pentru vaccinurile vii atenuate există riscul ipotetic al reactivării tulpinii vaccinale atenuate, fapt care poate conduce la o boală postvaccinală

Atunci când ne aflăm anterior inițierii terapiei imunosupresoare:

- Vaccinurile vii atenuate trebuie administrate cu cel puțin 4 săptămâni anterior inițierii terapiei imunosupresoare pentru a exista timpul necesar efectuării clearance-ului tulpinii microbiene atenuate din vaccin.
- Vaccinurile inactivate trebuie efectuate cu cel puțin 2 săptămâni anterior inițierii terapiei imunosupresoare pentru a obține un răspuns imun postvaccinal cât mai bun.

Atunci când deja ne aflăm în timpul unei terapii imunosupresoare:

- Vaccinurile vii atenuate sunt contraindicate în timpul sau în proximitatea terapiei imunosupresoare, cu excepția situației când riscul de a dezvolta o formă severă de infecție de către pacientul imunodeprimat depășește riscul de reactivare a tulpinii vaccinale atenuate.

- Vaccinurile inactivate pot fi administrate în timpul terapiei imunosupresoare. Dacă terapia imunosupresoare induce un grad înalt de imunosupresie (*Rituximab*) există riscul unui răspuns imun postvaccinal suboptimal, care ar putea să nu prevină apariția infecției, dar va proteja pacientul de formele severe și complicate ale acestei infecții, ceea ce reprezintă un beneficiu important. Titrul de anticorpi postvaccinali se va epuiza repede și vor fi necesare rapeluri suplimentare.

Atunci când pacientul a încheiat deja terapia imunosupresoare:

- Vaccinurile pot fi efectuate după cel puțin 3 luni de la oprirea terapiei biologice și după cel puțin 4 săptămâni de la oprirea corticoterapiei.

De menționat că o corticoterapie cu o doză de sub 2 mg/kg/zi la copil și de sub 20 mg/zi la adult, pentru o perioadă mai mică de 14 zile, nu reprezintă o contraindicație pentru vaccinare.

12.3. VACCINAREA PACIENTULUI CU INFECȚIA HIV

Recomandările de vaccinare pentru persoanele cu infecție HIV se fac în funcție de numărul de limfocite T CD4 (tabelul 5).

Tabelul 5. Indicațiile vaccinărilor la pacienții cu infecție HIV

Numar LT CD4	Vaccinuri recomandate	Vaccinuri contraindicate
< 200/mm³	Vaccin anti-gripal tetravalent inactivat, anual, în sezonul rece; Vaccin anti-pneumococic VPC13 - pentru copii, conform calendarului de vaccinare. Vaccin anti-pneumococic: 1 doză de VPC13, urmată după 8 săptămâni de o doză de VPPZ23 și apoi la fiecare 5 ani o doză rapel de VPPZ23 – pentru adolescenți și adulți; Vaccin diftero-tetano-pertussis-polio inactivat-Hib-hepatită B – pentru copii, conform calendarului de vaccinare; Vaccin diftero-tetano-pertussis (dTpa), apoi diftero-tetanic (dT) – câte un rapel la fiecare 10 ani – pentru adulți; Vaccin anti-hepatită B – pentru copii, conform calendarului de vaccinare. Vaccin anti-hepatită B - pentru adult (doza 40μg), 3 doze: 0,2,6 luni. Vaccin anti-HPV9: pentru femei și bărbați, 3 doze: 0,2,6 luni	- ROR; - Anti-varicelos; - RORV; - vaccin anti- gripal viu atenuat (intranazal)
> 200 /mmc	Vaccin diftero-tetano-pertussis-polio inactivat-Hib-hepatită B – pentru copii, conform calendarului de vaccinare; Vaccin anti-gripal tetravalent inactivat, anual, în sezonul rece; Vaccin anti-pneumococic VPC13 - pentru copii, conform calendarului de vaccinare. Vaccin anti-pneumococic: 1 doză de VPC13, urmată după 8 săptămâni de o doză de VPPZ23 și apoi la fiecare 5 ani o doză rapel de VPPZ23 - pentru adolescenți și adulți; Vaccin diftero-tetano-pertussis-polio inactivat-Hib-hepatită B – pentru copii, conform calendarului de vaccinare; Vaccin diftero-tetano-pertussis (dTpa), apoi diftero-tetanic (dT) – câte un rapel la fiecare 10 ani – pentru adulți; Vaccin anti-hepatită B – pentru copii, conform calendarului de vaccinare; Vaccin anti-hepatită B - pentru adult (doza 40μg), 3 doze: 0,2,6 luni. Vaccin anti-HPV9: pentru femei și bărbați, 3 doze: 0,2,6 luni [5]; Vaccin rujeolă-rubeolă-oreion (ROR); Vaccin anti-varicelos – se administrează începând de la vârsta de 12 luni, două doze de vaccin, la interval de 3 luni.	

Vaccinul combinat rujeolă-rubeolă-oreion-varicelă (RORV) este contraindicat tuturor persoanelor infectate HIV. Pacienții cu infecție HIV simptomatici sau cu numărul de LT CD4 sub 200/mm3 sau sub 15 % din totalul numărului de limfocite pentru copiii cu vârsta mai mică de 6 ani au contraindicație pentru vaccinarea împotriva febrei galbene.

La pacienții cu infecție HIV asimptomatici, cu numărul de LT CD4 între 200 – 499/mm3 sau între 15– 24 % din totalul numărului de limfocite pentru copiii cu vârsta mai mică de 6 ani, vaccinarea împotriva febrei galbene este recomandată cu precauție, numai atunci când există risc mare de expunere.

Persoanele HIV-pozitive care primesc în mod regulat imunoglobuline (IGIV) pot să nu răspundă la vaccinurile ROR și anti-varicelă din cauza prezenței anticorpilor obținuți în mod pasiv odată cu IGIV. Totuși, datorită beneficiului potențial, administrarea vaccinului anti-varicelos și a vaccinului ROR trebuie luată în considerare, cu 14 zile înaintea următoarei administrări de IGIV [1].
Copilul HIV pozitiv nu se vaccinează BCG, iar cel născut din mamă HIV pozitivă va fi testat pentru viremie HIV după 2 luni de la naștere și va putea fi vaccinat BCG doar în cazul unui rezultat negativ [6].

12.4. VACCINAREA PACIENȚILOR TRANSPLANTAȚI CU CELULE STEM HEMATOPOIETICE (TCSH)

Imunosupresia apare după transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) ca urmare a terapiei imunosupresoare administrate înainte de transplant pentru a preveni apariția bolii grefă-contra-gazdă. În unele cazuri imunosupresia se poate datora și bolii care a impus transplantul.
Persoanele cu TCSH, indiferent de vârstă, prezintă un risc crescut pentru a dezvolta forme severe de infecții prevenibile prin vaccinare, cum ar fi infecțiile determinate de bacterii încapsulate (pneumococ, meningococ, Hib). Din această cauză, acești pacienți trebuie vaccinați sau revaccinați după transplant, indiferent de sursa celulelor transplantate și de statutul vaccinal anterior.

12.4.1. Vaccinuri recomandate la pacientii cu TCSH [1]:

- **Vaccin anti-pneumococic:**
  - VPC13 la 6, 7, 8 luni de la transplant;
  - VPPZ23 la 14 și 24 luni de la transplant;
  - La pacienții cu boală grefă – contra – gazdă, tratați cu imunosupresoare se recomandă VPC13 în loc de VPPZ23.
- **Vaccin anti-gripal tetravalent inactivat** se administrează la cel puțin 6 luni de la transplant, dar în situații de epidemie se poate administra la 4 luni de la transplant, cu o a doua doză după 4 săptămâni;
- **Vaccinul DTPa-IPV/Hib** – se administrează la 12, 14, 24 luni de la transplant, dar dacă titrul de anticorpi antitetanici este scăzut la 3 ani post-transplant, se recomandă un rapel. Primitorii de celule stem hematopoietice ar trebui să fie revaccinați cu trei doze de Hib, după 6-12 luni de la transplant, indiferent de istoricul vaccinal sau de vârstă;
- **Vaccin anti-meningococic polizaharidic conjugat** (Men-A,C,W,Y): la adulții cu vârste între 18-24 de ani se recomandă o singură doză (fără rapel), dar la cei cu factori de risc asociați se recomandă o a doua doză după 8 săptămâni și apoi rapel la fiecare 5 ani; Pentru o acoperire cât mai largă se recomandă administrarea în paralel și a vaccinului împotriva meningococului de grup B (Men-B - *Trumenba sau Bexsero).*
- **Vaccin hepatitic B**: la 12, 14, 24 luni de la transplant;
- **ROR**: la 24 și 27 de luni de la transplant, dacă nu prezintă boala grefă-contra-gazdă și sunt imunocompetenți;
- **Vaccin varicelos:** la 24 și 27 luni de la transplant, dacă nu prezintă boala grefă-contra-gazdă și sunt imunocompetenți.

12.5. VACCINAREA PACIENȚILOR SPLENECTOMIZAȚI

Persoanele cu asplenie anatomică (congenitală sau chirurgicală) sau cu asplenie funcțională (la persoanele cu boli hematologice care induc splenomegalie gigantă) au risc crescut de a dezvolta forme severe de infecții sistemice cu bacterii încapsulate, în special *Streptococcus pneumonie*, *Neisseria meningitis*, *Haemophilus influenzae* tip B.
Atunci când este vorba despre o splenectomie planificată, vaccinarea este recomandată cu 14 zile înainte de splenectomie. Atunci când splenectomia este efectuată în condiții de urgență, vaccinarea se poate efectua după intervenție, imediat ce starea pacientului o permite. Schema de vaccinare recomandată la splenectomizați constă în:

- **Vaccin anti-pneumococic**:
  - La copilul cu vârsta peste 2 ani, la adolescentul, adultul și vârstnicul cu splenectomie se recomandă efectuarea ambelor vaccinuri antipneumococice: mai întâi se administrează VPC13, după care la 8 săptămâni se administrează VPPZ23, și apoi rapel cu VPPZ23 la fiecare 5 ani.
- **Vaccin anti-Hib:**
  - Copiii cu vârste cuprinse între 12-59 luni care sunt nevaccinați sau care au primit o doză de vaccin înaintea vârstei de 12 luni, ar trebui să primească două doze de vaccin anti-Hib;
  - Copiii cu vârste cuprinse între 12-59 luni care au primit 2 sau mai multe doze de vaccin înaintea vârstei de 12 luni, ar trebui să primească o doză de vaccin anti-Hib.
  - Pacienții cu vârsta mai mare de 59 luni nevaccinați ar trebui să primească o doză de vaccin anti- Hib.
- **Vaccin anti-meningococcic:**
  - Vaccin anti-meningococic polizaharidic conjugat - MenACWY (*Nimenrix*):
    - Rapel la 3 ani când prima doză a fost administrată între vârstele 2-6 ani
    - Rapel la fiecare 5 ani, când prima doză a fost administrată după vârsta de 7 ani
  - Vaccinul anti-meningococic de grup B - MenB (*Trumneba și Bexsero*) se administrează în 2 sau 3 doze, în funcție de produsul vaccinal. Odată ce s-a decis produsul (*Trumneba* sau *Bexsero*), acesta va fi folosit pentru toate dozele. Conform datelor disponibile, MenB poate fi administrat concomitent cu Men-ACWY, dar în locuri anatomice diferite [1].

Dacă un pacient cu asplenie urmează schema de vaccinare cu vaccin pneumococic VPC 13 și se decide și administrarea MenACWY, administrarea MenACWY va începe la 4 săptămâni după finalizarea administrării dozelor VPC 13 [1].

- **Vaccin anti-gripal tetravalent inactivat** – anual, în sezonul rece.

12.6. VACCINAREA PACIENȚILOR CU IMPLANT COHLEAR

La pacienții cu implante cohleare există un risc crescut de **meningită pneumococică** și se recomandă vaccinarea anti-pneumococică cu 14 zile înainte de intervenție, astfel:

- Între vârstele de 2-5 ani: 2 doze VPC13 (dacă nu au fost vaccinați anterior);
- Între vârstele de 6-18 ani: o doză VPC13, urmată de o doză de VPPZ 23 după cel puțin 8 săptămâni;
- După vârsta de 19 ani: o doză VPC13, urmată de o doză de VPPZ 23 după cel puțin 8 săptămâni;

Se poate recomanda și **Vaccin anti-Hib** - o singură doză (dacă nu au fost vaccinați anterior).
Deși **vaccinul meningococic** este recomandat în unele ghiduri, beneficiile lui la acești pacienți sunt discutabile.

12.7. VACCINAREA PACIENȚILOR CU DIABET ZAHARAT

Riscul de complicații, spitalizare și deces prin gripă și pneumonie este de 3 ori mai mare la persoanele cu diabet, de aceea se recomandă următoarele vaccinuri:

- **Vaccin anti-gripal tetravalent inactivat,** anual, în sezonul rece.
- **Vaccin pneumococic polizaharidic (VPP23) sau conjugat (VPC13).**
- Protecția antitetanică scade în timp, prin urmare se recomandă **vaccin diftero-tetano-pertussis (dTpa)** și rapel la fiecare 10 ani cu vaccin diftero-tetanic **(dT).**
- Vaccinarea împotriva **hepatitei B** este recomandată, deoarece studiile au arătat că persoanele diabetice care se infectează cu VHB au rata de fatalitate mai mare (5% vs 2%) și risc mai mare de cronicizare [8].

În SUA (2011), vaccinul hepatită B este recomandat tuturor adulților cu diabet (tip 1 și 2) cu vârste între 19 și 59 de ani, nevaccinați anterior, cât mai repede după confirmarea diabetului. Poate fi administrat, la recomandarea clinicianului, în funcție de riscul de expunere și adulților cu diabet a căror vârstă este peste 60 de ani [7].

12.8. VACCINAREA PACIENȚILOR CU BOLI PULMONARE ȘI CARDIOVASCULARE CRONICE

Persoanele cu astm bronșic sau BPOC prezintă un risc crescut pentru complicații datorate unor infecții prevenibile prin vaccinare.

Sunt recomandate următoarele vaccinuri [6]:

- **Vaccin anti-gripal inactivat tetravalent**, anual, în sezonul rece;
- **Vaccin pneumococic polizaharidic** (VPP23) **sau conjugat** (VPC13);
- **Vaccin diftero-tetano-pertussis (dTpa)** - o doză, urmată de rapel la fiecare 10 ani cu vaccin **diftero-tetanic (dT)**.

12.9. VACCINAREA PACIENȚILOR CU BOLI HEPATICE CRONICE

Pacienții cu afecțiuni hepatice cronice prezintă un risc crescut de a dezvolta o hepatită acută virală severă, de aceea se recomandă **vaccinarea acestora împotriva hepatitei A și a hepatitei B.**

De asemenea, pacienții cu boli hepatice cronice au recomandare pentru:

- **Vaccinare antigripală anuală** cu vaccin antigripal inactivat tetravalent
- **Vaccinare antipneumococică** cu vaccin anti-pneumococic polizaharidic (VPPZ23) sau vaccin anti-pneumococic conjugat (VPC13)
- **Vaccinare anti-diftero-tetano-pertussis (dTpa)**: o doză, urmată de rapel la fiecare 10 ani cu vaccin diftero-tetanic (dT) [6].

12.10. VACCINAREA NOU-NĂSCUȚILOR PREMATUR

Nou-născuții prematuri (născuți înainte de 37 de săptămâni de gestație), indiferent de greutatea lor la naștere, trebuie vaccinați la aceeași vârstă cronologică, conform acelorași scheme de vaccinare și ținând cont de aceleași precauții ca și la nou-născuții la termen.

Nu este recomandată reducerea dozelor de vaccin. Greutatea la naștere și talia nu reprezintă factori care condiționează vaccinarea, cu excepția vaccinării împotriva hepatitei B [1].

Studiile au arătat că unii dintre prematurii cu greutate scăzută la naștere (< 2000 g) au prezentat o rată scăzută de seroconversie după administarea vaccinului hepatită B la naștere. S-a observat că toți prematurii, la vârstă cronologică de 30 de zile, indiferent de greutatea inițială la naștere, au un răspuns corespunzător la vaccin, asemănător copiilor cu greutate mai mare.

Nou-născuții cu greutatea la naștere < 2000 g, născuți din **mame AgHBs negative**, vor primi prima doză de vaccin hepatită B la vârsta cronologică de 30 de zile sau la externarea din spital (dacă sugarul este externat înainte de vârsta de 30 de zile), cu rapel la 2 și la 6 luni.

Nou-născuții cu greutatea la naștere < 2000 g născuți din **mame AgHBs pozitive** sau cu status necunoscut, vor fi vaccinați antihepatită B în primele 12 ore de la naștere și vor primi și imunoglobulină specifică antihepatită B. Doza inițială de vaccin nu va fi luată în calcul în schema completă de vaccinare împotriva hepatitei B, nou-născutul urmând să primească încă 3 doze de vaccin, începând cu vârsta de 30 de zile (schema 0-1-2-6 luni) [1, 9].

12.11. VACCINAREA PERSONALULUI MEDICAL

Bolile prevenibile prin vaccinare considerate prioritare pentru personalul medical sunt: gripa, hepatita B, rujeola, oreionul, rubeola, varicela, difteria, tetanosul, tusea convulsivă [9, 10].

Vaccinarea personalului medical în România

În România, este recomandată vaccinarea personalului medical împotriva *hepatitei B și gripei,* iar pentru personalul ce lucrează în secțiile de neonatologie, ginecologie, pediatrie este recomandată și *vaccinarea antirubeolică.*

12.11.1. Vaccinarea antigripală

Vaccinarea antigripală cu vaccin antigripal tetravalent inactivat se recomandă anual, în sezonul rece, întregului personal medical. În România, vaccinul antigripal este achiziționat de către Ministerul Sănătății și distribuit unităților medicale pentru vaccinarea personalului medical în perioada octombrie – decembrie a fiecărui an.

12.11.2. Vaccinarea anti-hepatită B

Vaccinul împotriva Hepatitei B este preparat prin recombinare genetică și conține AgHBs. El se administrează intramuscular, primovaccinarea constând în trei doze, administrate după schema 0-1-6 luni. După 1-2 luni de la administrarea celei de-a treia doze este recomandată măsurarea titrului de anticorpi anti-HBs (Ac anti-HBs):

- Dacă titrul de **Ac anti-HBs > 10 mUI/ml**, persoana este considerată protejată față de infecția cu VHB;
- Dacă titrul de **Ac anti-HBs < 10 mUI/ml**, este necesară revaccinarea cu trei doze și repetarea testării la 1-2 luni după a treia doză. Dacă după a doua serie:
  - Anti-HBs > 10mIU/mL: persoana este considerată imună
  - Anti-HBs < 10mIU/mL: nu se mai reia vaccinarea și se consideră persoana vaccinată ca fiind non responsivă la vaccinare [11]

Dacă primovaccinarea este efectuată înaintea vârstei de 25 de ani, protecția oferită de vaccinul anti-hepatita B este actualmente considerată de lungă durată, nemaifiind necesare rapeluri. O singură doză de vaccin are o eficacitate de 50% în prevenirea hepatitei; dacă sunt administrate două doze eficacitatea crește la 75-80%, iar după schema completă cu cele 3 doze protecția este de 95%.
În România, unitatea sanitară are obligația să organizeze și să evalueze imunizarea împotriva hepatitei B [12] a personalului, iar pentru personalul medical cu risc crescut de expunere profesională obligația testării revine angajatorului care va suporta cheltuielile aferente acesteia [11].
Testarea serologică post-vaccinare nu este necesară după administrarea de rutină a vaccinului hepatitic B în rândul adulților cu un status imunitar normal. Testarea post-vaccinare este recomandată pentru cunoașterea persistenței imunității, respectiv a răspunsului imun post-vaccinal, pentru următoarele categorii populaționale:

- Persoane din sistemul sanitar cu risc crescut de expunere profesională la produse biologice posibil contaminate;
- Pacienți dializați cronic, persoane HIV pozitive, persoane imunodeprimate (transplantați, cei care au primit chimioterapie); obligația testării revine spitalului care are în îngrijire acești pacienți.
- Parteneri sexuali ai persoanelor cu AgHBs pozitive; costul testării va fi suportat de persoana solicitantă. Testarea va fi efectuată la 2-3 luni după administrarea ultimei doze de vaccin hepatitic B din schema completă de vaccinare, folosind o metodă ce permite determinarea titrului anticorpilor anti-HBs (Ac anti-HBs) [11].

12.11.3. Vaccinarea anti-rujeolă și anti-rubeolă

Când un caz de rujeolă/rubeolă este internat într-o secție de spital sau în cazul apariției unui „cluster" într-o instituție de îngrijiri medicale, trebuie informat medicul epidemiolog și echipa SPIAAM. Medicul epidemiolog trebuie să verifice statusul vaccinal al întregului personal medico-sanitar căruia i se va recomanda completarea vaccinărilor sau vaccinarea post-expunere (în primele 72 de ore de la contactul infectant).
Recomandarea se adresează în particular personalului la risc, cu vârsta peste 25 de ani, nevaccinat ROR și fără antecedente de rujeolă/rubeolă sau cu antecedente incerte de rujeolă/rubeolă și cu rezultat serologic negativ pentru IgG anti-rujeolă/rubeolă.
Persoanele din grupa de vârstă 26-40 ani, nevaccinate, fără dovada anticorpilor antirujeolici/antirubeolici, trebuie să primească o doză de trivaccin ROR, cu precauțiile necesare în vederea evitării unei sarcini timp de minim 1 lună după vaccinare.
Echipa SPIAAM trebuie să identifice contacții în rândul pacienților spitalizați și pe cei cu risc de a face rujeolă/ rubeolă, după care trebuie să ia măsurile specifice de prevenție[13].
Prevenirea transmiterii rubeolei în unitățile medicale care acordă asistență medicală femeilor de vârstă fertilă și copiilor sub un an (din cauza riscului de sindrom rubeolic congenital) se face prin asigurarea că tot personalul care vine în contact direct cu aceste categorii de pacienți este imun față de rubeolă (posedă anticorpi IgG anti-rubeolă). Categoriile vizate sunt personalul medico-sanitar care acordă asistență medicală pacienților cu rubeolă, sindrom rubeolic congenital sau infecție rubeolică congenitală sau care își desfășoară pregătirea în aceste unități medicale. Este necesară verificarea serologică a imunității față de rubeolă la angajarea în unitățile medicale, pe posturi care implică un contact direct cu pacienții [14].
Înainte de vaccinare, personalul medico-sanitar trebuie evaluat pentru contraindicații și precauțiuni și informat despre posibilele efecte adverse care pot apărea după administrarea vaccinului. Femeile trebuie sfătuite să evite sarcina timp de minim 30 de zile după vaccinarea antirubeolică [8].
Restricțiile în serviciu pentru personalul medico-sanitar diagnosticat cu rubeolă trebuie implementate, iar personalul medico-sanitar cu rubeolă trebuie exclus din serviciu timp de 5 zile după apariția erupției, deoarece perioada de infecțiozitate a rubeolei durează, în medie, 5 zile după apariția erupției. Personalul medico-sanitar receptiv care este expus la un caz de rubeolă confirmat sau suspect trebuie exclus din serviciu începând cu a 7-a zi de la momentul primei expuneri, până la a 21-a zi după ultima expunere [14].

12.11.4. Vaccinarea antivaricelă

Prevenirea varicelei este necesară în cazul personalului medical care vine în contact cu nou-născuții, cu pacienți cu imunodeficiențe sau care lucrează în spitalele de boli infecțioase. Personalul medical care a avut contact cu un caz de varicelă și care nu este imunizat (nu are nici antecedente de boală si nici două doze de vaccin) trebuie să se vaccineze cât mai repede. Vaccinarea este recomandată în primele 3-5 zile după contactul cu un bolnav de varicelă, pentru a preveni îmbolnăvirea. Dacă vaccinarea postexpunere nu previne apariția bolii, forma de boală va fi una ușoară. Vaccinul anti-varicelos se administrează în două doze, la interval de 4-8 săptămâni una de cealaltă.

Femeile însărcinate sau persoanele cu imunodeficiențe care lucrează în domeniul medical și care au avut un contact cu un caz de varicelă trebuie să primească imunoglobuline specifice în primele 96 de ore de la expunere [15].

12.11.5. Vaccinarea anti-diftero-tetano-pertusis (dTpa)

Toți adulții, în special cei care vin în contact cu copii mai mici, ar trebui să primească o doză de dTpa și apoi un rapel dT la fiecare zece ani. Personalul medical care vine în contact cu pacienții trebuie să primească cel puțin o doză de dTpa.

12.12. VACCINAREA CĂLĂTORILOR

Călătoriile, indiferent de scop, expun călătorul la numeroase riscuri, mai ales cel de a contacta o boală infecțioasă. Vaccinarea corectă înainte de o călătorie reduce riscul de îmbolnăvire a călătorului, dar și de răspândire a bolilor infecțioase prevenibile prin vaccinare. Cu câteva săptămâni înaintea efectuării călătoriei, trebuie consultat medicul de familie pentru verificarea stării de sănătate. Pentru informații despre tipurile de vaccinuri sau medicația profilactică recomandată înaintea sau în timpul călătoriei trebuie consultat un medic de la un centru de vaccinări internaționale [16].

Vaccinările călătorilor pot fi:

- **Vaccinări de rutină (din programul național de vaccinări)** – se continuă sau se completează calendarul de vaccinare conform vârstei;
- **Vaccinări obligatorii** - cerute de autoritățile statului în care se va călători, acestea urmând să fie verificate la intrarea în țara respectivă, în concordanță cu prevederile Regulamentului Sanitar Internațional 2005 (ex. vaccinare antimeningococică obligatorie pentru Arabia Saudită în timpul pelerinajelor la Mecca și Medina, vaccinare împotriva febrei galbene);
- **Vaccinări recomandate** datorită riscului de a contacta o infecție:
  - Rapel vaccinal anti-poliomielită**:** recomandat persoanelor care călătoresc în Afganistan, Nigeria, Pakistan, Republica Democratică Congo și Siria. Se va efectua o doză de vaccin polio inactivat (VPI) cu 4 săptămâni înaintea plecării sau, în mod excepțional, pentru cazuri de urgență, chiar în ajunul plecării [17].
  - Hepatita A și /sau hepatita B;
  - Rabie;
  - Febra tifoidă;
  - Encefalita de căpușă;
  - Encefalita japoneză;
  - Meningita meningococică.

Schema de vaccinare înaintea unei călătorii internaționale este personalizată și este recomandată de medic, în funcție de destinație, itinerariu, lista localităților vizitate, durata și scopul călătoriei, condițiile de cazare, starea de sănătate, vârstă, status imun, contraindicații pentru vaccinare, vaccinuri disponibile, durata protecției, etc.

Lista de abrevieri (în ordine alfabetică):

- **Ac anti-HBs**: Anticorpi anti HBs
- **AgHBs**: antigen HBs (antigenul de suprafață al virusului hepatitei B)
- **BCG**: vaccin împotriva tuberculozei (Bacili *Calmette Guérin*)
- **BPOC**: bronhopneumopatie obstructivă cronică
- **CDC**: Centrele pentru controlul bolilor (USA)
- **dT**: vaccin diftero- tetanic pentru adulți (conține anatoxină tetanică și o cantitate mai mică/redusă de anatoxină difterică; se administrează ca rapel)
- **DT**: vaccin diftero- tetanic pediatric (conține anatoxină difterică și tetanică)
- **dT-VPI**: vaccin diftero- tetanic pentru adulți și vaccin polio inactivat
- **DTP**: vaccin diftero-tetanic pertusis pediatric corpuscular sau celular (conține anatoxină difterică, tetanică și suspensie de *Bordetella pertussis*)
- **dTpa**: vaccin diftero- tetanic pertusis acelular pentru adulți (conține o cantitate mai mică/redusă de anatoxină difterică, anatoxină tetanică și o cantitate mai mică/redusă de antigene Bordetella pertussis; se administrează ca rapel)
- **DTPa**: vaccin diftero-tetanic pertusis aceluar pediatric
- **DTPa-Hep B**: vaccin diftero-tetanic pertusis aceluar pediatric și vaccin hepatită B
- **DTPa-VPI**: vaccin diftero-tetanic pertusis aceluar pediatric și vaccin polio inactivat
- **DTPa-VPI-Hib**: vaccin diftero-tetanic pertusis acelular pediatric, vaccin polio inactivat, vaccin *Haemophilus influenzae* tip b
- **DTPa -VPI- Hib – HepB** : vaccin diftero-tetanic pertusis aceluar pediatric, vaccin polio inactivat, vaccin *Haemophilus influenzae* tip b, vaccin hepatită B
- **Hep A**: vaccin hepatită A
- **Hep B**: vaccin hepatită B
- **Hep A – HepB**: vaccin hepatită A – hepatită B
- **Hib**: *Haemophilus influenzae* tip b
- **HIV**: virusul imunodeficienței umane
- **HPV**: vaccin papiloma virus: HPV4, HPV9 – cu proteine de la 4 și respectiv 9 tipuri de HPV
- **Ig G**: imunoglobuline G
- **Ig A**: imunoglobuline A
- **IGIV**: imunoglobuline umane cu administrare intravenoasă
- **LCR**: lichid cefalorahidian
- **LTCD4** : limfocite T CD4
- **Men-ACWY**: vaccin meningococic pentru serogrupurile A, C, W, Y
- **MenB**: vaccin meningococic pentru serogrupul B
- **PNV**: Programul național de vaccinări
- **RAPI** : Reacții adverse postvaccinale indezirabile
- **RENV**: Registrul electronic național de vaccinare
- **ROR**: vaccin rujeolă, oreion, rubeolă
- **RORV**: vaccin rujeolă, oreion, rubeolă, varicelă
- **SPIAAM**: Serviciul de supraveghere infecții asociate asistenței medicale
- **TCSH**: transplant de celule stem hematopoietice
- **VPC13**: Vaccin pneumococic conjugat - ce conține polizaharide de la 13 serotipuri de *Streptococcus pneumoniae*, conjugate cu o proteină.
- **VPI** : vaccin poliomielitic inactivat (injectabil)
- **VPO:** vaccin poliomielitic oral, care este un vaccin cu virus viu atenuat
- **VPPZ23**: Vaccin pneumococic polizaharidic - ce conține polizaharide de la 23 serotipuri de *Streptococcus pneumoniae*

Bibliografia pentru subcapitolul 12

[1]. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). [www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf]. Accessed on [15 January 2018].

[2]. CDC. General recommendations on immunization. 2015, Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, The Pink book 13th Edition (2015), 19-20, https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html. Accessed on [15 January 2018].

[3]. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013; 62 (No. RR-4): 13. Accessed on [20 January 2018].

[4]. CDC. Yellow fever Book – Travelers' Health. 2012 http://wwwnc.cdc.gov/travel /yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/yellow-fever.htm.

[5]. Emiko Petrosky, Joseph A. Bocchini et. all. Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, MMWR / March 27, 2015 / Vol. 64 / No. 11.

[6]. CNSCBT. Scrisoare metodologica privind vaccinarea BCG, citirea cicatricii vaccinale BCG si recuperarea. restantierilor http://www.cnscbt.ro/index.php/ghiduri-si-protocoale/747-scrisoare-metodologica-vaccinare-bcg-testare-idr-si-recuperare-la-vaccinarea-bcg-actualizare-27-06-2017/file

[7]. CDC. 2017 Recommended Immunizations for Adults by Medical Condition. https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/index.html (accesat 23 ianuarie 2018).

[8]. CDC. Use of Hepatitis B Vaccination for Adults with Diabetes Mellitus: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 60, (50), 2011. http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6050.pdf.

[9]. Marshall G.S. Vaccination on different circumstances. The vaccine handbook. A practical guide for clinicians. Ed. IV. 2012, pg188.

[10]. CDC. Immunization of health-care personnel. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice. MMWR 2011; 60 (No. 7) http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml /rr6007a1.htm.

[11]. CNSCBT. Metodologia de supraveghere a hepatitelor B și C. http://cnscbt.ro/index.php/metodologii /hepatite-virale-b-și-c.

[12]. MS. Ordin MS 1101/2016, Cap II, 3, h.

[13]. CNSCBT. Metodologia de supraveghere a rujeolei/ rubeolei. http://www.cnscbt.ro/index.php /metodologii/rujeola-și-rubeola/486-metodologia-de-supraveghere-a-rujeolei-și-rubeolei-2016/file.

[14]. CNSCBT. Ghid pentru prevenirea transmiterii nosocomiale a rubeolei. http://www.cnscbt.ro/index.php/ghiduri-și-protocoale/143-ghid-pentru-prevenirea-transmiterii-nosocomiale-a-rubeolei/file (accesat 29 octombrie 2016).

[15]. ECDC. Varicella – Fact sheets: https://ecdc.europa.eu/en/varicella/facts (accesat 22 ianuarie 2018)

[16]. CNSCBT. Cabinete vaccinări internaționale. http://cnscbt.ro/index.php/sfaturi-pentru-călători /535-cabinete-vaccinări-internaționale. (accesat 22 ianuarie 2018).

[17]. CNSCBT. Recomandări vaccinare antipoliomielită. http://cnscbt.ro/index.php/sfaturi-pentru-călători. (accesat 22 ianuarie 2018).

Capitolul 7. SERURI ŞI IMUNOGLOBULINE

Conf. Univ. Dr. Daniela Piţigoi, Şef Lucrări Dr. Maria Dorina Crăciun

1. DEFINIŢII

- **Imunitatea** reprezintă starea de rezistenţă a organismului faţă de acţiunea agenţilor patogeni sau a toxinelor acestora, generată şi menţinută prin activitatea sistemului imun.
  Există două tipuri de imunitate: imunitatea activă şi imunitatea pasivă [2].
  - ***Imunitatea activă*** se obţine prin expunerea organismului la un agent patogen, urmată de activarea sistemului imun pentru producerea de anticorpi specifici.
    Expunerea la agenţi patogeni se poate realiza prin:
    - Infecţie sau boală - care generează o *imunitate activă naturală.*
    - Administrarea de vaccinuri - care generează o *imunitate activă artificială.*

    Imunitatea activă are următoarele particularităţi:
    - Se instalează după un interval de câteva săptămâni după momentul infectării.
    - Este de lungă durată şi deseori persistă toată viaţa.
    - Dacă organismul vine din nou în contact cu agentul patogen respectiv, acesta din urmă va fi recunoscut de sistemul imun, care va declanşa producerea de anticorpi mult mai rapid şi mai eficient decât în cazul primului contact cu patogenul, fenomen cunoscut sub numele de *memorie imunologică.*
  - ***Imunitatea pasivă*** se obţine atunci când organismul primeşte anticorpi din exterior. Aceasta se poate realiza prin:
    - Transfer transplacentar de la mamă la făt: *imunitate pasivă naturală.*
    - Administrarea produselor care conţin anticorpi: *imunitate pasivă artificială.*

    Anticorpii de origine umană sau animală [1] pot fi conţinuţi în:
    - *Seruri homologe sau heterologe*
    - *Imunoglobuline umane* de uz intravenos (IGIV) sau intramuscular (IG)
    - *Imunoglobuline umane cu titru înalt* (IVIG sau IG) sau *imunoglobuline specifice,* obţinute de la donatori convalescenţi sau imunizaţi contra unei anumite infecţii.
    - *Anticorpi monoclonali* (mAb).

    Imunitatea pasivă are următoarele particularităţi:
    - Se instalează rapid
    - Este de scurtă durată (săptămâni sau luni), această durată find egală cu perioada în care anticorpii administraţi persistă în organism.
    - Asigură o protecţie imediată, spre deosebire de imunitatea activă, care are nevoie de un interval de câteva săptămâni pentru a se dezvolta [2, 3].
- **Anticorpii** sunt proteine produse de organism pentru a distruge sau neutraliza agenţii patogeni sau toxinele acestora.
  - În *infecţiile bacteriene* anticorpii au următoarele funcţii:
    - Neutralizează toxinele
    - Facilitează opsonizarea
    - Determină liza bacteriei cu ajutorul complementului.
  - În *infecţiile virale*, anticorpii au următoarele funcţii:
    - Blochează pătrunderea virusului în celulă
    - Contribuie la citotoxicitatea directă mediată celular a limfocitelor T-killer
    - Neutralizează virusul cu sau fără participarea complementului [1].

2. SCURT ISTORIC AL UTILIZĂRII PRODUSELOR CARE CONȚIN ANTICORPI

Anticorpii sunt utilizați de peste un secol în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase. În epoca premergătoare descoperirii și introducerii antibioticelor, anticorpii erau singurele metode de tratament specific în infecții.
Cercetările în acest domeniu au fost numeroase, fapt susținut de cele 5 premii Nobel acordate pentru descoperiri legate de anticorpi: tratamentul bolilor infecțioase cu anticorpi (1901), descrierea imunității umorale (1908), definirea structurii chimice a anticorpilor (1972), producerea de anticorpi monoclonali (1984) și explicarea mecanismului diversității anticorpilor (1987) [4].

2.1. Serurile

Serurile sunt produse imunobiologice care au fost larg utilizate în secolul XIX în terapia și profilaxia bolilor infecțioase. Serurile antitetanic și antidifteric au fost descoperite și utilizate din 1890 în profilaxia și tratamentul acestor boli. După anul 1940, odată cu apariția și utilizarea pe scară largă a antibioticelor, utilizarea serurilor s-a redus semnificativ [5, 6].

2.2. Serul uman de convalescent

Serul uman de convalescent a fost pentru prima oară utilizat în prevenția rujeolei în 1907. În deceniile următoare a fost documentată utilitatea serului de convalescent în prevenirea sau ameliorarea bolii, dacă era administrat la persoanele receptive, la scurt timp de la expunere (contact infectant) [1].
În pandemia de gripă din 1918, serul de convalescent a fost utilizat cu succes pentru tratamentul bolnavilor, reducând severitatea complicațiilor și riscul de deces [7].
În anii '30, practica profilaxiei postexpunere prin imunizare pasivă a fost larg răspândită în comunitatea medicală. *Edwin J.Cohn* a pus la punct tehnica purificării anticorpilor prin metoda fracționării cu etanol a plasmei umane, fapt ce a permis producerea imunoglobulinelor. Serul de convalescent a fost înlocuit treptat, iar imunoglobulinele au devenit produsele preferate pentru prevenirea infecțiilor virale sau pentru tratamentul unor infecții determinate de bacterii sau toxinele acestora.
Totuși, în cazul infecțiilor emergente cu virusuri noi, care nu beneficiază încă de un tratament etiologic specific eficient, se poate recurge la administrarea de ser de convalescent, cunoscut și sub numele de plasma hiperimună. De exemplu, după anul 2003, au existat rezultate mulțumitoare în ceea ce privește eficiența și siguranța plasmei hiperimune în cazul SARS (*Severe Acute Respiratoy Syndrome*), MERS (*Middle East Respiratoy Syndrome*) al gripei pandemice cu virusul gripal tip H1N1 [8-10].
Pe baza dovezilor referitoare la alte infecții determinate de coronavirusuri, a fost recomandată terapia cu plasmă hiperimună de la donator convalescent și în timpul pandemiei cu noul coronavirus (SARS-CoV2), mai ales pentru pacienții cu forme severe de boală. Eficiența și siguranța plasmei hiperimune în acest tip de infecție urmează a fi stabilite, rezultatele fiind contradictorii [11,12].
Extragerea plasmei de la subiecții convalescenți eligibili se realizează prin afereză, iar criteriile de prelevare diferă în funcție de țară. Majoritatea țărilor au următoarele criterii [13]:

- Vârsta peste 18 ani
- Greutatea corporală mai mare de 50 kg
- Un interval de 14-28 de zile de la rezoluția simptomelor de COVID-19.

Protocoalele din unele țări impun un anumit titru de anticorpi neutralizanți și lipsa anticorpilor de tip HLA [14].
Indicațiile de administrare pentru plasma hiperimună sunt [14]:

- Confirmarea COVID-19 prin metode de laborator
- Posibilitatea acordării consimțământului informat de către pacient
- Existența unei forme severe sau critice de COVID-19.

Contraindicațiile pentru plasma hiperimună sunt [15]:

- Antecedentele alergice la produsele de substituție sanguină,
- Sarcina sau alăptarea,
- Insuficiența cardiacă congestivă cu risc de supraîncărcare volemică
- Alte boli severe asociate.

2.3. Preparatele imunoglobulinice care conțin anticorpi policlonali

Preparatele imunoglobulinice conțin anticorpi policlonali proveniți din mai multe clone de limfocite B. În ultimele decenii au fost licențiate preparate de **anticorpi monoclonali** (mAb) pentru tratamentul cancerului, colitelor ulcerative, bolii Crohn, artritei reumatoide, sclerozei multiple, psoriazisului, lupusului sistemic.

2.4. Anticorpii monoclonali (mAb)

Anticorpii monoclonali sunt produse de sinteză care se prepară artificial, având la origine o singură clonă de limfocite B. Două preparate de anticorpi monoclonali au fost aprobate pentru utilizarea în bolile infecțioase: antrax și infecția cu virus sincițial respirator [4].

Cu toate că utilizarea serurilor și a imunoglobulinelor s-a restrâns în era antibioterapiei, eficacitatea lor a fost demonstrată în tratamentul și profilaxia unor boli infecțioase (tabel 1).

Tabelul 1. Eficacitatea preparatelor pe bază de anticorpi în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase
(adaptat după Margaret A. Keller)

Infecția	Profilaxie	Terapie
Infecții bacteriene		
Infecții respiratorii (streptococice, pneumococice, meningococice, H. influenzae)	**Dovedită (NR)[a, b]**	**Dovedită (NR)[b]**
Difterie	Nedovedită (NR)	**Dovedită**
Pertussis	Nedovedită (NR)	Nedovedită (NR)
Tetanos	**Dovedită**	**Dovedită**
Alte infecții cu clostridii		
C. botulinum	**Dovedită**	**Dovedită**
C .difficile	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii
Infecții stafilococice		
Sindromul șocului toxic	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii
Rezistențe la antibiotic	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii
***S. epidermidis* la nou-născuți**	Posibile beneficii	Nu a fost studiat
Infecții invazive streptococice (sindrom șoc toxic)	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii
Nou-născuți la risc	Posibile beneficii (NR)	Posibile beneficii
Șoc, terapie intensivă, traumatisme	Posibile beneficii (NR)	Nedovedită
Infecții cu *Pseudomonas*		
În fibroza chistică	Nedovedită (NR)	Nici un beneficiu
În arsuri	Nedovedită (NR)	Nici un beneficiu
Infecții virale		
Hepatita A	**Dovedită**	Nici un beneficiu
Hepatita B	**Dovedită**	Nici un beneficiu
Hepatita C	Nedovedită (NR)	Nici un beneficiu
Infecția HIV	Nedovedită (NR)	Nedovedită (NR)
Infecții cu virusul sincițial respirator	**Dovedită**	Nedovedită (NR)
Infecții cu Citomegalovirus	**Dovedită**	Posibile beneficii
Infecții cu Virus Epstein Barr	Nedovedită (NR)	Nedovedită (NR)
Infecții cu Herpes simplex	Nedovedită (NR)	Nedovedită (NR)
Infecții cu Virus varicelo-zosterian	**Dovedită**	Nedovedită (NR)
Infecții cu parvovirusuri	Nedovedită (NR)	**Dovedită (NR)[b]**
Infecții cu enterovirusuri	**Dovedită (NR)[b]**	**Dovedită (NR)[b]**
La nou-născuți	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii
Ebola	Posibile beneficii	Nedovedită
Rabie	**Dovedită**	Nici un beneficiu
Rujeolă	**Dovedită**	Nici un beneficiu
Rubeolă	Nedovedită (NR)	Nici un beneficiu
Oreion	Nedovedită (NR)	Nici un beneficiu
Encefalită de căpușă	Posibile beneficii	Nici un beneficiu
Vaccinia	**Dovedită**	**Dovedită**
Infecția cu SARS-CoV2	Nedovedită (NR)	Posibile beneficii [11]

Legendă: [a]NR nerecomandată; [b] Cu excepția pacienților cu imunodeficiențe.

În România, Institutul Cantacuzino a produs până în anul 2007 o gamă largă de seruri și imunoglobuline [16]. În prezent, toate preparatele de seruri și imunoglobuline utilizate în țară sunt importate.

3. SERURILE

- **Clasificarea serurilor**
  După compoziția în anticorpi serurile se clasifică în:
  - Seruri antitoxice (conțin anticorpi anti-toxină): ser antidifteric, antitetanic, antibotulinic;
  - Seruri antivirale: ser antirabic;
  - Seruri antibacteriene: ser antistreptococic;
  - Seruri mixte (antitoxice și antibacteriene): ser anticărbunos.
- **Indicațiile serurilor**
  În prezent, serurile au indicații limitate la câteva boli infecțioase:
  - În scop terapeutic (curativ): difterie, tetanos, botulism.
  - În scop profilactic: tetanos, rabie.
- **Avantajele serurilor** sunt:
  - Oferă protecție imediată;
  - Pot fi utilizate indiferent de statusul imun al persoanei, inclusiv la imunodeprimați.
- **Limitele serurilor** sunt:
  - Protecția oferită de seruri este de scurtă durată (2-3 săptămâni);
  - Acțiunea serurilor este limitată, ele neutralizând numai toxinele sau virusurile circulante, nu și pe cele fixate deja pe celule. Din acest motiv este foarte important ca serurile să fie administrate cât mai precoce, dacă se poate imediat după momentul infectant sau imediat după debutul simptomelor.
  - Au reacții adverse importante: șoc anafilactic, "boala serului".
- **Reacțiile adverse la seruri**
  Serurile preparate pe animale (seruri heterologe) conțin proteine străine speciei umane care se comportă ca alergene (antigene), determinând apariția fenomenelor de sensibilizare. Aceste proteine străine determină sinteza de anticorpi specifici antiser din partea sistemului imun al recipientului, în special la persoanele cu teren predispus la hipersensibilitate. Riscul este mai mare la persoanele care au mai primit anterior un preparat de ser heterolog.
  - **Reacții imediate la administrarea de ser:**
    - **Șocul anafilactic** apare imediat după administrarea serului heterolog, fiind mai frecvent la persoanele cu teren atopic sau la cele sensibilizate prin administrări anterioare de ser heterolog. Șocul anafilactic necesită un diagnostic și un tratament cât mai precoce, în condiții de urgență maximă: aplicarea unui garou la rădăcina membrului unde s-a administrat serul, administrarea de adrenalină, antihistaminice și hemisuccinat de hidrocortizon. Este absolut necesar ca în serviciile în care se administrează seruri heterologe să existe o trusă de urgență antișoc pregătită, care să conțină medicamentele menționate mai sus.
    - **Reacție generală nespecifică:** febră, frison, agitație, durere la locul de inoculare. Aceste manifestări pot apărea în primele ore după administrare și au o evoluție favorabilă după un tratament simptomatic.
  - **Reacții tardive la administrarea de ser:**
    - **Reacția locală tardivă** (fenomenul ***Arthus***) apare după 4-5 zile de la administrare și se manifestă prin fenomene inflamatorii la locul de administrare, care pot evolua spre necroză.
    - **Reacția generală tardivă** (*boala serului*) apare de obicei după 6-12 zile de la administrare, rareori după 3 săptămâni. La persoanele care au mai primit ser în antecedente, manifestările clinice apar însă rapid, într-un interval cuprins între câteva ore și 3 zile.
      Tabloul clinic constă în subfebrilitate, erupții, edeme și artralgii. În unele cazuri poate apare angioedem, glomerulonefrită, sindrom Guillain-Barré, nevrite periferice, miocardită. Manifestările clinice sunt cauzate de complexele imune care se depun în pereții vaselor mici. Evoluția este de obicei către dispariția spontană a simptomelor în câteva zile, până la 2 săptămâni. Unele cazuri necesită tratament antihistaminic, iar formele severe necesită corticoterapie [17, 18].
- **Modul de administrare al serurilor**
  Administrarea serurilor trebuie efectuată numai în spital. Se vor respecta toate indicațiile producătorului cuprinse în prospectul preparatului de ser, privind schema și modul de administrare.
  Administrarea serului se va face sub protecția unei doze de preparat antihistaminic administrat sistemic. Având în vedere riscul unei reacții de tip anafilactic, este necesară prezența trusei medicale antișoc.

Se va efectua o anamneză atentă prealabilă pentru a evidenția: un eventual teren alergic anterior (urticarie, astm, alergii alimentare sau medicamentoase, rinite alergice) sau/și prezența unor administrări anterioare de ser, în cursul cărora s-au putut sintetiza anticorpi antiser.

Înaintea administrării de ser este necesară **testarea sensibilității pacientului**. Cel mai utilizat test de sensibilitate este cel intradermic, care constă în injectarea strict intradermică, pe fața anterioară a antebrațului, a 0,1 ml ser diluat (1/100 sau 1/1000). Testul este pozitiv dacă după 30 de minute apare o congestie locală cu diametrul de 2-5-10 mm, eventual însoțită de edem.

- *Dacă testul de sensibilitate este negativ*, întreaga doză indicată de ser poate fi administrată intramuscular, în deltoid sau în cvadriceps și nu fesier, pentru ca în cazul apariției unor semne de anafilaxie să se poată pune un garou la rădăcina membrului respectiv, în vederea scăderii vitezei de difuzie sistemică a serului. Pacientul trebuie urmărit minim 30 de minute după administrare. Există situații în care este necesară administrarea intravenoasă a unei cantități de ser (în difterie sau botulism). Serul va fi diluat și se va administra lent intravenos, conform instrucțiunilor producătorului, cu monitorizarea atentă a pacientului pentru a surprinde eventualele semne și simptome de anafilaxie [18].
- *Dacă testul de sensibilitate este pozitiv* se inițiază **schemele de desensibilizare** în funcție de preparat și de antecedentele alergice ale pacientului:
  - *Schema minimă de desensibilizare* constă în administrarea unor cantități progresiv crescânde de ser, începând cu o diluție de ser de 1/10.
  - *Schema extinsă de desensibilizare* începe de la diluția 1/100 sau chiar de la 1/1000.
    Administrarea se face inițial subcutanat, iar ulterior intramuscular (în deltoid sau în cvadriceps, nu fesier). Se așteaptă 15-30 de minute între două administrări, urmărindu-se reacțiile locale sau generale [16].
    Pentru preparatele cu administrare intravenoasă, schema de desensibilizare începe cu diluții 1/1000 și cantități progresiv crescânde, începând de la 0,1 ml, păstrând un interval de 15 minute între doze. Este absolut necesară monitorizarea atentă a pacientului, având în vedere riscul de apariție a fenomenelor de anafilaxie.
    Administrarea de ser în cadrul unei proceduri de desensibilizare trebuie să fie continuă, pentru că desensibilizarea va fi pierdută dacă se întrerupe schema de administrare[18].

4. IMUNOGLOBULINELE

- **Clasificarea imunoglobulinelor**
  Imunoglobulinele se clasifică în:
  - *Imunoglobuline totale sau polivalente* cu administrare intravenoasă (IGIV) sau intramusculară (IG);
  - *Imunoglobuline cu titru înalt de anticorpi* sau *imunoglobuline specifice* obținute de la donatori convalescenți sau imunizați (IG specifice);
- **Avantajele imunoglobulinelor** sunt:
  - Risc mult mai redus de reacții anafilactice;
  - Nu determină reacții adverse de tip boala serului;
  - Pot fi administrate în mod repetat, fără risc de sensibilizare;
  - Nu există risc de transmitere a HIV, VHC, VHB, datorită existenței unor metode sigure de preparare cu inactivare virală, precum și ca urmare a testării donatorilor [16, 18];
- **Limitele imunoglobulinelor** sunt:
  - Eficacitatea este dependentă de precocitatea administrării;
  - Protecția oferită este de scurtă durată (câteva luni);
  - Dificultatea de a găsi un număr mare de donatori poate conduce la discontinuități privind disponibilitatea imunoglobulinelor sau la existența unor cantități insuficiente de imunoglobuline;
  - Lipsa de omogenitate a compoziției în anticorpi pentru preparatele de imunoglobulină polivalente;
  - Costul ridicat de producție.
- **Administrarea imunoglobulinelor**
  Administrarea imunoglobulinelor se face intravenos sau intramuscular, în funcție de tipul de preparat utilizat.
- **Reacțiile adverse ale imunoglobulinelor**
  - După preparatele de administrare intramusculară pot apărea reacții locale ușoare, la locul de inoculare sau febră;
  - După preparatele de administrare intravenoasă au fost descrise febră, cefalee, mialgii, grețuri sau vărsături;

- De obicei sunt manifestări ușoare sau moderate, cu evoluție autolimitantă;
- Foarte rar au fost citate fenomene de hipersensibilitate sau anafilaxie [18].

În prezent, imunoglobulinele sunt indicate într-o serie de boli infecțioase, atât în scop curativ (terapeutic) cât și în scop profilactic (tabelul 2).

Tabelul 2. Indicațiile preparatelor de imunoglobuline în bolile infecțioase
(adaptat după Graham și Ambrosino)

Preparat*	Descriere	Boala infecțioasă	Indicație preparat
SIG	Imunoglobulină serică totală	Rujeolă Hepatita A	Profilaxie postexpunere rujeolă Profilaxie hepatită A (postexpunere / călători)
BIG	Imunoglobulină specifică antibotulinică	Botulismul la nou-născut (toxine A, B)	Terapie copii <1 an
CMVIG	Imunoglobulină specific antivirus citomegalic (CMV)	Infecție CMV	Profilaxie la pacienții cu transplant de organe
HBIG	Imunoglobulină specifică antihepatită B	Hepatita B	Profilaxie postexpunere Profilaxie la pacienții cu transplant de organe
HRIG	Imunoglobulină specifică antirabică	Rabie	Profilaxie postexpunere
TIG	Imunoglobulină specifică antitetanos	Tetanos	Profilaxie postexpunere
VIG	Imunoglobulină specifică antivaccinia	Vaccinia	Profilaxie postexpunere
VZIG	Imunoglobulină specific antivirus varicelozosterian	Varicelă	Profilaxie postexpunere
Legendă: *) Denumire produs licențiat în S.U.A.			

5. UTILIZAREA SERURILOR ȘI IMUNOGLOBULINELOR ÎN PROFILAXIA POSTEXPUNERE

5.1. Profilaxia postexpunere a tetanosului

În profilaxia tetanosului se utilizează ser antitetanic sau imunoglobuline specifice antitetanice. Plăgile cu risc tetanigen sunt cele care îndeplinesc cele două condiții obligatorii: murdărirea plăgii cu pământ și existența condițiilor de anaerobioză la nivelul plăgii.

5.1.1. Exemple de plăgi cu risc tetanigen [19]

- Plăgi minore sau majore murdărite cu pământ, bălegar sau praf de stradă;
- Plăgi profunde prin înțepături cu așchii, spini, cuie sau corn de vită, chiar și după închiderea spontană a plăgii.
- Plăgi prin mușcături de animale;
- Plăgi cu retenția de corpi străini în țesuturi;
- Plăgi anfractuoase, cu zdrobiri de țesuturi;
- Plăgi cu țesuturi devitalizate;
- Plăgi survenite în cursul accidentelor de circulație;
- Plăgi infectate;
- Plăgi ale cordonului ombilical survenite în urma folosirii de instrumente nesterile sau aplicarea de pansamente improvizate (nesterile) pe plaga ombilicală, în cursul nașterilor la domiciliu;
- Fracturi deschise;
- Avort empiric (provocat);
- După unele proceduri chirurgicale: circumcizie;
- Arsuri de gradul II sau III;
- Ulcere varicoase cronice infectate.

5.1.2. Atitudinea în plaga cu potențial tetanigen, conform metodologiei naționale CNCSBT (Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile din cadrul Institutului Național de Sănătate Publică [19] cuprinde:

- *Măsuri de protecție nespecifice, obligatorii în plaga tetanigenă:*

- Toaleta chirurgicală şi aseptizarea plăgii, care au un rol primordial în prevenirea tetanosului prin plăgi;
- Administrarea de antibiotice în scop:
  - *Profilactic:* Penicilină G şi Metronidazol – doză unică
  - *Terapeutic*: în caz de suprainfectare a plăgii - Penicilină G /Eritromicină şi Metronidazol.

- *Măsuri de protecţie specifică în plaga tetanigenă,* aplicate diferenţiat, în funcţie de antecedentele vaccinale, astfel:
  - **La persoanele primovaccinate complet sau revaccinate antitetanic**
    - Se va administra, în maximum 24 de ore de la producerea plăgii, pe cale intramusculară, o singură doză de 0,5 ml vaccin tetanic adsorbit (VTA) sau preferabil, vaccin diftero-tetanic tip adult (dT), în funcţie de vârsta pacientului şi disponibilitatea unităţii medicale:
      - pentru copiii sub 7 ani: DTPa (diftero-tetano-pertussis acelular) sau VTA;
      - pentru copiii între 7- 9 ani şi pentru persoanele peste 65 ani: dT sau VTA;
      - pentru persoanle între 10-64 ani: dTpa sau dT sau VTA.
    - În administrarea dozei de vaccin se va lua în considerare şi data ultimei doze de vaccin tetanic:
      - În cazul plăgilor majore şi contaminate, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii 5 ani este necesar un rapel antitetanic;
      - În cazul plăgilor minore şi necontaminate, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii 10 ani este necesar un rapel antitetanic.
    - La persoanele cert imunizate antitetanic nu se administrează imunoglobuline specifice sau ser antitetanic în caz de producere a unei plăgi superficiale. Excepţie fac cazurile de politraumatisme grave însoţite de stare de şoc şi pierderi masive de sânge şi persoanele infectate HIV, la care se recomandă administrarea imunoglobulinelor specifice sau a serului antitetanic.
  - **La persoanele nevaccinate sau cu antecedente vaccinale incerte sau incomplete:**
    - Se administrează *imunoglobuline specifice antitetanice* în doză unică:
      - De obicei doza este de 250 de unităţi
      - În cazurile grave doza este de 500 de unităţi. Aici se încadrează: plăgile cu risc tetanigen crescut, cu vechime mai mare de 12 ore, persoanele cu greutate de peste 90 kg şi/sau cu risc de contaminare masivă;
      - Imunoglobulinele se administrează în alt loc anatomic decât vaccinul tetanic şi se folosesc seringi diferite pentru cele 2 produse.
      - În cazul în care imunoglobulinele specific antitetanice nu sunt disponibile, se administrează ser antitetanic în doză unică.
    - Administrarea de *ser antitetanic* se va face în condiţii de spitalizare, după o anamneză amănunţită privind antecedentele alergice, după testarea sensibilităţii (test intradermic) şi după efectuarea schemei de desensibilizare corespunzătoare. Doza de ser antitetanic variază între 3.000 – 20.000 U.A.I, în funcţie de gravitatea plăgii.

- **Profilaxia tetanosului neonatorum la copiii născuţi în afara maternităţii:**
  - Toaleta chirurgicală şi aseptizarea plăgii ombilicale: toaleta plăgii ombilicale cu excizia părţii infectate, pansament steril şi supravegherea corectă obstetricală a lăuziei precoce;
  - Administrarea de antibiotic la nou-născut: Penicilină G, timp de 7-10 zile, în doză zilnică de 400.000 U.I.;
  - Seroprofilaxia antitetanică a nou-născutului: *imunoglobuline specifice antitetanice* sau *ser antitetanic* în doză unică, 500 U.A.I. [19].

5.2. Profilaxia postexpunere a rabiei

5.2.1. Serul antirabic

Serul antirabic se obţine din sângele cabalinelor hiperimunizate cu antigen rabic. Este indicat în profilaxia rabiei la pacienţii ce prezintă risc de infecţie cu virus rabic.

Riscul rabigen al plăgii este determinat de un cumul de factori [20]:

- Riscul regional de rabie: există zone geografice cu risc rabic ridicat la animalele sălbatice, de la care se pot infecta şi animalele domestice. Aceste zone sunt actualizate continuu de către autorităţile veterinare din ţara respectivă.
- Statusul animalului care a produs muşcătura. Este important de ştiut dacă animalul muşcător este un animal sălbatic sau un animal domestic necunoscut, fără stăpân (risc rabigen mare) sau este un animal domestic cunoscut, cu stăpân cunoscut (risc rabigen mic).
- Starea de sănătate şi statusul vaccinal al animalului.

- Sediul plăgii: plăgile situate la extremitatea cefalică, la falangele distale ale degetelor sau la nivelul organelor genitale sunt cele mai rabigene

Dozele de ser antirabic recomandate sunt de 40 U.I./kg ser heterolog de cal.
Dacă regiunea anatomică permite, se administrează întreaga doză de ser local, în jurul mușcăturii de animal. În caz contrar, cantitatea rămasă de ser se administrează intramuscular, la distanţă de locul mușcăturii. Dacă nu este disponibil imediat, serul nu se va administra mai târziu de 7 zile după momentul mușcăturii [20].

5.2.2. Imunoglobulinele specifice

Imunoglobulinele specifice sunt obținute din sângele recoltat de la persoane care au fost vaccinate cu vaccin rabic. Acestea sunt recomandate persoanelor care prezintă mușcături cu potențial rabigen: mușcături provocate de animale turbate, animale sălbatice, mușcături în zona capului, a membrelor superioare, sau a organelor genitale.
Mod de administrare:

- Se administrează o singură doză, la începutul tratamentului profilactic, în primele 24-72 de ore de la mușcătură;
- Administrarea se face prin injectare în jurul plăgii mușcate atunci când zona anatomică permite (jumătate din doză), iar restul se administrează intramuscular la distanță de mușcătură;
- Doza este de 20 U.I./kg, indiferent de vârstă;
- Durata protecției este 21 de zile;
- Nu se amestecă în aceeași seringă imunoglobulinele antirabice cu vaccinul antirabic.

Notă: în profilaxia postexpunere, în funcție de evaluarea riscului rabigen al plăgii, se va indica vaccinarea, iar la cazurile cu risc rabigen crescut se va indica administrarea concomitentă de imunoglobuline sau ser antirabic și vaccinarea antirabică, cu mențiunea că vaccinarea antirabică trebuie efectuată în altă zonă anatomică decât serul / imunoglobulinele antirabice [16, 20].

5.3. Profilaxia postexpunere în rujeolă

Imunoglobulinele polivalente administrate în primele 6 zile după expunere (contactul infectant) pot preveni boala sau dacă boala apare, forma clinică va fi una ușoară, cu risc redus de complicații.
Durata protecției asigurate de imunoglobulinele polivalente este de scurtă durată: 3-4 luni;
Indicațiile imunoglobulinelor polivalente pentru prevenția rujeolei postexpunere sunt:

- Persoanele care au o contraindicație la vaccinul antirujeolic;
- Gravidele;
- Pacienții cu imunodepresii;
- Persoanele cu alergii cunoscute la una din componentele vaccinului;
- Contacții din focarul de rujeolă care au afecțiuni imunodeprimante.

Doza recomandată de imunoglobuline polivalente este de 0,5 ml/kgc;
Eficacitatea imunoglobulinelor în prevenirea rujeolei la contacții din focar este foarte mare (100%) dacă sunt administrate în intervalul de timp optim [19, 21].
Notă:

- În profilaxia postexpunere în rujeolă, **vaccinarea ROR** este indicată în primele 72 de ore de la expunere (contactul infectant). Administrarea ROR se face începând cu vârsta de 7 luni sau 9 luni a sugarului, în funcție de recomandările din prospectul vaccinului utilizat.
- Imunoglobulinele se administrează la cei cu contraindicații la vaccin.

5.4. Profilaxia postexpunere în hepatita A

Imunoglobulinele polivalente (SIG) se administrează fie înainte de expunere, fie în primele 7-14 zile după expunere (contactul infectant).
Doza recomandată este de 0,02-0,05 ml/kgc.
Durata protecției este de circa 3 luni.
Indicațiile imunoglobulinelor polivalente pentru profilaxia hepatitei A sunt limitate:

- Copiii cu vârsta sub 1 an, expuși la VHA;
- Persoane expuse și care au contraindicație la vaccin;
- Persoane cu boli hepatice cronice, la care o hepatită A ar putea avea o evoluție severă [22].

Notă:

- În profilaxia postexpunere este recomandată vaccinarea cu vaccin hepatitic A în primele 2 săptămâni de la expunere.
- Imunoglobulinele standard se administrează la cei cu contraindicație la vaccin.

5.5. Profilaxia postexpunere în hepatita B

Imunoglobulinele specifice antihepatită B (HBIG) pot fi administrate intramuscular sau intravenos, în funcție de tipul de produs și de indicațiile producătorului.
Pot fi administrate simultan cu vaccinul hepatitic B, dar în locuri anatomice diferite.
Eventualele efecte adverse trebuie raportate la Agenția Națională a Medicamentului (ANM), iar la CNSCBT numai în cazul administrării simultane cu vaccinul hepatitic B.

Indicațiile imunoglobulinelor specifice anti-VHB sunt:

- La nou-născutul din mame cu infecție VHB: HBIG trebuie administrare în primele 12-24 ore de la naștere, împreună cu prima doză de vaccin hepatitic B, dar în locuri anatomice diferite [23];
- Expuneri accidentale ale cadrelor medicale la sânge infectat: HBIG trebuie administrare de preferat **în** primele 72 de ore după accidentul de expunere (maxim 7 zile) [23];
- Expunere prin contact sexual neprotejat cu o persoană sigur infectată cu VHB: HBIG trebuie administrate în primele 14 zile după contactul sexual posibil infectant.

Notă:
În profilaxia postexpunere, vaccinarea cu vaccin hepatitic B se face concomitent cu administrarea de imunoglobuline specifice (dar în locuri anatomice diferite), astfel:

- Pentru nou-născutul din mamă AgHBs pozitivă, vaccinarea se face în primele 12 – 24 ore de la naștere;
- În cazul expunerii la sânge/produse de sânge infectate, vaccinarea se recomandă în primele 72 de ore după accidentul de expunere (maxim 7 zile);
- În cazul contactului sexual neprotejat se recomandă vaccinarea în primele 14 zile după contactul sexual presupus infectant.

5.6. Profilaxia postexpunere în varicelă

Indicațiile imunoglobulinelor în profilaxia varicelei sunt:

- Persoane susceptibile (neimunizate antivaricelă prin boală sau prin vaccinare) și care sunt la risc de a dezvolta o formă severă de varicelă:
  - Pacienți imunodeprimați;
  - Nou-născuți din mame care au prezentat semne/simptome de varicelă cu 5 zile înainte de naștere sau în primele 2 zile după naștere;
  - Nou-născuții prematur expuși (contacți cu varicela), ai căror mame sunt neimunizate prin boală sau prin vaccinare;
  - Gravide neimunizate prin boală sau prin vaccinare, care au avut un contact infectant cu un caz de varicelă.

Notă:
În profilaxia postexpunere este recomandată:

- Vaccinarea cu vaccin varicelos în primele 96 ore (3-5 zile) de la expunere (contact infectant). Doza a 2-a trebuie efectuată la:
  - 4-8 săptămâni după prima doză, la persoanele cu vârsta de peste 13 ani
  - după la 3 luni, la copiii cu vârsta sub 13 ani.
- Imunoglobuline specifice anti-VZV se efectuează în primele 96 ore de la expunere (contact infectant) la cei cu contraindicații la vaccin (gravide, imunodeprimați).

6. PERSPECTIVE ÎN DOMENIUL UTILIZĂRII ANTICORPILOR ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Odată cu descoperirea anticorpilor monoclonali au apărut noi perspective în profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase.
Anticorpii monoclonali determină un număr redus de reacții adverse după administrare, au potența crescută și se administrează intramuscular.
Apariția fenomenului de antibiorezistență și emergența unor boli infecțioase fac cu atât mai importantă existența unor noi alternative în terapia și profilaxia bolilor infecțioase [24].
Amenințarea potențială a armelor biologice ridică problema unor metode de prevenire a îmbolnăvirilor în populația expusă.

Singura metodă capabilă să confere imunitate într-un timp scurt împotriva agenților biologici este imunoterapia pasivă. Aceasta poate conferi protecție imediată, indiferent de statusul imun al persoanei respective. Anticorpii specifici sunt activi împotriva unor potențiali agenți ai bioterorismului (antrax, variolă, botulism, tularemie, pestă) [25].

Spre exemplu, există deja un preparat de anticorpi monoclonali avizat împotriva antraxului. Este însă importantă dezvoltarea, producerea și existența unor stocuri suficiente de astfel de produse, care conțin anticorpi împotriva agenților patogeni din armele biologice. În acest scop este necesară dezvoltarea de noi tehnologii care să poată răspunde rapid la o posibilă amenințare de acest fel.

În prezent, ariile de cercetare pentru anticorpii monoclonali s-au concentrat pe bolile virale pentru care nu există vaccin (HIV, Ebola, SARS, MERS) și pe bolile bacteriene cu bacterii producătoare de toxine (*Bacillus anthracis, Clostridium difficile*). Există o serie de produse aflate în stadii avansate de dezvoltare, care oferă o nouă perspectivă în profilaxia și tratamentul unor boli infecțioase (tabelul 3) [4].

Tabelul 3. Stadiul dezvoltării anticorpilor monoclonali pentru profilaxia și tratamentul bolilor infecțioase
(adaptat după Graham și Ambrosino)

Afecțiune	Tipul anticorpilor monoclonali / denumire	Stadiul	Indicație
Virus sincițial respirator (VSR)	Anticorpi monoclonali umanizați (*Palivizumab*) *	Autorizat în 1998	Profilaxia infecției cu VSR la nou-născuți și la copii cu risc crescut de infecție cu VSR
Antrax	Anticorpi monoclonali umani (*Raxibacumab*)	Autorizat în 2012 în SUA	Postexpunere
Infecția cu C. Difficile	Anticorpi monoclonali umani antitoxină C.difficile (combinație de 2 mAb)	Studii clinice de Faza 3	Prevenirea recurențelor de diaree cu C. Difficile
Ebola	Anticorpi monoclonali umanizați anti virus Ebola Zair (combinație de 3 mAb)	Studii clinice de Faza 2/3	Postexpunere
Hepatita C (VHC)	Anticorpi monoclonali umani anti-VHC	Studii clinice de Faza 2	Profilaxia reinfecției VHC la pacienții cu transplant hepatic
HIV-1	Anticorpi monoclonali umani anti HIV	Studii clinice de Faza 2	Prevenirea infecției și terapie potențială
Gripa	Anticorpi monoclonali umani anti virus gripal tip A (combinație de 2 mAb)	Studii clinice de Faza 2	Tratament forme severe
Rabie	Anticorpi monoclonali umani anti virus rabic	Studii clinice de Faza 2/3	Postexpunere
Rabie	Anticorpi monoclonali umani anti virus rabic (combinație de 2 mAb)	Studii clinice de Faza 2a	Postexpunere

Legendă: *) convenția privind terminația denumirii produselor mAb: - omab (murin); - ximab (chimeric); - zumab (umanizați); - umab (uman).

Lista de Abrevieri:

IGIV: imunoglobuline umane cu administare intravenoasă
IG: imunoglobuline umane cu administare intramusculară
mAb: anticorpi monoclonali
DTPa: vaccin diftero-tetanic pertusis aceluar pediatric
dTpa: vaccin diftero-tetanic pertusis acelular pentru adulți (conține o cantitate mai mică/redusă de anatoxină difterică, anatoxină tetanică și o cantitate mai mică/redusă de antigene Bordetella pertussis; se administrează ca rapel)
dT: vaccin diftero-tetanic pentru adulți (conține anatoxină tetanică și o cantitate mai mică/redusă de anatoxină difterică ; se administrează ca rapel)
U.A.I.: unități internaționale antitoxină
VTA: vaccin tetanic adsorbit (conține anatoxină tetanică)

Bibliografie

[1]. Margaret a. Keller, Richard Stiehm. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases.Clinical Microbiology Reviews 2000. vol 13, nr .4 : 602–614

[2]. https://www.cdc.gov/vaccines/vac-gen/immunity-types.htm (accesat în 18 /01/2018)

[3]. Abraham S.Benenson.Control of Communicable Diseases Manual,17th edition, 1995.p537

[4]. Barney S. Graham, Donna M. Ambrosino. History of passive antibody administration for prevention and treatment of infectious diseases. Curr Opin HIV AIDS. 2015 May ; 10(3):129–134.

[5]. Casadevall A. 1996. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. Emerg Infect Dis 2:200–208.

[6]. Hey A. History and practice: antibodies in infectious diseases. Microbiol Spectrum 2015. 3(2): AID-0026-2014

[7]. Thomas C. Luke, MD, MTMH; Edward M. Kilbane, MD, MPH; Jeffrey L. Jackson, MD, MPH; Stephen L. Hoffman, MD, DTM. Annals of Internal Medicine 2006 ;145(8):599-609.

[8]. Y. Cheng et al., Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 24, 44-46 (2005)

[9]. I. F. Hung et al., Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. Clinical Infectious Diseases, volume 52, 447-456 (2011).

[10]. J. H. Ko et al., Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single center experience. Antiviral Therapies volume 23, 617-622 (2018).

[11]. C. Sheridan, Convalescent serum lines up as first choice treatment for coronavirus. *Nature Biotechnology* 38, 655-658 (2020)

[12]. World Health Organization, Clinical management of COVID-19, Interim guidance 27 May 2020; reference number: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.5

[13]. Pierre Tiberghien, Xavier de Lamballerie, Pascal Morel, Pierre Gallian, Karine Lacombe, Yazdan Yazdanpanah; Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? Vox Sanguinis – The International Journal of Transfusion Medicine; 02 Aprilie 2020

[14]. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; Investigational COVID-19 Convalescent Plasma – Guidance for Industry; April 2020, updated May 2020

[15]. Clinical trails – Safety in Convalescent Plasma Transfusion to Covid-19 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04333355 (accesat în 14/06/2020)

[16]. Dana Magdalena Caplan-Tacu, Valentina Florea, Constantin Ciufecu. Imunoprofilaxia.Imunoterapia.Ghid practic. Editura Ex Ponto 2001: 107-134

[17]. Chiotan, M. Boli Infecţioase. Bucureşti, România: Editura Naţional. 1998, p.119-126.

[18]. American Academy of Pediatrics. *Passive Immunization*. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012: 56-68

[19]. CNSCBT.Metodologia de supraveghere a tetanosului. http://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/tetanos/452-metodologie-supraveghere-tetanos/file (accesat în 23 /01/2018)

[20]. *http://www.mateibals.ro/html/docbals/antirabic/protocol_antirabic.pdf*(accesat în 24 /01/2018)

[21]. Robert J Arciuolo, Rachel R Jablonski, Jane R Zucker, Jennifer B Rosen; Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting—New York City, 2013, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 65, Issue 11, 13 November 2017, Pages 1843–1847

[22]. CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2006;55(No. RR-7).Available at http://www.cdc.gov/mmwR/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm

[23]. CNSCBT. Metodologia de supraveghere a hepatitelor virale. http://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/hepatite-virale-b-si-c/627-metodologia-de-supraveghere-a-hepatitelor-virale-tip-b-si-c-actualizare-30-01-2017/file (accesat în 08/07/2018)

[24]. Casadevall, A. 1999. Passive antibody therapies: progress and continuing challenges. Clin. Immunol. 93:5–15.

[25]. Casadevall A. Passive Antibody Administration (Immediate Immunity) as a Specific Defense Against Biological Weapons. Emerging Infectious Diseases. 2002;8(8):833-841

Capitolul 8. TERAPII NONETIOLOGICE ÎN BOLILE INFECȚIOASE

Șef Lucrări Dr. Simona Alexandra Iacob

1. TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Tratamentul simptomatic din bolile infecțioase cuprinde o medicație diversă (Tabelul 1) care trebuie corelată cu manifestările clinice și cu gravitatea acestora.
În tabelul 1 sunt prezentate principalele tratamente simptomatice utilizate în bolile infecțioase, cu excepția antitermicelor și antiinflamatoriilor, care vor fi prezentate separat.

Tabelul 1. Principalele clase de medicații non-etiologice utilizate ca adjuvante în infecțiile respiratorii și digestive [1]

Clasa terapeutică	Substanța de bază (denumire comercială)	Doza	Observații
Expectorante	Guaifenesin (*Hexpectoral*)	*Hexpectoral*: 200 mg (10 ml) x 4-6/zi, po.	Nu se recomandă concomitent cu antitussive
Antitusive	Codeină Citrate de oxeladină (*Paxeladin*)	Codeina fosfat: 15 mg x 3/zi, per os *Paxeladin*: 5-10 mg (o doză) x 3/zi, po.	Codeine deprimă centrii respiratori, produce constipație și poate masca un ileus
Mucolitice	N-acetylcysteine (ACC)	ACC 600 mg, comprimate efervescente, după masă 1 cp/zi, po, după masă sau *Fluimucil*: fiole de 300 mg/ 3 ml, 1 fiolă x 2/zi, im, inhalații, nebulizare	Se recomandă formele orale și nu administrarea inhalatorie care are rezultate modeste
	Dornase-alfa (recombinant human –deoxyribonuclease I): *Pulmozyme*	*Pulmozyme:* fiole de 2500 ui/ 2.5 ml: 1-2 fiole/zi, nebulizare	Aprobată de FDA în fibroza chistică, dar fără efect dovedit în alte indicații
	Surfactant aerosolizat	100 mg/kg/corp	
Bronho-dilatatoare	Beta 2 agoniști inhalatori: *Durată scurtă de acțiune* (6 ore): - Albuterol (salbutamol) *Durată lungă de acțiune* (12 ore) -Formoterol -Salmeterol *Durată foarte lungă de administrare* (24 ore) -Indacaterol	Salbutamol (*Ventolin*) 100 mcg/inhalare: 2 inhalări x 3-4/zi Salmeterolul este de 10 ori mai activ decât salbutamolul	Au beneficiu funcțional dovedit Sunt de primă intenție în infecțiile acute Formele inhalatorii sunt terapie de bază Sunt mai eficienți însă în combinații cu alte clase Efecte adverse: tahicardie, aritmii Efectele adverse sunt dependente de doză
	Antimuscarinice (anticolinergice): *Durată scurtă* -Ipatropium (*Atrovent*) -Oxitropium *Durată lungă* -Tiotropium -Glicopyronium bromide	*Atrovent* 17 mcg/inhalare Doza: 2 inhalări x 4 /zi sau în nebulizări 500 mcg (2.5 ml) la 6-8 ore	Au efect redus comparativ cu betaagoniștii. Nu sunt indicate pentru tratamentul inițial al bronhospasmului Tiotropium este de preferat Au reacții adverse reduse (se absorb puțin)

	Metilxantine -Teofilina (*Teotard*) -Aminofilin	*Teotard*: 400 mg x 2/zi, po	Efect modest Nu se recomandă în infecțiile acute datorită efectelor secundare și interacțiunilor medicametoase cu unele antibiotce (macrolide, fluoroquinolone)
	Combinații: - Beta2 agoniști + anticolinergice (scurtă sau lungă durată) - Beta2 agoniști + corticoizi		Combinațiile au efect superior
Antiinfla-matorii	*Nonsteroidiene:* -Inhibitori de fosfodiesteraza 4 (PDE4): Roflumilast (*Daxas*)	Daxas: 500 micrograme (1 cp) /zi, po	Eficient în formele severe
	Corticosteroizi inhalatori: -Beclometazona dipropionat (*Becotide*) -Fluticazona propionate (*Flixotide*)	*Becotide:* 50 mcg/inhalare: 2 inhalări x 3/zi *Flixotide*: 500 µg x 2/ zi	Cresc riscul de candidoză și pneumonie
Antiemetice	*Fenotiazinice:* Clorpromazina Metoclopramid Domperidona (*Motilium*)	Metoclopramide 10 mg x 3 /zi /po im,/iv *Motilium* 10 mg x 3/zi	Metoclopramidul în doze mari sau în tratamente de durată produce efecte secundare neurologice extrapiramidale și poate accentua diareea
	Antiserotoninice: Ondansetron (*Zofran*)-numai pentru cazuri severe	Ondasentron 4-8 mg x 1-2/zi po, sau im/iv	*Zofran* poate masca un ileus, prelungește QT și poate da aritmii
Anticolinergice (Antispastice)	*Antimuscarinice:* Butilscopolamina		
	Inhibitori selectivi de fosfodiesterază: Drotaverina (*NoSpa*)	*NoSpa*: 120-240 mg x 3 /zi, po	
	Antispastice musculotrope: *Alverina*	sau 40-80 mg /zi, iv	
Absorbante intestinale	Silicat de aluminium și magneziu: Diosmectita (*Smecta*)	*Smecta*: 1 plic=3 g, 3 plicuri/zi, po	
	Simeticona (*Espumisan*)	*Espumisan*: 2 cps x 3 /zi, po	
Antisecretorii	*Inhibitor de enkefalinaze* (enzyme care degradează peptidele opiode): Racecadotril (*Hidrasec*)	*Hidrasec*: 200 mg, po inițial, apoi câte 100 mg po după fiecare scaun diareic	Eficiență similară Loperamid
Opioide (reducerea motilității intestinale)	Loperamide (analog de opiace care nu depășește bariera hematomeningee) Opiacee (codeine)	*Imodium* 4 mg po initial, după care câte 2 mg po după fiecare scaun diareic	Loperamid este agonist pe receptori opioizi, dar fără efect central (la gravidă, categoria C de risc FOA). Este comtraindicat în diareea de cauză infecțioasă
Soluții de electroliți	Săruri de rehidratare hidroelectrolitică (*Gesol*)	1 plic dizolvat în 250 ml apă; Doza 50-80 mg/kg corp/zi în funcție de forma clinică	*Gesol*-plicuri 15 g conțin/1l apă: 10 g glucoză, 1.75 g Nacl, 1,25 g NAHCO3 și 0.75 g KCL

Legendă:
po= per os; im = intramuscular; iv= intravenous

O mențiune aparte trebuie făcută în ceea ce privește tratamentul antitermic și cel antiinflamator.

1.1. Tratamentul antitermic

Febra reprezintă un mecanism de apărare reglat de hipotalamus, ea fiind indusă de prostaglandinele E2, a căror sinteză este stimulată în principal de citokinele endogene dar şi de molecule bacteriene (lipopolizaharide, superantigene, toxine diverse).
Prostaglandinele E2 sunt în acelaşi timp un mediator esenţial al răspunsului inflamator şi un imunomodulator important. De aceea medicaţia antitermică remite parţial şi efectul inflamator, ceea ce, de fapt, explică şi beneficiul clinic.
Febra este un mecanism de apărare, prin care organismal încearcă să se opună multiplicării agenţilor patogeni. Din păcate, atunci când are valori mari, febra are şi o serie de efecte negative: deshidratarea pacientului (pacientul pierde 200 ml apă/m^2 suprafaţă corporală, pentru fiecare 1 grad Celsius peste 38°C), convulsii, cefalee, confuzie sau obnubilare la vârstnici.
Febra în sine este rareori periculoasă la adult, iar tratamentul acesteia în infecţiile severe nu influenţează mortalitatea. [2,3]. Cu toate acestea, medicaţia antitermică (antipiretică) este utilizată frecvent în terapia bolilor antiinfecţioase. Cele mai eficiente antipiretice sunt:

- ***Metamizol sodic**: Algocalmin* (1 cp=500 mg, 1f=1g/2ml).
  - Doza recomandată pentru efectul antitermic: la adult: 500-1000 mg x 3 /zi, po sau im
  - Reacţii adverse: reacţii alergice (inclusiv şoc anafilactic), leucopenie (agranulocitoza)
  - Trebuie evitat în sarcină, deoarece este teratogen în trimestrul 3 de sarcină
- ***Ibuprofen:*** Ibuprofen (1 cp=200, 400, 600 mg)
  - Doza:
    - La adult: 200-400 mg la 4-6 ore, iv, po.
    - La copil: 5-10 mg/kg/zi, la 6-8 ore.
    - În general, se recomandă cea mai mică dinre dozele eficiente;
  - Reacţii adverse:
    - Reacţii alergice,
    - Epigastralgii, hemoragii gastrointestinale,
    - Mielotoxicitate.
    - În doze mari, ibuprofenul creşte riscul trombotic (x 2), la nivel periferic sau central, inclusiv riscul de infarct miocardic acut sau de AVC. [4]
  - Contraindicaţii:
    - Pacienţi astmatici,
    - Pacienţii cu alergici cunoscute la AINS;
  - În sarcină, ibuprofesnul se află în categorie *"C"* FDA (contraindicat în sarcină).
- ***Acetaminofen:*** *Paracetamol* (1 cp=500 mg, 1 fl=1 g)
  - Doza:
    - La adult: 1-4 g/zi (500 mg la 4 ore, fără a depăşi 4 g/zi), iv sau po
    - La copil: 15 mg/kg/zi, împărţită în 4-6 prize /zi, la interval de 4-6 ore (dozare în funcţie de vârstă/greutate)
  - Reacţii adverse: hepatotoxicitate
  - În sarcină, acetaminofenul se află în categorie "B" FDA (permis în sarcină).

Atenţionări:

- Nu se utilizează acid acetil salicilic (AAS) ca antitermic sau antiinflamator în infecţiile virale (în special în gripă, varicelă, infecţia HIV şi alte infecţii virale) datorită riscului de sindrom *Reye* (encefalopatie acută însoţită de degenerescenţă grăsoasă a ficatului). Diclofenacul şi acetaminophenul au fost foarte rar implicate în agravarea sau inducerea sindromului *Reye*.
- Corticoterapia nu trebuie utilizată ca antitermic în bolile infecţioase, datorită efectelor adverse: efect proinfecţios, hemoragii digestive.
- Reacţiile adverse ale medicaţiei antiinflamatorii trebuie avute în vedere şi comparate cu efectele benefice: ameliorarea cefaleei, a mialgiilor, a ventilaţiei, a consumului de oxigen, a tahicardiei compensatorii [5].
- Tratamentul antitermic empiric poate întârzia diagnosticul şi poate masca unele complicaţii, de aceea nu trebuie să fie utilizat abuziv. Utilizarea lui este însă absolut necesară la pacienţii cu risc cardio-respirator sau neurologic şi mai ales la copii (riscul de convulsii febrile).

2. TRATAMENTUL PATOGENIC

Terapiile patogenice se adresează interacțiunii microorganismului cu gazdă, spre deosebire de tratamentul etiologic, care țintește direct agentul etiologic.
Aceste terapii s-au diversificat mult în ultimii 10 ani ca urmare a numeroaselor studii care au conturat mai bine mecanismele patogenice în infecții. Deși, în acest moment, terapia patogenică uzuală se referă la terapia antiinflamatorie, viitorul poate schimba această optică având în vedere rezistența bacteriană crescândă față de antibiotice și dificultatea de a dezvolta noi molecule de antibiotice.
Terapiile patogenice vizează următoarele aspecte:

- Protecția și refacerea barierelor anatomice:
    - Refacerea ecosistemului intestinal prin transplant de materii fecale,
    - Modularea microbiomului prin probiotice
- Combaterea biofilmului
- Terapia fagică
- Tratamentul inflamației:
    - Antiinflamatorii nonsteroidiane (AINS)
    - Corticoterapia
- Imunoterapia:
    - Utilizarea anticorpilor monoclonali
    - Utilizarea citokinelor
    - Utilizarea imunoglobulinelor de uz intravenos

2.1. Protecția și refacerea barierelor anatomice

Organismul uman se află într-o relație simbiotică cu germenii care colonizează tegumentele și mucoasele. Comunitatea de germeni găzduită de organism poartă numele generic de microbiotă, iar totalitatea genomurilor care alcătuiesc microbiota constituie microbiomul uman. Microbiomul uman depășește cu mult genomul organismului gazdă și contribuie în mod esențial la modularea imunității organismului încă din primele zile de viață. Eubioza este definită ca fiind o stare de echilibru stabilă a comunității microbiene ce constituie microbiota, ea având un rol esențial în asigurarea unei protecții eficiente la nivelul barierelor anatomice (tegumente, mucoasa respiratorie, genitală, digestivă, uroepiteliu) [6].
Disbioza reprezintă un dezechilibru în compoziția și funcția microbiotei.
Cea mai bogată comunitate microbiană este găzduită de tracul gastrointestinal. Există în prezent dovezi ale implicării disbiozei intestinale în bolile inflamatorii, atopii, obezitate dar și în unele infecții. Astfel, această comunitate asigură protecția împotriva germenilor patogeni dar și împotriva invaziei pathobiontilor autohtoni (pathobiont=microorganism potențial patogen care aparține microbiotei). Cel mai cunoscut exemplu îl constituie infecția invazivă cu *Clostridium difficile*, o bacterie prezenă în microbiota intestinală, care devine predominentă în intestin după tratamente cu antibiotice. Importanța unui ecosistem intestinal funcțional este clar dovedită în acest caz, de faptul că, transplantând o microbiotă normală exogenă, echilibrul ecosistemului intestinal se reface, iar infecția cu *Cl. difficile* se remite spectaculos.
Transplantul de materii fecale
Transplantul de microbiotă fecală provenită de la un donator este un procedeu prin care o probă de materii fecale de la un donor compatibil și sănătos, mixată cu o soluție salină, este introdusă în intestin printr-un procedeu minim invaziv (colonoscopie, sigmoidoscopie, endoscopie, clismă). Există studii recente în care adminstrarea a fost efectuată pe cale orală (capsule) [7]. Procedeul, descoperit în China, a fost folosit inițial în medicina veterinară, iar din 2013 este considerat de FDA o modalitate investigațională de terapie. Materiile fecale sunt considerate produs biologic, iar reglementările FDA și EMA legate de eligibilitatea donatorilor, procesarea materiilor fecale și administrarea lor nu sunt încă bine stabilite.
Indicații [8]

- Infecții recurente cu *Cl. Difficile*, care nu răspund la terapia convențională cu antibiotice sau au risc important de spitalizare.
- Infecții moderate cu *Cl. Difficile*, care nu au răspuns la terapia standard după 7 zile
- Infecții severe (fulminante) cu *Cl. Difficile*, fără răspuns la o terapie maximală după 48 ore

Metoda este ieftină, fără riscuri și eficientă în >90% din cazurile severe, care nu au alte opțiuni de tratament.
Modularea microbiomului prin probiotice
Echilibrul ecologic al comunității microbiene intestinale poate fi menținut și prin adminstrarea exogenă a unor bacterii.

Probioticele sunt microorganisme vii, nonpatogene, care pot fi administrate po pentru a reface echilibrul florei intestinale. Dintre acestea, fungul *Saccharomyces boulardii* şi bacteriile producătoare de acid lactic (*Lactobacillus* si *Bifidobacterium*) au dovedit în diverse studii un efect benefic, protector prin reducerea pH-ului intestinal, reducerea colonizării cu bacterii patogene şi chiar prin imunomodulare locală. Probioticele nu au produs efecte adverse, au fost bine tolerate, dar rezultatele sunt însă insuficiente pentru recomandări extinse. Ele sunt considerate suplimente alimentare.

Forme de prezentare: capsule, pulbere (uneori inclusă în produse alimentare fermentate). Dozarea şi viabilitatea bacteriilor din probiotice este diferită de la un produs la altul. Este esenţial ca bacteriile din probiotice să ajungă să colonizeze tractul intestinal într-o formă viabilă. De aceea se administrează la 2 ore distanţă de antibiotice (probioticele cu *Lactobacili*) sau de antifungice (probioticele cu *S. bulardi*). Durata tratamentului cu probiotice trebuie să depăşească cu 2 săptămâni perioada de administrare a antibioticelor. Dozele depind de concentrarea per capsulă a bacteriilor conţinute. Pentru probioticele cu *Lactobacili* doza este de 1- 2 cp (plicuri)/zi, iar pentru probioticele cu *S. bulardi* doza este de 250-1000 mg/zi.

Indicaţii

Probioticele au fost investigate în diverse studii pentru un posibil efectul profilactic al complicaţiilor infecţioase, în special la pacienţi cu enterocolite (HIV, diareea călătorilor, enterocolita necrotică, infecţii cu *Cl. difficile*, diaree cu rotavirusuri etc), fără rezultate concludente până în prezent [6].

Numeroasele studii aflate în prezent în derulare vor clarifica mai mult rolul microbiomul uman şi al probioticelor în profilaxia infecţiilor.

2.2. Combaterea biofilmului şi a aderenţei microbiene

Biofilmul este o structură formată din microorganisme şi polimeri (matrice extracelulară) care aderă între ele şi în acelaşi timp aderă de o suprafaţă (mucoase, tegumente). Aderenţa este facilitată de factori bacterieni determinaţi genetic (pili, motilitate, mesageri moleculari, cyclic-di-GMP).

Biofilmul este o structură complexă care protejează celulele microbiene de răspunsul imun şi de acţiunea antibioticelor. Întrucât biofilmul este una dintre cele mai puternice structuri de apărare construite de microorganisme, descoperirea unor metode terapeutice antibiofilm, utilizabile în practica curentă ar permite succesul terapeutic în infecţiile de cateter, infecţiile pe materiale protetice sau infecţiile pe orice alt material străin [9]. Una din strategiile interesante împotriva formării de biofilm o reprezintă polimerii antiadezivi şi utilizarea de peptide antimicrobiene.

Peptidele antimicrobiene sunt molecule active ale imunităţii native, cu spectru antimicrobian ultralarg şi potenţial imunomodulator şi care sunt indispensabile apărării antiinfecţioase. Lipsa *cathelicidinei*, singurul peptid antimicrobian specific uman, predispune la infecţii recurente şi sepsis sever. Pretratarea cateterelor cu cathelicidină sintetică inhibă colonizarea cu *P. aeruginosa* si *S. aureus* la nivelul cateterelor, iar tratamentul cu cathelicidină al plăgilor infectate cu *P. aeruginosa* este mai eficient decât cel antibiotic, inclusiv pe tulpinile multirezistente. Catelicidina a fost testată experimental în fibroza chistică, infecţiile urinare şi cutanate cu germeni rezistenţi, infecţii cu *Mycobacterium tuberculosis* şi în şocul endotoxinic. Avantajele utilizării catelicidina sunt: spectrul antibacterian, antifungic şi antiviral, mecanism de acţiune diferit faţă de antibiotice, acţiunea sinergică cu antibioticele (favorizarea fagocitozei şi inactivarea endotoxinei în sepsis) şi de efectul imunomodulator asociat [10]. În tabelul 2 sunt redate câteva din metodele antibiofilm aflate în studii experimentale avansate.

Tabelul 2. Metode de combatere a biofilmului

Metoda	Importanţa în infecţii
Polimeri antiadezivi utilizaţi în producerea de catetere vasculare, proteze [11]	Împiedică adeziunea şi formarea de trombi - efecte demonstrate pentru *E coli, P. aeruginosa, S aureus* şi diverse specii de streptococci, etc.
Biosinteza de cathelicidină şi analogi [10]	Acţiune imunomodulatoare şi antiinfecţioasă concomitentă (experimente în curs, în infecţiile cu *P aeruginosa, Mycobacterium tuberculosis, Acinetobacter spp, S.aureus*, şoc endotoxinic).
Inhibiţia di-GMP-ciclic [12]	Inhibă motilitatea (*V. holerae*), aderenţa (*Cl. dificille*), formarea biofilmului (*P. aeruginosa, S. aureus*) Activează imunitatea şi implicit răspunsul inflamator Adjuvant în vaccinuri
Utilizarea de pilicide (inhibitori ai sintezei pililor bacterieni) [13, 14]	Utilizare în infecţii urinare cauzate de *E. Coli* cu uropatogenitate înaltă (capacitate de aderenţă ridicată şi recurenţe multiple).

2.3. Terapia fagică

Bacteriofagii sunt virusuri care infectează bacteriile. Aceştia sunt paraziţi intracelulari, care pătrund în celulă prin receptori specifici, îşi injectează DNA-ul propriu în celula bacteriană şi utilizează maşinăria biochimică a bacteriei care va elibera noi elemente fagice. Ulterior celula bacteriană se dezintegrează (fagi litici). Există şi fagi care îşi integrează DNA-ul propriu în cromozom (lizogenizare), apoi se replică cu bacteria şi devin litici după mai multe cicluri. Fagii se pot fixa pe un singur tip de receptori sau pe mai multe tipuri de receptori. Terapia fagică, descoperită în 1896, utilizată iniţial cu entuziasm sub formă orală sau injectabilă (1940) a fost abandonată ulterior în ciuda efectului antibacterian clar. În prezent, în pofida avantajelor (Tabelul 3) terapia fagică are puţini susţinători [15]. Totuşi, lisinele eliberate de fagi sunt reconsiderate în prezent, fiind experimentate începând cu 2013 în diverse boli infecţioase, ca terapie alternativă sau complementară în raport cu antibioticele (ex.în infecţiile osteoarticulare cronice) [16].

Tabelul 3. Avantaje şi dezavantaje în terapia cu bacteriofagi

Avantaje [17, 18]	-Fagii nu atacă celulele eucariote şi nu acţionează pe flora umană -Pot fi activi pe flora bacteriană rezistentă -Nu produc efecte adverse -Nu dezvoltă o rezistenţă înaltă.
Limitări	-Răspunsul imun în această terapie nu este încă descifrat -Există dificultăţi tehnice de obţinere a fagilor -Riscul de integrare în DNA-ul uman nu este cunoscut -Liza bacteriană brutală poate produce endotoxine

2.4. Tratamentul antiinflamator

Inflamaţia este un răspuns de apărare nespecific. Are la bază activarea răspunsului imunitar nativ (fagocitoza, sistem complement, mediatori celulari), fiind o componentă importantă şi obligatorie în apărarea organismului. Un răspuns inflamator controlat este puternic corelat cu eliminarea agresiunii microbiene. Un răspuns inflamator excesiv reprezintă prima verigă a sepsisului.

Terapia antiinflamatorie în infecţiile acute are:

- *Efecte benefice* prin limitarea efectelor locale şi generale ale inflamţiei excesive asociate infecţiei.
- *Efecte negative:*
    - Facilitează diseminarea locală a infecţiei, atunci când corticoterapia nu este însoţită de o antibioticoterapie eficientă. Din această cauză corticoetrapia este contraindicată în infecţiile cutanate şi de părţi moi, precum şi în infecţiile herpetice (HSV1/HSV2 şi VZV).
    - În meningitele bacteriene, prin scăderea inflamaţiei meningelui, corticoterapia va limita difuziunea unor antibiotice în LCR, cu scăderea concentraţiei antibioticelor în LCR şi implicit cu scăderea eficienţei acestora. Se ştie că unele antibiotice difuzează mai bine în LCR atunci când meningele este inflamat (ex. penicilinele).
    - Induce o imunodepresie, care în absenţa unei terapii etiologice eficiente va favoriza replicarea microbiană şi va putea antrena agravarea sau cronicizarea infecţiei. De asemenea, corticoterapia poate favoriza reactivarea unor infecţii latente (TBC, VHB etc).
    - Efectele secundare specific corticoterapiei.

Inflamaţia acută de cauză infecţioasă se combate în primul rând cu ajutorul tratamentului etiologic care înlătură cauza. Efectele secundare ale răspunsului inflamator excesiv se pot corecta parţial cu tratament antiinflamator nonsteroidian sau steroidian (Tabelul 4). De menţionat că în cazul dozelor mari, efectul antiinflamator al corticoizilor devine efect imunosupresiv, afectând imunitatea celulară şi ulterior pe cea umorală. Doze de hemisuccinat de hidrocortizon (HHC) de 200-300 mg/zi timp de 5 zile au fost folosite în şocul septic, dar indicaţia a fost reconsiderată ulterior datorită rezultatelor neconcludente (cu excepţia insuficienţei corticosuprarenale asociate). Corticoterapia are indicaţii restrânse în infecţii, datorită studiilor insuficient de relevante, precum şi din cauza riscului efectelor adverse (hemoragii digestive, perturbarea metabolismului glucidic, retenţie hidrosalină, tulburări psihice), în special la persoanele cu factori favorizanţi [19]. Evaluarea beneficiilor şi excluderea contraindicaţiilor sunt obligatorii în orice recomandare de corticoterapie.

Inflamaţia cronică este de obicei de cauză noninfecţioasă (autoimună sau nu) dar poate fi întâlnită şi în infecţia HIV, unde are semnificaţie patogenică importantă. În acest caz, răspunsul inflamator cronic se menţine în pofida supresiei virusologice (viremia HIV nedetectabilă) obţinute sub o terapie ARV eficientă. Terapia antiinflamatorie la aceşti pacienţi nu este nici ea eficientă, iar terapiile alternative sunt încă în studiu [20].

Corticoterapia va deprima funcțiile limfocitelor B și T și va altera funcția macrofagelor. Aceste efecte ale corticoizilor pot fi utile în terapia unor infecții care se asociază cu inflamație importantă. Prescrierea corticoizilor pentru efectul antiinflamator trebuie obligatoriu asociată cu terapie etiologică eficientă (antibacteriană, antivirală, antifungică). Înainte de a prescrie corticoizii într-o infecție este important să se efectueze o evaluare a beneficiilor așteptate versus riscurile aferente favorizării multiplicării microbiene pe care o va antrena corticoterapia. Din cauza acestor riscuri, indicațiile actuale ale corticoterapiei în bolile infecțioase sunt extrem de limitate (Tabelul 4). O corticoterapie sistemică cu o durată mai mică de 5 zile nu pare a crește susceptibilitatea la infecții, motiv pentru care se recomandă ca durata corticoterapiei în bolile infecțioase să fie limitată ori de câte ori este posibil la 5 zile.

Tabelul 4. Indicațiile corticoterapiei în infecții [21, 22]

Tipul infecției	Indicație	Doza
Neuroinfecții	Meningite purulente la copil: - *N.meningitides* - *S.pneumoniae* - *H. influentzae*	Dexametazona iv, 0.6 mg/kg/zi (0.15 mg/kg la fiecare 6 ore) x 2-4 zile * Dexametazona trebuie administrată concomitent cu antibioticele, cu mențiunea că prima doză de dexametazonă trebuie sa fie administrată fie înainte de antibiotic, fie la cel mult 4 ore după prima doza de antibiotic.
	Meningite purulente la adult: -*S. pnemoniae* -*N. meningitides* (opțional)	Dexametazona iv, 40 mg/zi (10 mg la fiecare 6 ore) x 2-4 zile * Dexametazona trebuie administrată concomitent cu antibioticele, cu mențiunea că prima doză de dexametazonă trebuie sa fie administrată fie înainte de antibiotic, fie la cel mult 4 ore după prima doza de antibiotic.
	Meningoencefalita TBC	Dexametazona, iv: - în prima săptămână - 0,4 mg/kg/zi - în a 2-a săptămână – 0,3 mg/kg/zi - în a 3-a săptămâna – 0,2 mg/kg/zi - în a 4-a săptămână – 0,1 mg/kg/zi - după care doza se scade progresiv în următoarele 4 săptămâni, până la un total de 8 săptămâni sau Prednison, po, 1 mg/kg/zi timp de 4 săptămâni, apoi cu scăderea progresivă a dozei până la un total de 8 săptămâni.
Infecții respiratorii	Mononucleoza infecțioasă complicată (neurologic, cardiac, hematologic, hepatic)	Prednisone, po, 0.5 mg/kg/zi, 5-7 zile
	Crup (laringita acută obstructivă) de etiologie virală (v. gripal, v. rujeolic): -la copil - indicația de corticoterapie este controversată -la adult - indicație este posibilă	La copil, în caz de necesitate se practică traheotomia și eventual se recomandă: dexametazona, iv, 0.3 mg/kg x 3 zile La adult: prednison, po, 0.5 mg/kg/zi x 3 zile
	Bronșiolita capilară a copilului (catarul sufocant)	Dexametazona, iv, 0.3 - 0,6 mg/kg/zi x 3 zile
	Bronchospasm important	Prednisone, po, 0.5 mg/kg/zi x 5-7 zile
	Pneumocistoza	Se instituie urgent, prednison, po: - Inițial: 60-80 mg /zi, în 2 prize/zi, în primele 5 zile - Apoi: 40 mg/zi în următoarele 5 zile - Apoi: 20 mg/zi, până la un total de 21 zile. sau Metilprednisolon iv: se începe cu o doză egală cu 75% din doza orală sau 1 mg/kg/zi timp de 5-10 zile, după care doza scade progresiv până la un total de 21 zile.

	Tuse convulsivă – forme severe	Prednison, po, 0,5 mg/kg/zi, 5-7 zile.
	Aspergiloza bronho pulmonară -forma astmatiformă	Prednison, po, 1 mg/kg/zi, în perioada simptomatică
Infecții oculare	Endoftalmita bacteriană	Dexametazona intravitreal și subconjunctival
	Keratite virale sau bacteriene	Corticoizii topici sunt contraindicați
	Keratita herpetică (HSV1) sau zosteriană (VZV)	Corticoizii sunt contraindicați atât topic, cât și sistemic, cu excepția unor forme severe de keratită, la care pot fi administrați corticoizi dar numai în asocierea cu o terapia antivirală adecvată (aciclovir-corect dozat)
	Toxocaroza oculară	Prednison, po, 1 mg/kg/zi, 10 zile, în asociere cu albendazol.
Sepsis	Șoc septic cu insuficiență corticosuprarenală	HHC, iv: 200 mg/zi, dar numai în asociere cu o antibioticoterapie adecvată ca spectru și doze
Infecția HIV	Sindrom inflamator de reconstrucție imună (IRIS) Toxoplasmoza cerebrală, cu edem cerebral important și efect de masă	Prednison, po, 1,25 mg/kg/zi (50-80 mg/zi), timp de 2-4 săptămâni, după care scădere progresivă pentru 6-12 săptămâni. Corticoterapie în asociere cu terapia etiologică specifică.
Manifestări alergice / anafilactice	Boala serului, alergii medicamentoase, reacție Herxheimer	HHC, iv: 200 mg, 1-3 zile Sau Prednison, po: 0,5 mg/kg/zi, 3 zile
Orhita urliană		AINS sau Prednison po: 0,5-1 mg/kg/zi, 5-7 zile
Pericardita acută		**În pericarditele non-TBC:** AINS sau Prednison po, 0,5-1 mg/kg/zi, 5-7 zile **În pericardita TBC**: prednison, po 1 mg/kg/zi timp de 3 săptămâni, după care doza se scade progresiv, durata totală a tratamentului fiind de 8 săptămâni.

Atenționare.

În infecțiile cutanate și hepatitele acute virale, corticoterapia este contraindicată din cazua faptului că poate agrava evoluția prin stimularea replicării microbiene. În cardiopatiile infecțioase (mio/pericardite) și în unele infecții respiratorii (angine, sinuzite, bronșiolite) nu există indicații precise pentru corticoterapie în ghidurile terapeutice.

În meningitele acute purulente, corticoterapia prin efectul ei antiinflamator poate reduce mortalitatea și poate preveni complicațiile severe și sechelele neurosenzoriale la copil și adult. Acest efect a fost bine documentat numai pentru meningita pneumococică și meningita cu *H. influenzae.* Durata corticoterapiei nu trebuie să depășească 3-4 zile, deoarece prin scăderea inflamației meningelui va determină o scădere a difuziei antibioticului în LCR, ceea ce va scădea concentrația antibioticului în LCR și va conduce la scăderea eficienței antibioticotrapiei. Corticoterapia trebuie menținută în funcție de evoluție numai câteva zile, până se depășește riscul vital.

În meningita TBC, ca și în celelalte afectări tuberculoase de seroase (pleurezie, pericardită, peritonită) este necesară asocierea corticoterapiei la terapia antituberculoasă, deoarece s-a demonstrat că va reduce mortalitatea și rata sechelelor fibroase, constrictive la nivelul seroaselor. Corticoterapia mai este indicată și în alte forme de TBC: tuberculoza hematopoetică cu pancitopenie, miliara TBC hipoxemiantă, adenopatiile voluminoase TBC care nu regresează sau care continuă să crească în dimensiuni sub tratament anti-TBC, sindromul de reconstrucție imună la pacientul cu infecție HIV și TBC.

În pneumocistoza survenită la pacienții cu SIDA, corticoetrapia va conduce la scăderea mortalității, în special în formele complicate, în care PaO2 ajunge sub 70 mm Hg. Utilizarea corticoterapiei la un astfel de pacient puternic imunodeprimat poate favoriza reactivarea CMV, apariția unei infecții sistemice cu Mycobacterii atipice sau la apariția / agravarea unui sarcom Kaposi.
La începutul antibioticoterapiei în sifilis poate apare o reacție inflamatorie sistemică importantă (reacție *Herxheimer*), motiv pentru care se recomandă ca inițierea antibioticoterapiei în sifilis să fie însoțită de o scurtă corticoterapie.
Immunodepresia survenită în timpul corticoterapiei prelungite poate permite reactivarea unor germeni intracelulari (Tabelul 5). S-a observat un risc de reactivare al infecției HBV după întreruperea terapiei cortizonice, chiar după cure de numai 2-3 saptamani, precum și riscul de decompensare hepatică ulterioară [23].

Tabelul 5. Infecții latente care pot fi reactivate de corticoterapia în doze mari [24]

Virusuri	CMV, EBV, HSV, VZV
Bacterii	*Listeria monocytogenes, Legionela pneumophila, Mycobacterium tuberculosis*
Fungi	*Candida spp, Cryptococcus spp, Coccidioides spp.*
Protozoare	*Toxoplasma gondii, Cryptosporidium spp*

2.5. Imunoterapia

(a se vedea și capitolele 6 și 7)

Administrarea de ser și vaccinarea au fost primele intervenții terapeutice care s-au dezvoltat în bolile infecțioase. Astfel, după descoperirea toxinei difterice, *von Behring* și *Kitasato* au dezvoltat metode de imunoterapie pasivă prin utilizarea serului antitoxic. Utilizarea serului specific s-a aplicat ulterior și în alte boli (scarlatină, meningita meningococică, rabie etc), dar în prezent această modalitate terapeutică a rămas aproape istorică. Vaccinurile în schimb s-au dezvoltat continuu. Interesul pentru imunoterapie s-a reluat odată cu dezvoltarea imunologiei și cunoașterea mai exactă a mecanismelor de imunomodulare. Terapia imunomodulatoare este în prezent o modalitate de control atractivă în infecțiile virale, în măsura în care tehnologiile de inginerie genetică se dezvoltă și pot furniza molecule mai ieftine și mai puțin toxice. Tehnologiile de producere a anticorpilor monoclonali și a citokinelor reprezintă un progres considerabil în acest domeniu.

2.5.1. Utilizarea anticorpilor monoclonali în bolile infecțioase

Anticorpii monoclonali sunt anticorpi monospecifici (de regulă IgG) care recunosc un singur epitop și care sunt produși de un singur tip de celule. Tehnologia de producere a fost pusă la punct în 1975, fiind recompensată cu un premiu Nobel în 1982. Anticorpii monoclonali sunt utilizați cu succes în neoplazii, boli autoimmune și transplant. Ei pot fi de origine murină (*"- momab"*), chimerică (*"-ximab"*), umană ("-mumab") și umanizată ("zumab"). Deși există numeroase studii efectuate în bolile infecțioase, până în prezent numai 5 anticorpi monoclonali au primit aprobări pentru utilizare în patologia infecțioasă (Tabelul 6). Se află în derulare însă peste 400 trialuri clinice cu molecule noi de anticorpi monoclonali.

Tabelul 6. Anticorpi monoclonali aprobați pentru terapia bolilor infecțioase

Anticorpi monoclonali	Germen	Faza/mechanism	Indicații
Palivizumab Aprobat în 1998	Virus sincițial respirator (VSR)	Inhibă pătrunderea VSR în celulele mucoasei respiratorii	- Profilaxia infecției cu VSR la sugari : injecții im lunare; - Categoria "C" FDA în sarcină - Nu are alte contraindicații
Raxibacumab Aprobat în 2012	*B.anthracis*	Previne atașarea toxinei de receptori	- În tratamentul antraxului inhalator, în asociere cu tratamentul antibiotic - Profilaxia antraxului în asociere cu vaccinul - Nu are contraindicații până în prezent
Obiltoxaximab Aprobat în 2016	*B. anthracis*	Previne atașarea toxinei de receptori	- În tratamentul antraxului inhalator în asociere cu tratamentul antibiotic - Profilaxia antraxului în asociere cu vaccinul - Nu are contraindicații până în prezent
Bezlotoxumab Aprobat în 2016	*Cl. difficile*	Se leagă de toxina B (nu se leagă de toxina A)	- Prevenția recurențelor - Recomandat pentru pacienți cu risc înalt de recurențe - Administrare iv, doză unică - Nu are contraindicații
Ibalizumab Aprobat în 2018	Infecția HIV	Anti receptor CD4 (inhibitor de intrare)	- Indicat la pacienți cu infecție HIV, pluriexperimentați terapeutic, cu rezistențe multiple la ARV, fără alte opțiuni terapeutice

Avantajele acestor noi terapii sunt legate de specificitatea înaltă, toxicitatea redusă și de timpul de înjumătățire lung (~20 zile), care permite adminsitrarea lor în doză unică sau la intervale lungi. În prezent, utilizarea lor este complementară terapiilor standard, iar costul de producție este încă foarte înalt. De aceea majoritatea indicațiilor sunt de nișă, cu excepția *Ibalizumab*-ului, care este de mare interes în infecția HIV, atât în terapie, cât și în profilaxie. Avantajele oferite de *Ibalizumab* sunt multiple: potență antivirală înaltă, risc scăzut de apariție în timp a rezistenței, posibilitatea de asociere cu alte antiretrovirale, reacții adverse minime, eficiență dovedită în stadiile avansate de boală [25]. *Ibalizumab* se profilează ca singurul antiretroviral utilizabil în prezent la pacienții cu infecție HIV, cu multiple rezistente și fără soluții terapeutice.
De menționat că anticorpii monoclonali cu rol de inhibitori ai unor cytokine, utilizați ca terapie biologică în unele afecțiuni inflamatorii, boli autoimune sau hemopatii maligne, pot reactiva anumite infecții latente (TBC, virusuri hepatitice etc). Este vorba de:

- ***Inhibitorii de TNF alfa*:** infliximab (*Remicade*), adalimumab (*Humira*), ofatumumab (*Arzerra*). *Infliximab-ul* crește riscul de reactivare a TBC și a infecției cu HBV, cu apariția de forme fulminante de hepatită acută. *Rituximab-ul* (anti-CD20), utilizat la pacienții cu limfoame maligne, are cel mai înalt risc de reactivare a infecției VHB, motiv pentru care este esențial screeningul pentru VHB, VHD și VHC (AgHBs, AcHBs, AcHBc IgG, AgHBe, AcHBe, AcVHD-IgG, Anti-VHC) înainte de inițierea rituximab-ului. Pacienții cu markeri pozitivi pentru VHB trebuie să primească terapie antivirală cu entecavir sau tenofovir, care să preceadă cu 2 săptămâni inițierea rituximab-ului, să însoțească rituximab-ul și să fie continuată încă 6 luni după întreruperea acestuia. [26]. Inhibitorii de TNF alfa nu au indicație în patologia infecțioasă, cu excepția sindromului de reconstrucție imună (din infecția HIV) rezistent la corticoterapi.
- ***Antagoniști de receptori de interleukină***: Ustekinumab (*Stelara*) și alții au fost implicați și ei în reactivarea HBV.

2.5.2. Utilizarea citokinelor în modularea răspunsului imun

Citokinele sunt mediatori celulari ai imunității, cu rol important în răspunsul inflamator local și sistemic, în imunitate și în hematopoieză. Dintre acestea, 4 tipuri de cytokine sunt utilizate în mod curent în terapia sau profilaxia unor boli infecțioase: interferonul α și ɣ, factorul de stimulare granulocitară (G-CSF) și factorul de stimulare granulocitară și macrofagică (GM-CSF).

Interferonii

(a se vedea și capitolul 10 - Hepatitele acute virale)

Interferonii (IFN) sunt citokine cu triplu rol: antiinfecțios, antitumoral și imunomodulator. În funcție de receptorii pe care acționează, IFN se clasifică în: IFN de tip 1 (IFN-α și IFN-β), IFN de tip 2 (IFN-ɣ) și IFN de tip 3.
Interferonii de tip 1 și 3 pot fi produși de un număr mare de celule în cursul infecțiilor virale, în timp ce IFN de tip 2 este produs de celulele imune stimulate de IL12. Deși au fost descoperiți în 1957, utilizarea în terapie a interferonilor a fost posibilă numai după 1980, odată cu dezvoltarea tehnicilor de inginerie genetică și de obținere a IFN uman recombinant, o formă purificată și accesibilă ca preț. În terapie se folosesc mai multe tipuri de interferon (tabelul 7).

Tabelul 7. Forme farmaceutice de interferoni utilizate în bolile infecțioase

Denumire generică	Denumire comercială	Indicație-Tipul de infecție
Interferon α 2a	*Roferon A*	Infecții severe și recurente cu papilomma virusuri (HPV) la pacienți cu infecție HIV (condiloma acuminata) Infecție HHV8: sarcomul Kaposi la pacienții cu infecție HIV
Interferon α 2b	*Intron A*	Infecții severe cu HPV la pacienți cu infecție HIV (condiloma acuminata) Infecție HHV8: sarcomul Kaposi la pacienții cu infecție HIV
PEGylated interferon α 2a	*Pegasys*	Infecție HBV și HDV
PEGylated interferon α 2b	*PegIntron*	Infecție HBV și HDV
Interferon ɣ 1b	*Actimmune*	Infecții în boala granulomatoasă cronică (profilactic)

Interferonul-α
IFN-α este o citokină cu efect predominent antiviral, dar și imunomodulator. IFN-α ste produs de limfocite macrofage, celule endoteliale, hepatocite și celule dendritice. Celulele dendritice reprezintă cel mai mare producător de IFN-α, producând de 1000 ori mai mult IFN-α decât alte celule. Acest IFN activează în special macrofagele și limfocitele NK, prin care își exercită efectul antiviral și stimulează producerea de anticorpi. El are și o acțiune antitumorală, dar din păcate are și un efect de potențare a autoimunității. Din efectele sale decurg și indicațiile: anumite tipuri de neoplazii și unele infecții virale (în special HBV și HDV)

Indicații (Tabelele 8 și 9)
IFN-α este indispensabil în controlul infecției HBV unde intervine în special ca imunomodulator al răspunsului imun, acțiune prin care potențează clearance-ul viral, asigurând în acest fel și prevenirea apariției carcinomului hepatic. Din păcate succesul terapeutic exprimat prin clearance-ul viral este limitat (< 30% răspuns virusologic susținut), fiind grevat de numeroase reacții adverse. Cu toate acestea IFN-α continuă să fie acceptat în prezent ca opțiune terapeutică în hepatita cronică B [27, 28].
IFN-α intervine ca imunomodulator în infecția HBV complicată cu glomerulonfrită (forma proliferativă mesangială) și cu poliarterită nodoasă.
În hepatita cronică D, IFN-α este singura opțiune terapeutică.
Virusul hepatitic C are capacitatea să inactiveze căile intracelulare de sinteză ale IFN-α. Terapia convențională cu IFN-α și ribavirină în infecția cu HCV s-a dovedit insuficientă, având o rată de vindecare redusă (40-60%), motiv pentru care actualmente, pentru infecția VHC se utilizează exclusiv moleculele antivirale cu acțiune directă (DAA), cunoscute și sub numele de terapii IFN–free.
IFN-α este imunosupresiv în infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* și HIV. În infecția HIV, IFN-α poate promova activarea imună și progresia bolii, contribuind la reducerea numărului de limfocite CD4. De altfel, rolul imunosupresiv și proinfecțios al IFN-α stă la baza contraindicației de administrare la pacienții cu infecții active, în special infecții bacteriene.

Efectele adverse
Efecetele adverse variază de la bolnav la altul, majoritatea sunt reversibile și dispar după întreruperea tratamentului sau chiar în timpul tratamentului. Ele pot fi monitorizate și corectate în mare parte printr-o terapie adjuvantă.
Cele mai frecvente reacții adverse (>30%) sunt:
- Febră, frisoane, mialgii - apar la câteva ore după înjecția cu IFN-α și dispar în 1-2 zile
- Astenie fizică persistentă
- Mielosupresie cu afectarea tuturor liniilor (hematii, leucocite trombocite), care este dependentă de doză și poate necesita corecții cu factori de creștere.
Există un număr foarte mare de alte efecte adverse, care apar ocazional, dintre care mai importante sunt: sindromul depresiv și tiroidita autoimună, care pot impune întreruperea tratamentului cu IFN-α.

Contraindicații
Principalele contraindicații pentru terapia cu IFN-α sunt:
- Pacienți cu depresie, psihoze sau alte manifestări neuropsihice
- Pacienții cu boli autoimune
- Pacienții cu ciroza hepatică decompensată
- Pacienții cu diverse insuficiențe de organ
- Pacienții cu boli infecțioase acute.
- În sarcină: IFN-α este încadrat în categoria FDA "C" (contraindicat în sarcină).

Forme de prezentare și indicații ale IFN-α
Forma recombinantă, sintetică (IFN-α 2a și IFN-α 2b) este produsă fie ca IFN standard, fie ca IFN pegylat. IFN pegylat are avantajul unui timp de înjumătățire mai lung și al unui clearance renal redus, motiv pentru care el se poate administra 1 singură dată pe săptămână. Sunt 2 forme disponibile de IFN pegylat: PegIFN-α-2a (*Pegasys*) și PegIFN a2b (*Pegintron*)

Tabelul 8. Date legate de utilizarea PegIFN-α-2a (Pegasys) în bolile infecțioase

Prezentare	*Flaconul conține 180 mcg/ml*
Indicații	Principala indicație este în leucemia mielocitară cronică și carcinomul renal. Indicațiile în infecții sunt restrânse la hepatita cronică B și D (conform AASLD și EASL guidelines, 2017) ***În hepatita cronică B*** este unul dintre agenții utilizați ca primă alegere (în special pentru genotipul A și B), alături de analogii nucleozidici/ nucleotidici cu barieră înaltă de rezistență (entecavir, tenofovir). Are indicație în formele compensate de hepatită cronică, cu replicare virală redusă și inflamație hepatică prezentă. ***În hepatita cronică D*** este unica terapie disponibilă, dar din păcate cu rezultate limitate, clearance-ul HDV RNA obținându-se la < 30% dintre pacienți, iar riscul de recădere este mare. Utilizarea IFN α în hepatita cronică C nu mai este de actualitate. Utilizarea IFN α în hepatita cronică E este în curs de evaluare
Doze	180 mcg x 1 / săptămână, timp de 48 săptămâni; se administrează subcutanat

Monitorizare	Hematologică, hepatică și renală, cu modificarea dozelor după cum urmează: - Reducerea dozei la 135 mcg sc /săpt dacă neutrofilele scad < 750 cel/mm^3 și sistarea tratamentului dacă neutrofilele scad < 500 cel/mm^3; - Reducerea dozei la 90 mcg/săpt dacă trombocitele scad <50.000 cel/mm^3 și sistarea tratamentului dacă trombocitele scad < 25.000 cel/mm^3 - Reducerea dozelor la 135 mcg/săpt dacă TGP crește peste x 5 N și sistarea tratamentului dacă TGP crește peste x 10 N - Reducerea dozelor la 135 mcg/săpt dacă Cl creatinine scade < 30 ml/min

Tabelul 9. Date legate de utilizarea PegIFN-a2b (*Pegintron*) în bolile infecțioase

Prezentare	*Flacon de 50 mcg, 80 mcg, 120 mcg, 150 mcg*
Indicații	Hepatita cronică B compensată: opțiune de primă linie pentru pacienți cu replicare virală redusă și inflamație hepatică, indiferent de statusul Ag HBe. Are de asemenea primă indicație în melanomul malign.
Doze	100 mcg x 1 /săpt, timp de 48 săpt, subcutanat
Monitorizare	- Doza se reduce cu 50% daca leucocitele scad < 1500/mm^3 sau neutrofilele scad < 750/mm^{3}sau trombocitele scad <50.000 /mm^3 - Se sistează tratamentul dacă leucocitele scad <1000/mm^3, neutrofilele scad <500/mm^3 sau trombocitele scad <25 000/mm^3 - În insuficiența renală: doza se reduce cu 25% dacă Cl creatinine scade <50 ml/min și cu 50% dacă Cl creatinine scade < 30 ml/min

Avantajele utilizării PegIFN-α în infecția HBV sunt [30]:
- Induce un control imun pe termen lung printr-un tratament cu durată finită (48 săptămâni)
- Nu există risc de apariție a rezistenței la PegIFN
- Rata de eliminare a AgHBs este redusă și variabilă, fiind în general mai mare decât în cazul analogilor nucleozidici.
    - Pentru pacienții Ag HBe (+) rata de eliminare a AgHBs este de 3-7% pentru PegIFN-α față de 0-2% pentru analogii nucelozidici.
    - Pentru pacienții Ag HBe (-), rata de eliminare a AgHBs este de 4% pentru PegIFN-α, față de 0% pentru analogii nucleozidici.
- Rata de eliminare a AgHBe este moderată: 29-32% pentru PegIFN-α față de 10-22% pentru analogii nucleozidici
- Riscul de recădere este redus dacă apare un răspuns virusologic susținut, timp de 6-12 luni postterapie

Dezavantajele utilizării PegIFN-α în infecția HBV sunt:
- Tolerabilitate scăzută
- Reacții adverse frecvente
- Supresia virală (obținerea și menținerea nedectabilității ADN-VHB) este modestă.
    - Pentru pacienții Ag HBe (+): 7-14% față de 67% la analogii nucleozidici
    - Pentru pacienții Ag HBe (-) 19% față de 60-90% la analogii nucleozidici

Interferon α-2b (Intron A, forma nepegylată) se utilizează în principal pentru efectul antitumoral și imunomodulator (stimularea celulelor NK, a activității citolitice a LT, supresia proliferării tumorale). În tabelul 10 sunt prezentate indicațiile Interferon α--2b.

Tabelul 10. Date legate de utilizarea Interferon α--2b (*Intron A*, forma nepegylată) în bolile infecțioase

Prezentare	Flacoane de 6 MU si 10 MU sau pen multidoză (6 dose); se administrează subcutanat
Indicații	Principala indicație este în afecțiuni maligne: leucemia cu celule păroase (*hairy-cell leukemia*), melanomul malign și limfomul folicular. Se menține și indicația de utilizare în: - forme severe de infecții cu papilomavirusuri (HPV): condiloma acuminate - infecția cu HHV8 (sarcom Kaposi) la pacienții cu infecție HIV. Indicația de utilizare în hepatita cronică B nu mai este de actualitate.
Doze	Condiloma acuminata: IFN-α 2b : 1 MU în fiecare leziune de 3 ori pe săpt x 3 săpt
	Sarcom Kaposi: IFN-α 2b : 30 MU/m^2, im sau sc, de 3 ori pe săpt, timp de 16 săpt
Monitorizare	Doza se reduce cu 50% daca leucitele scad < 1500/mm^3 sau neutrofilele scad <750/mm^3 sau trombocitele scad <50.000 /mm^3 Se sistează tratamentul dacă leucocitele scad <1000/mm^3, neutrofilele scad < 500/mm^3 sau trombocitele scad <25.000/mm^3

Interferonul-γ (IFN-γ)

IFN-γ este o citokină produsă în organism în principal de limfocitele CD4, CD8 și de celulele NK. Spectrul de acțiune al IFN-γ se extinde la aproape toate celulele imunitare. Receptorii specifici odată activați de IFN-γ dar și de alte citokine (interleukine, factori de creștere) declanșează sistemul JAK-STAT (un lanț de reacții intracelulare) care se soldează cu transcrierea a numeroase gene cu roluri variate. IFN-γ are un rol în principal imunoreglator.

Rolul IFN-γ în infecții (Tabelul 11)

IFN-γ joacă un rol esențial în formarea de granuloame și în răspunsul imun față de bacteriile intracelulare (*Mycobacterium spp, Legionella spp, Chlamydia spp, Rickettsia spp*).

IFN-γ are de asemenea o acțiune antivirală și antitumorală.

Rolul decisiv pe care îl joacă în activarea macrofagelor și în eliminarea infecțiilor intracelulare a fost exploatat în terapie. Astfel IFN-γ1b recombinant (*Actimmune*) are indicație de utilizare profilactică în boala granulomatoasă cronică (o imunodeficiență primară care permite apariția unor infecții recurente și severe). Este în curs de evaluare utilizarea IFN-γ ca imunomodulator în TB pulmonară (în special la pacienții cu infecție HIV sau în TBC multirezistentă), precum și în gripă.

Tabelul 11. Date legate de utilizarea IFN-γ (*Actimmune*) în bolile infecțioase

Prezentare	Flacon (doză unică) 100mcg/0.5mL
Indicații	Reducerea frecvenței și severității infecțiilor în boala granulomatoasă septică cronică
Doza	50 mcg/m^2 (1 milion UI/m^2) de 3 ori/săpt ; administrare subcutanată sau intramusculară
Efecte adverse	Majore: alergie . Moderate, reversibile: reacții locale (febră, frisoane, mialgii, hepatotoxicitate) Contraindicații: se evită la pacienții cu boli inflamatorii
Monitorizare	Hematologică, hepatică și renală
În sarcină	Categorie FDA "C" (contraindicat în sarcină)

Factorul uman de stimulare granulocitară (G-CSF)

Factorul uman de stimulare granulocitară (*Human granulocyte colony stimulating factor - G-CSF*) joacă un rol esențial în diferențierea seriei mieloide, în special a granulocitelor (producție, maturare, eliberare în sânge, activare). Toate granulocitele inclusiv precursorii au receptori pt G-CSF.

G-CSF influențează răspunsul inflamator în infecții (chemotaxisul, fagocitoza, bacterioliza intracelulară). În infecțiile acute nivelul G-CSF crește de 30 ori, iar în șocul endotoxinic crește de 200 ori [31].

Rolul G-CSF în infecții (Tabelul 12)

- La animalele neutropenice cu infecții acute, G-CSF poate să reducă mortalitatea, dar rezultatele sunt inconstante.
- În clinică, utilizarea G-CSF este admisă doar în neutropenia congenitală sau în cea dobândită. În majorotatea cazurilor, G-CSF este utilizat în neutropeniile secundare tratamentelor mielosupresive (radio/chimioterapie), unde reduce perioada de neutropenie, deci reduce perioada de risc proinfecțios. Efectul cel mai consistent apare la pacienții cu agranulocitoză (neutrofile <100 cel/mm^3) care asociază un risc infecțios mare [32].
- G-CSF poate îmbunătăți prognosticul în pneumoniile severe, cu leziuni extinse și cu risc de MSOF. În studii recente, rezultatele sunt modeste: scurtarea neutropeniei, fără efect pe mortalitate [33].
- G-CSF poate reduce însă incidența infecțiilor bacteriene la pacienții cu HIV și neutropenie și poate îmbunătăți răspunsul în infecțiile fungice [34]. De asemenea, la acești pacienți, administrarea G-CSF permite utilizarea medicației cu efecte adverse hematologice (ex ganciclovir). Răspunsul la pacienții cu imunodepresie avansată nu este însă la fel de bun (posibil prin diminuarea rezervei de celule mieloide precursoare).
- G-CSF nu are totuși indicații specifice în infecțiile evolutive, iar singura aprobare rămâne în prezent neutropenia post administrare de terapie imunosupresivă din afecțiunile maligne.

Tabelul 12. Date legate de utilizarea G-CSF în infecții

Produse comerciale	Filgrastim (*Neupogen, Zarzio*)
	Forma pegylată: Pegfilgrastim (*Neulasta*)
Prezentare	Filgrastim: fiole 300 mcg/ml și 480 mcg/ml (administrare subcutanată); *Neulasta*: soluție injectabilă în seringă preumplută a 6 mg/o.6 ml (administrare subcutanată)

Indicații	- Neutropenia congenitală, idiopatică, ciclică sau neutropenia febrilă secundară - Reducerea duratei de neutropenie la pacienți cu afecțiuni tumorale nonmieloide aflați în chimioterapie - Neutropenia secundară tratamentului cu ganciclovir la pacienții cu infecție CMV și HIV - Neutropenia secundară tratamentului cu IFN-α / Peg-IFN-α
Doza	Filgrastim: 5-10 mcg/kg/zi , subcutanat, in bolus sau perfuzie iv; se poate repeta zilnic până se ajunge la numărul de neutrofile dorit În neutropenia secundară terapiei cu IFN-α: 300 microg/săpt
Efecte adverse	-Mialgii (20-30%); dureri articulare; dureri osoase, trombocitopenie -La persoanele cu neutropenie congenitală severă: sindrom mielodisplazic
Monitorizare hematologică	Hemograma (atenție la leucocite și trombocite); Se sistează tratamentul dacă neutrofilele cresc > 10.000/mm^3. Nu se administrează cu 24 ore anterior sau după chimioterapie.
În sarcină	Categorie FDA "C" (contraindicat în sarcină)

***Factorul de stimulare granulocitară și macrofagica** (GM-CSF)*

Factorul de stimulare granulocitară și macrofagică (*Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor - GM-CSF*) este un factor hematopoietic de creștere, cu rol important în reglarea celulelor mieloide mature (diferențiere, maturare, activare, mobilizare). El nu joacă un rol deosebit în dezvoltarea neutrofilelor, în schimb stimulează celelalte linii mielopoietice (eritrocite, megacariocite) și mai ales crește numărul și funcția macrofagelor (în special a celor alveolare) și a celulelor dendritice. Este produs în cursul răspunsului inflamator, când reglează numărul de macrofage și de celule dendritice tisulare precum și activarea lor, având deci efect proinflamator.

Rolul GM-CSF în infecții (Tabelul 13)

Lipsa GM-CSF la animale induce o creștere a susceptibilității față de infecții respiratorii și intestinale.

GM-CSF intervine în apărarea locală pulmonară, jucând un rol antiinfecțios în infecțiile pneumococice, fungice (inclusiv *P. jirovecii*) și cu *M. avium,* dar nu și cu *Mycobacterium tuberculosis*.

GM-CSF are nivele reduse la pacienții cu infecție HIV. El poate interveni ca imunomodulator în scăderea replicării HIV-1 în macrofage [35] și poate susține un număr ridicat de LT CD4 conform unor studii [36].

Se preconizează utilizarea GM-CSF ca adjuvant vaccinal la pacienți cu infecție HIV.

Tabelul 13. Date legate de utilizarea GM-CSF în bolile infecțioase

Forma comercială	Molgramostim, Sargramostim (*Leukine*)
Indicații	La pacienți cu mielosupresie (transplant, leucemie mieloidă acută)
Efecte adverse (mai multe decât G-CSF)	Febra, curbatura, reacții locale; Poate favoriza embolia pulmonară și sindromul de extravazare capilară ("*capillary leak syndrome*")
Doza	250 mcg/m^2/zi, intravenos sau subcutanat, timp de 3 zile consecutive până la creșterea neutrofilelor peste 1500/cel/mm^3. Durata acțiunii 7-14 zile
Monitorizare	Clinică, hematologică

***Factorul de stimulare macrofagică** (M-CSF)*

Factorul de stimulare macrofagică (*Macrophage colony-stimulating factor-M-CSF*) este un factor hematopoietic de creștere, cu rol important în reglarea celulelor mieloide mature. El este specific pentru linia monocitară și pentru celulele dendritice, fiind produs ubicuitar în organism. *M-CSF* polarizează macrofagele spre un răspuns fenotipic antiinflamator. Trombocitopenia este un efect advers rareori citat.

Rolul M-CSF în infecții.

M-CSF este mai puțin studiat. Se pare că M-CSF susține replicarea HIV: crește susceptibilitatea la HIV a macrofagelor, crește nivelul RNA-HIV, inclusiv nivelul DNA-ului proviral. Inhibarea M-CSF prin blocarea receptorilor sau cu ajutorul anticorpilor monoclonali nu a adus însă beneficii importante.

2.5.3. Imunoglobuline cu administrare intravenoasă (IgG IV)

(a se vedea și capitolul 7)

Imunoglobulinele G (IgG) sunt gamaglobuline care funcționează ca anticorpi, recunoscând specific un antigen. Există 4 subclase de IgG (IgG 1-4). IgG reprezintă 80% din totalul imunoglobulinelor și constituie principalul tip de anticorpi din organismal uman. Dintre toate tipurile de imunoglobuline, IgG au cel mai lung timp de înjumătățire (3-4 săptămâni). În mod normal, nivelul seric de IgG la adulți este cuprins între 7-16 g/L

Principalele funcții ale IgG sunt activarea complementului, opsonizarea și clearance-ul agenților patogeni, precum și neutralizarea a numeroase antigene și superantigene.
Imunoglobulinele utilizate în practica clinică pot fi nespecifice (polivalente) sau specific.

IgG nespecifice sau polivalente

IgG de uz intravenos (IV) sunt derivate de sânge preparate din plasma umană provenită de la donatori multipli (3000-10.000 donatori) și conțin IgG polivalente într-o proporție de > 95%. Imunoglobulinele polivalente au un spectru de reactivitate antigenică foarte larg, conținând practic anticorpi contra mai multor agenți infecțioși. IgG IV sunt administrate atât în scop substitutiv, cât și în scop imunomodulator. Efectul imunomodulator se bazează pe următoarele efecte ale IgG: activarea complementului, supresia unor mediatori ai inflamației și a unor anticorpi idiotipici, precum și activarea macrofagică a celulelor B. Datorită măsurilor riguroase de screening al donatorilor pentru infecții virale, precum și datorită tehnologiei avansate de prelucrare, care presupune un proces de inactivare virală, a fost eliminat riscul de transmitere a unor agenți infecțioși (virusuri hepatitice, HIV, parvovirus B19) prin adminsitrarea de Ig.
Datorită prețului ridicat, cât și a modului de acțiune incomplet lămurit, IgG polivalente au indicații restrânse (Tabelul 14).

Tabelul 14. Caracteristicile imunoglobulinelor polivalente de uz intravenos

Produse comerciale	*KIOVIG*: soluție 5% sau 10%, flacoane de 10, 25, 50, 100, 200 sau 300 ml; (nu conține carbohidrați ca stabilizatori) *OCTAGAM*: soluție 5 % și 10%, flacoane de 50, 100, 200 ml (conține maltoză) *PRIVIGEN*: soluție 10% , flacoane de 50,100,200,400 ml (nu conține carbohidrați ca stabilizatori)
Indicații ca terapie de substituție	-Profilaxia infecțiilor severe în sindroamele de imunodeficiența primară sau secundară, însoțite de hipogamaglobulinemie (LLC, mielom multiplu, diverse tipuri de transplant) -SIDA cu infecții recurente, severe, în pofida profilaxiei specifice -Infecția cu parvovirus B19 cu eritroblastopenie -Indicații discutabile: sepsis la nou născut cu greutate mică sau prematur
Indicații ca terapie imunomodulare	-Reject de grefă și transplant de celule stem hematopoietice -Boli autoimune: sindrom Guillain Barre, purpura trombocitopenică idiopatică -Sindrom Kawasaki -Fasceita necrozantă (studii insuficiente)
Reacții adverse	IgG IV poate fi considerat unul din cele mai sigure produse. Reacțiile adverse sunt excepțional de rare. -Posibile reacții alergice: la pacienții cu deficiență de IgA pot apare reacții anafilactice -Insuficiența renală acută – citată la unele preparate care conțin carbohidrați ca stabilizatori -Trombembolism la bolnavi cu factori de risc
Contraindicații	Deficiența de IgA
Doza	În funcție de boală (Tabel 15)
Monitorizare	Hepatică, renală, hematologică
În sarcină	Categorie "C" FDA (contraindicate în sarcină)

Tabelul 15. Imunoglobuline polivalente de uz intravenous – posologie [37]

Indicații	Posologie
Imunodeficiențe secundare	200–400 mg/kg, la interval 3- săptămâni (săpt.) Nivelul de IgG trebuie să ajungă la 5-6 g/l.
Imunodeficiența primară	200-800 mg/kg, la interval de 3-4 săpt (se începe cu o doză inițială mai mare și se continuă cu doza de întreținere). Nivelul de IgG trebuie să ajungă la 5-6 g/l
SIDA la copii **Transplant**	200-400 mg/kg, la interval de 3-4 săpt
Fasceita necrotică	0,4-2 g/kg, în primele 72 ore
Boli autoimune și inflamatorii	2 g/kg/lună
Sindrom Kawasaki	2 g/kg, doză unică sau divizată în mai multe zile (2-5 zile), asociat cu aspirina 80-100 mg/kg/zi
Sindrom Guillain Barre	400 mg/kg/zi, timp de 5 zile
PTI	400 mg/kg/zi, timp de 2-5 zile

Imunoglobulinele specifice

Ig specifice conțin anticorpi specifici unui anumit agent infecțios și pot fi de origine umană, animală sau chimerică. Ele sunt utilizate pentru prevenirea unei anumite infecții, atunci când riscul de dezvoltare al acelei infecții este mare (după o expunere certă sau probabilă).

Ig sepcifice de origine umană sunt obținute prin fracționarea plasmei selecționate, bogate în anticorpi, provenite de la un convalescent sau de la un donator hiperimunizat.

- *Ig specifice anti-tetanice, anti-Hepatită B, anti-rabice* sunt utilizate în asociere cu vaccinarea în profilaxia post-expunere și asigură o protecție până când apare sinteza endogenă de anticorpi post-vaccinali. Vaccinul și Ig specifice pot fi efectuate în același timp, dar trebuie injectate în locuri anatomice diferite.
- *Ig specifice anti-VZV (Varitec)* pot fi utilizate în următoarele situații:
    - Contact infectant la personae neimunizate, care au contraindicație la vaccinarea anti-VZV (gravide, pacienți imunodeprimați). Ele pot fi efectuate în primele 4 zile după contactul infectant și asigură o protecție parțială, tranzitorie, de scurtă durată.
    - Nou-născut atunci când mama a dezvoltat varicela cu 5 zile înainte de naștere sau 2 zile după naștere.
    - Tratamentul adjuvant al hepresului zoster la pacientul imunodeprimat, alături de terapia antivirală (acyclovir, valaciclovir).
- *Ig anti-CMV* pot fi utilizate alături de antiviralele active pe CMV în tratamentul profilactic sau curativ al infecției CMV la pacientul imunodeprimat (în special post-transplant).
- *Ig specifce antitoxină botulinică*

Ig specifice de origine animală (ecvină) = seruri heterologe

Acestea sunt proteine heterologe, care provin de la cai hiperimunizați contra unui anumit agent patogen. Ele au risc redus de reacții anafilactice (1/45.000). Frecvența și gravitatea reacțiilor alergice a fost redusă prin utilizarea unor produse purificate. Ele sunt mai puțin costisitoare decât Ig specfice umane. Există Ig specifice de origine animală contra tetanosului, rabiei, difteriei și anti-venin de viperă.

Posologia Ig este prezentată în tabelul 16.

Tabelul 16. Imunoglobuline – posologie (după E. Pilly, editia 2020)

Tipul de imunoglobuline	Indicația	Posologia
Imunoglobuline nespecifice sau polivalente	Deficite imunitare primitive sau secundare cu hipogamaglobulinemie	0,5 g/kg, IV sau SC la fiecare 3-4 săpt, până la un tritru de IgG mai mare de 8 g/l.
Ig specifice anti-VHB	Imunoprofilaxia hepatitei B	A se vedea capitolul *Hepatita acută virală B*
Ig specifice antirabice umane sau ecvine	Profilaxia post-expunere la infecție rabică	A se vedea capitolul *Rabia*
Ig specifice anti-tetanice umane sau ecvine	- Profilaxia tetanosului în caz de plagă majoră sau posibil contaminată cu gemeni telurici, la un subiect care nu a primit un rapel antitetanic în ultimii 5-10 ani - Tratamentul tetanosului declarat	- Profilactic: 250 UI de Ig antitetanice umane. Doza poate fi dublată la adultul cu greutate mai mare de 80 kg sau în caz de plagă infectată (atunci când plagă a avut loc cu mai mult de 24 ore înainte). În paralel se actualizează vacinarea anti-tetanică. - Curativ: 3000-6000 UI de Ig anti-tetanice umane, IM și vaccinare sistematică A se vedea capitolul *Tetanosul*
Ig specifice anti-toxină botulinică ecvine	Tratamentul botulismului	Doza inițială: 500 ml, apoi 250 ml, cu repetarea administrării de 1-2 ori în funcție de răspunsul clinic.
Ig specifice anti-CMV umane (*Ivegam-CMV*)	Preventia manifestărilor clinice de infecție CMV la pacienții aflați sub tratament imunosupresor (transplant medular)	- La adult: 50 UI/kg - La copil / adolescent: 50-100 UI/kg Se începe în ziua 0 a transplantului, dar pentru transplantul medular se începe cu 1-10 zile înainte de transplant. Se administrează minim 6 doze, la interval de 2-3 săptămâni.

Ig specifice anti-VZV umane (*Varitect*)	Prevenția varicelei la subiecți imunodeprimați, neimunizați, după contact infectant.Prevenția varicelei la nou-născut Tratamentul adjuvant al herpesului zoster la imunodeprimați	- 0,2-1 ml (5-25 UI)/ kg, cu creșterea dozelor în caz de expuneri repetate (contact familial) - 1-2 ml (25-50 UI)/kg, cu repetarea administrării în funcție de evoluția clinică.
Ig specifice anti-toxină difterică ecvine	Tratamentul difteriei	- 250-500 UI/kg pentru afectarea laringo-faringiană - 1000-2000 UI/kg (maxim 100 000 UI) în formele severe de difterie.
Ac monoclonali anti-virus sincițial respirator (Palivizumab)	Prevenția infecțiilor respiratorii joase cu virus sincițial respirator, la copii cu risc crescut de infecție	- 15 mg/kg, IM, o data pe lună, pe parcursul perioadei la risc de infecție comunitară cu VRS.

2.6. Transfer adoptiv de limfocite T

La pacienții cu grefe heterologe de celule stem hematopoetice, este în curs de evaluare imunoterapia, care constă în administrarea injectabilă primitorului de grefă de limfocite T de la un donator imunizat în vitro contra antigenelor virale de CMV, EBV, VZV, adenovirus.

2.7. Vaccinurile terapeutice

Beneficiile vaccinării după inoculare nu au fost demonstrate, cu excepția rabiei (a se vedea capitolul *Rabie*). Prima doză de vaccin trebuie efectuată cât mai repede după posibila inoculare, concomitent cu administrarea imunoglobulinelor specifice, dar în locuri anatomice diferite.

3. TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical adecvat poate facilita pătrunderea antibioticului la locul infecției și poate grăbi vindecarea infecției. Este necesar un astfel de tratament în următoarele situații:

- Drenarea absecelor superficiale sau profunde
- Drenajul pleural, pericardic, articular
- Ridicarea obstacolului biliar sau urinar, atunci când infecția a survenit peste un astfel de obstacol litiazic sau tumoral.
- Extragerea materialului străin infectat (cateter, valvă cardiacă, proteză articulară etc).

Bibliografie

[1]. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD 2017 [Internet]. 2017 [cited 2018 Mar 13]. Available from: http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/

[2]. Drewry AM, Ablordeppey EA, Murray ET, Stoll CRT, Izadi SR, Dalton CM, et al. Antipyretic Therapy in Critically Ill Septic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Crit Care Med. 2017 May;45(5):806–13.

[3]. Zhang Z. Antipyretic Therapy in Critically Ill Patients with Established Sepsis: A Trial Sequential Analysis. Garattini S, editor. PLoS One. 2015 Feb 24;10(2):e0117279.

[4]. Ungprasert P, Srivali N, Wijarnpreecha K, Charoenpong P, Knight EL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. Rheumatology. 2015 Apr 1;54(4):736–42.

[5]. Drewry AM, Hotchkiss RS. Counterpoint: Should antipyretic therapy be given routinely to febrile patients in septic shock? No. Chest. 2013 Oct;144(4):1098–101.

[6]. Harris VC, Haak BW, Boele van Hensbroek M, Wiersinga WJ. The Intestinal Microbiome in Infectious Diseases: The Clinical Relevance of a Rapidly Emerging Field. Open forum Infect Dis. 2017;4(3):ofx144.

[7]. Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, Capsulized, Frozen Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection. JAMA. 2014 Nov 5;312(17):1772.

[8]. Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. Gastroenterology. 2015 Jul;149(1):223–37.

[9]. Cheng G, Dai M, Ahmed S, Hao H, Wang X, Yuan Z. Antimicrobial Drugs in Fighting against Antimicrobial Resistance. Front Microbiol. 2016;7:470.

[10]. Iacob SA, Iacob DG. Antibacterial function of the human cathelicidin-18 peptide (LL-37) between theory and practice. Protein Pept Lett. 2014;21(12).

[11]. Kwon HJ, Lee Y, Phuong LT, Seon GM, Kim E, Park JC, et al. Zwitterionic sulfobetaine polymer-immobilized surface by simple tyrosinase-mediated grafting for enhanced antifouling property. Acta Biomater. 2017 Oct 1;61:169–79.

[12]. Hengge R, Gründling A, Jenal U, Ryan R, Yildiz F. Bacterial Signal Transduction by Cyclic Di-GMP and Other Nucleotide Second Messengers. J Bacteriol. 2016 Jan 1;198(1):15–26.
[13]. Spaulding CN, Hultgren SJ. Adhesive Pili in UTI Pathogenesis and Drug Development. Pathog (Basel, Switzerland). 2016 Mar 15;5(1).
[14]. Aberg V, Almqvist F. Pilicides-small molecules targeting bacterial virulence. Org Biomol Chem. 2007 Jun 21;5(12):1827–34.
[15]. Speck P, Smithyman A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. Millard A, editor. FEMS Microbiol Lett. 2016 Feb;363(3):fnv242.
[16]. Pastagia M, Schuch R, Fischetti VA, Huang DB. Lysins: the arrival of pathogen-directed anti-infectives. J Med Microbiol. 2013 Oct 1;62(Pt_10):1506–16.
[17]. Skurnik M, Pajunen M, Kiljunen S. Biotechnological challenges of phage therapy. Biotechnol Lett. 2007 May 21;29(7):995–1003.
[18]. Gupta R, Prasad Y. Efficacy of Polyvalent Bacteriophage P-27/HP to Control Multidrug Resistant Staphylococcus aureus Associated with Human Infections. Curr Microbiol. 2011 Jan 7;62(1):255–60.
[19]. Prigent H, Maxime V, Annane D. Clinical review: corticotherapy in sepsis. Crit Care. 2004 Apr;8(2):122–9.
[20]. Slim J, Saling CF. A Review of Management of Inflammation in the HIV Population. Biomed Res Int. 2016;2016:3420638.
[21]. Gilbert D, Chambers M, Eliopoulos M, Saag M PM. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy – Sanford Guide. 47 th edition. Antimicrobial Therapy, Inc; 2018.
[22]. Rapp C, Pulcini C TP. E. Pilly, Maladies Infectieuses et Tropicales. 25 th edit. Alinea Plus, editor. 2018.
[23]. Sheen IS, Liaw YF, Lin SM, Chu CM. Severe clinical rebound upon withdrawal of corticosteroid before interferon therapy: incidence and risk factors. J Gastroenterol Hepatol. 1996 Feb;11(2):143–7.
[24]. Cheston B Cunha BAC. Antibiotic Essentials 2017. Fifteenth. Jaypee Brothers,Medical Publishers Pvt. Ltd. 2017; 2017.
[25]. Iacob SA, Iacob DG. Ibalizumab Targeting CD4 Receptors, An Emerging Molecule in HIV Therapy. Front Microbiol. 2017;8(NOV).
[26]. Bojito-Marrero L, Pyrsopoulos N. Hepatitis B and Hepatitis C Reactivation in the Biologic Era. J Clin Transl Hepatol. 2014 Dec;2(4):240–6.
[27]. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. Ann Intern Med. 1993 Aug 15;119(4):312–23.
[28]. Song J, Li S, Zhou Y, Liu J, Francois S, Lu M, et al. Different antiviral effects of IFNα subtypes in a mouse model of HBV infection. Sci Rep. 2017 Dec 23;7(1):334.
[29]. Dolatimehr F, Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS, Alavian SM, Behnava B, Gholami-Fesharaki M, et al. Combination of sofosbuvir, pegylated-interferon and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 infection: a systematic review and meta-analysis. DARU J Pharm Sci. 2017 Dec 20;25(1):11.
[30]. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Papatheodoridis G, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017 Aug;67(2):370–98.
[31]. Hübel K, Dale DC, Liles WC. Therapeutic Use of Cytokines to Modulate Phagocyte Function for the Treatment of Infectious Diseases: Current Status of Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Macrophage Colony-Stimulating Factor, and Interferon-γ. J Infect Dis. 2002 May 15;185(10):1490–501.
[32]. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, Bishop J, Stuart-Harris R, Wolf M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1994 Oct 1;121(7):492–501.
[33]. Mhaskar R, Clark OAC, Lyman G, Engel Ayer Botrel T, Morganti Paladini L, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Oct 30;(10):CD003039.
[34]. Shi X, Sims MD, Hanna MM, Xie M, Gulick PG, Zheng Y-H, et al. Neutropenia during HIV Infection: Adverse Consequences and Remedies. Int Rev Immunol. 2014 Nov 2;33(6):511–36.
[35]. Kedzierska K, Maerz A, Warby T, Jaworowski A, Chan H, Mak J, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor inhibits HIV-1 replication in monocyte-derived macrophages. AIDS. 2000 Aug 18;14(12):1739–48.
[36]. Fagard C, Le Braz M, Günthard H, Hirsch HH, Egger M, Vernazza P, et al. A controlled trial of granulocyte macrophage-colony stimulating factor during interruption of HAART. AIDS. 2003 Jul 4;17(10):1487–92.
[37]. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. Clin Exp Immunol. 2005 Oct;142(1):1–11.

Capitolul 9. SEPSISUL

Conf. Univ. Dr. Simin Aysel Florescu

Sepsisul continuă să reprezinte la nivel global o problemă majoră de sănătate publică, antrenând costuri foarte mari pentru sistemele medicale.

În , *World Sepsis Declaration"*, publicată în 13 septembrie 2014 de către *Global Sepsis Alliance Center for Sepsis Control & Care* se afirmă că sepsisul este una dintre afecţiunile cele mai frecvente şi mai dificil de diagnosticat, atât în ţările dezvoltate, cât şi în cele în curs de dezvoltare, estimându-se că anual la nivel global există 20-30 milioane de pacienţi cu sepsis, dintre care 6 milioane sunt nou născuţi şi copii mici. Practic, se apreciază că la nivel mondial o persoană decedează la câteva secunde din cauza sepsisului.

În ultima decadă, în ţările dezvoltate, incidenţa sepsisului a crescut cu o rată anuală de 8-13%, sepsisul determinând mai multe decese decât determină împreună cancerele de colon şi cancerul mamar. Mortalitatea asociată sepsisului variază între 30-60%.

Incidenţa cazurilor de sepsis în Uniunea Europeană (UE) a fost estimată la 90,4 cazuri / 100 000 de locuitori, în timp ce a cancerului de sân este de 58 cazuri / 100 000 locuitori.

În SUA, numărul anual de cazuri de sepsis la totalul populaţiei este estimat la 750 000 de cazuri, dar această valoare creşte cu 9% în fiecare an.

Sepsisul este un mare consumator de resurse, fiind responsabil de peste 40% din totalul cheltuielilor din terapia intensivă (ATI), costurile atribuite anual sepsisului fiind de 7,6 miliarde de dolari în UE şi de 16,7 miliarde dolari în SUA. Costul mediu pentru un caz de sepsis este estimat la 22.000 de dolari.

În UE se estimează că îngrijirea unui caz de sepsis sever costă 25.000 E, sumele devenind împovărătoare pentru sistemele de sănătate atunci când se iau în calcul totalul cazurilor de sepsis admise anual în serviciile de ATI.

1. ISTORIC ŞI DEFINIŢII

Termenul de sepsis provine din limba greacă, unde *"σηψις"* înseamnă descompunerea materiei organice animale sau vegetale sub acţiunea bacteriilor, fapt care denotă încă de la început gravitatea bolii. Acest termen a fost întâlnit pentru prima dată în poemele lui Homer, fiind utilizat ulterior cu aceeaşi semnificaţie de către *Aristotel, Plutarch şi Galen*. Astfel, acest termen există de peste 2.700 ani, traversând o istorie milenară cu aproximativ acelaşi sens.

Sepsisul reprezintă un concept medical complex, care a fost definit şi redefinit de mai multe ori în ultimele decenii, fără a se putea ajunge încă la o definiţie perfectă. Sepsisul poate apărea la orice categorie de pacienţi, poate avea orice poartă de intrare, orice agent etiologic, poate afecta orice organ şi poate îmbrăca orice formă clinică.

- **Termenul de *"Septicemie"***

Timp de peste 100 de ani (de la sfârşitul secolului XIX până la sfârşitul secolului XX) a fost utilizat termenul de *"septicemie"*, care desemna o infecţie sistemică (generalizată) cu tendinţă la agravare şi deces în absenţa unui tratament etiologic adecvat. Termenul de "*septicemie*" este actualmente rareori utilizat. Septicemia presupune existenţa unei porţi de intrare pentru agentul etiologic (cutaneomucoasă, respiratorie, urinară, digestivă, genitală etc), în vecinătatea căreia se formează focarul septic primar, în care are loc multiplicarea bacteriilor. Ulterior, bacteriile şi toxinele lor diseminează din focarul septic primar în circulaţia sistemică, cu apariţia bacteriemiei, în timpul căreia vor fi "însămânţate" alte ţesuturi şi organe, cu apariţia unor focare septice secundare, numite şi "metastaze septice", în care va continua multiplicarea bacteriilor, cu generarea unor noi bacteriemii, care la rândul lor vor produce alte "însămânţări" şi metastaze septice.

- **Prima definiţie în sepsis**

În 1991 a fost elaborată prima definiţie a sepsisului de către *American College of Chest Physicians (ACCP)* şi *Society of Critical Care Medicine (SCCM),* definiţie care a fost centrată pe noţiunea de „*Systemic Inflammatory Response Syndrome*" (SIRS), noţiune care descrie răspunsul organismului la diverse agresiuni, inclusiv la o agresiune infecţioasă.

SIRS este definit prin prezenţa a cel puţin 2 dintre următoarele 4 criterii clinice:

- Febră (>38 C) sau hipotermie (< 36 C);

- Tahicardie (AV > 90/minut);
- Tahipnee (FR >20 respiraţii/min) sau hiperventilaţie (PaCO2< 32 mmHg);
- Leucocitoză (>12000/mm^3) sau leucopenie (<4000/ mm^3) sau prezenţa a >10% neutrofile imature.

Conform acestei definiţii, **sepsisul** este un SIRS de cauză infecţioasă.

Infecţia reprezintă invazia de către agenţi infecţioşi a unor ţesuturi în mod fiziologic sterile. **Bacteriemia** presupune prezenţa bacteriilor viabile în torentul circulator, ea putând fi obiectivată prin pozitivarea hemoculturilor.

Iniţial, noţiunea de sepsis presupunea întrunirea criteriilor de SIRS şi existenţa unei hemoculturi pozitive, aceasta din urmă reprezentând dovada existenţei agentului etiologic în torentul sanghin. Ulterior, având în vedere că rata de hemoculturi pozitive în sepsis este semnificativ mai mică decât cea reală s-a renunţat la obligativitatea unei hemoculturi pozitive pentru a stabili diagnosticul de sepsis. Hemoculturile rămân deseori sterile în sepsis, fie din cauza antibioticoterapiei administrate înaintea recoltării hemoculturilor, fie din cauza unor germeni care cresc cu dificultate pe mediile de cultură obişnuite. Din această cauză, pentru definirea sepsisului au fost acceptate şi alte dovezi ale infecţiei pe lângă criteriile SIRS:

- Culturi pozitive din alte lichide biologice (ex. urină, spută, LCR, lichid pleural, lichid articular etc).
- Culturi pozitive din diverse produse patologice (ex. puroi din colecţii purulente superficiale sau profunde).
- Teste serologice sau de genetică moleculară pozitive, care evidenţiază prezenţa unor antigene specifice sau a unor acizi nucleici specifici bacteriei implicate.
- Modificări imagistice sugestive pentru o anumită etiologie (ex."pneumatocel" pentru etiologia stafilocică).

- **A 2-a definiţie în sepsis**

În 2001, *Internaţional Sepsis Definitions Conference* a reanalizat şi completat definiţiile din sepsis, fiind introduse nişte noţiuni definite pe baza unor parametri sau biomarkeri. Astfel a fost introdusă noţiunea de **sepsis sever** care a fost definită ca prezenţa pe lângă sepsis a cel puţin o insuficienţă de organ, situată la distanţă de focarul septic primar (Tabelul 1).

Tabelul 1. Insuficienţe de organ în sepsisul sever

Insuficienţă renală	Diureză < 0.5 ml/kgc/h cel puţin două ore sau Creatinina > 176 micromoli/l sau 2 mg/dl la pacient fără afectare renală sau Creşterea nivelului seric al creatininei cu 0.5 mg/dl
Insuficienţă respiratorie	Hipoxemie: raport PaO_2/FiO_2 < 300 la pacientul intubat oro-traheal sau SpO_2 < 90% fără O_2 sau SpO_2 < 94% cu O_2
Insuficienţă metabolică	pH < 7.30 sau acid lactic seric > 2 mmol/l sau 18 mg/dl
Insuficienţă neurologică	Alterarea recentă a statusului mental
Insuficienţă hematologică	INR > 1.5 sau aPTT > 60 sec sau Număr trombocite < 100 000/mm^3
Insuficienţă gastro-intestinală	Ileus sau absenţa zgomotelor intestinale sau Nivelul bilirubinei totale > 4 mg/dl
Hipoperfuzie periferică reversibilă la administrarea de fluide	Cianoză sau timp de reumplere capilară > 3 sec
Hipotensiune arterială reversibilă la administrarea de fluide	TAs < 90 mmHg sau Presiunea arterială medie [MAP] < 70 mmHg sau Scăderea TAS obişnuite a pacientului cu > 40 mmHg

Şocul septic este un stadiu evolutiv al sepsisului definit ca o hipotensiune arterială persistentă (> 1 oră) în pofida unei reumpleri vasculare adecvate, cu menţinerea lactatului seric > 4 micromoli/l sau 36 mg/dl după umplerea volemică. Prezenţa şocului septic creşte semnificativ riscul de deces.

Insuficiența multiplă de organ (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome - MSOF*) se definește prin apariția concomitentă a cel puțin trei insuficiențe de organ dintre următoarele: renală, respiratorie, cardio-vasculară, neurologică, hematologică sau hepatică.

Definiția sepsisului centrată pe noțiunea de SIRS a fost utilizată cu succes peste 25 de ani și continuă să fie utilizată în scop orientativ, dar ea generează deseori dificultăți în diagnosticul pozitiv și diferențial al sepsisului din următoarele motive:

- Există cazuri severe de sepsis cu risc letal, care nu întrunesc criteriile de SIRS
- Există cazuri de infecții localizate, fără criterii de gravitate, care întrunesc însă criteriile de SIRS și primesc în mod eronat diagnosticul de sepsis.
- Este uneori dificil de diferențiat SIRS-ul infecțios de SIRS-ul non-infecțios, având în vedere multitudinea de condiții patologice ce pot fi însoțite de SIRS (ex. arsuri, traumatisme, boli autoimune, boli oncologice etc).

Pentru a elimina aceste dificultăți de diagnostic în sepsis s-au căutat noi variabile și noi parametri, care să fie mai ușor de utilizat și de cuantificat și care să permită un diagnostic cât mai precoce și mai corect în sepsis.

- **A 3-a definiție în sepsis**

În 2014, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)* și *Society of Critical care Medicine (SCCM)* au reunit experți din toate specialitățile, care au reanalizat definițiile sepsisului și au propus noi definiții în scopul optimizării managementului acestuia.

Conform acestei noi definiții, sepsisul este o disfuncție organică cu risc vital, provocată de un răspuns inadecvat al organismului în fața unui agent infecțios. Această definiție a condus la eliminarea noțiunii de sepsis sever. Practic, în lumina acestei noi definiții, sepsisul este considerat o *"constelație de simptome și semne clinice"*, pentru care nu s-a identificat încă un parametru obiectiv, cuantificabil, care să reprezinte *"standardul de aur"* în diagnosticul sepsisului.

Sepsisul are la bază declanșarea unui conflict între răspunsul proinflamator și cel antiinflamator al gazdei, ca urmare a acțiunii agentului infecțios. Acest conflict generează modificări cardio-vasculare, neurologice, hormonale, metabolice, hematologice, modificări care vor influența prognosticul pacientului cu sepsis.

Noua definiție recomandă utilizarea în practica clinică a *scorului SOFA* (*The Sequential Organ Failure Assesment Score*), prezentat în tabelul 2, scor care evaluează numărul și severitatea insuficiențelor de organ, fără a ține seama de vârsta pacientului, de comorbiditățile și comedicațiile preexistente sau concomitente.

Având în vedere faptul că în absența unui tratament adecvat sepsisul are risc letal, se recomandă calcularea scorului SOFA pentru toți pacienții, considerându-se că un scor SOFA ≥ 2 puncte se asociază cu o rată a mortalității de aproximativ 10%.

Pentru o stabilire cât mai rapidă a diagnosticului de sepsis se recomandă calcularea scorului *quick SOFA (qSOFA)* pe baza parametrilor enunțați în tabelul 3, încă de la sosirea pacientului în departamentul de gardă sau de primiri urgențe. Punctajul total variază între 0 și 3 puncte, considerându-se că un scor ≥ 2 puncte se însoțește de un risc crescut de deces și de o prelungire a duratei spitalizării în secția de ATI.

Tabelul 2. Scorul SOFA

SOFA	0 puncte	1 punct	2 puncte	3 puncte	4 puncte
RESPIRATOR					
PaO2/FiO2 (mmHg)	> 400	<400	<300	<200	<100
SaO2/FiO2	>301	221-301	142-220	67-141	<67
RENAL					
Creatinină (mg/dl) sau Diureză (ml/24 h)	<1,2	1,2–1,9	2–3,4	3,4–9 sau < 500	>5 sau < 200
CARDIO-VASCULAR					
Hipotensiune Arterială	MAP ≥70 mm Hg	MAP < 70 mm Hg	Dopamină ≤5 µg/kg/min sau Dobutamină (orice doză)	Dopamină > 5 µg/kg/min sau Norepinefrină ≤0,1 µg/kg/min	Dopamină >15 µg/kg/min sau Norepinefrină >0,1 µg/kg/min

NEUROLOGIC					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
HEPATIC					
Bilirubină (mg/dl)	<1.2	1.2–1.9	2–5.9	6-11.9	>12
HEMATOLOGIC					
Număr trombocite ($x10^3$/mm3)	>150	<150	<100	<50	<20

Legendă:

FiO2 – fracţia inspiratorie de oxigen, GCS – Glasgow Coma Scale, MAP – presiunea arterială medie, PaO2 - presiunea parţială a oxigenului alveolar, SaO2 – saturaţia în oxigen a sângelui arterial, SOFA - The *Sequential Organ Failure Assessment* score

Tabelul 3. Quick SOFA (qSOFA)

Parametru	Punctaj
Presiune arterială sistolică < 100 mmHg	1 punct
Frecvenţa respiratorie > 22 respiraţii / minut	1 punct
Alterarea statusului mental (GCS < 15 puncte)	1 punct

Legendă:

GCS – Glasgow Coma Scale

Eliminarea sepsisului sever din stadializarea vechii definiţii a sepsisului, cu reducerea numărului de stadii clinice a îngreunat încadrarea pacienţilor septici într-unul din stadiile evolutive. În noua definiţie a sepsisului au rămas numai stadiile de şoc septic şi insuficienţă organică multiplă.

După publicarea noii definiţii a sepsisului bazată pe scorul *SOFA* şi *qSOFA* au apărut numeroase critici din partea comunităţii medicale şi academice, care au scos în evidenţă limitele scorurilor SOFA:

- Valoarea scorului SOFA poate fi crescută în numeroase afecţiuni cronice preexistente, chiar în absenţa unei infecţii.
- Scorul SOFA se bazează în special pe parametri biologici, fapt care poate întârzia diagnosticul de sepsis şi implicit va întârzia iniţierea unei terapii adecvate. Dozarea lactatului seric devine indispensabilă în cadrul noii definiţii a sepsisului, accesul la această determinare fiind însă limitat în ţările subdezvoltate.
- Scorul SOFA nu ţine seama de o serie de parametri importanţi, care pot influenţa prognosticul: vârsta, statusul imunologic, co-patologiile şi co-medicaţiile pre-existente / concomitente.
- Scorul qSOFA reuneşte criterii puţine şi total nespecifice pentru evoluţia unei infecţii sistemice.
- Ambele scoruri SOFA sunt scoruri de evaluare a insuficienţelor organice, fiind utilizate în special în secţiile de ATI. Ele se bazează pe parametri nespecifici pentru sepsis, motiv pentu care aceste scoruri nu ajută la stabilirea diagnosticului de sepsis, ci la evaluarea severităţii, prin identificarea prezenţei sau absenţei insuficienţelor de organ.
- Acurateţea scorului SOFA în aprecierea prognosticului pacienţilor septici este moderată.

Prin urmare, nici această ultimă definiţie nu reuşeşte să fie suficient de clară, de concisă şi în plus este deseori dificil de aplicat în practica clinică curentă.

Pe măsură ce s-a progresat în înţelegerea fiziopatologiei sepsisului, definiţiile au fost optimizate, adăugându-se semne şi simptome care caracterizează mai bine răspunsul la infecţie, în încercarea de a contribui la un diagnostic cât mai precoce în sepsis, încă de la primul contact cu bolnavul. În acest scop trebuie să se pună accent pe:

- Identificarea prin anamneză a factorilor predispozanţi pentru sepsis: afecţiuni preexistente, tratamente cu citostatice, corticoterapie, intervenţii chirurgicale, manevre medicale invazive, boli metabolice, infecţia cu HIV.
- Identificarea printr-un examen clinic minuţios a semnelor şi simptomelor sugestive pentru sepsis: febră, hipotermie, tahicardie, tahipnee, status mental alterat, cianoză, hematuria, piurie.

În cazul unei suspiciuni clinice de sepsis, medicul trebuie să declanşeze sistemul de alertă pentru internarea pacientului într-un spital cu secţie de ATI, în care se pot efectua în mod simultan:

- Testele de diagnostic necesare confirmării sau infirmării diagnosticului de sepsis: recoltarea de hemoculturi, recoltarea de produse patologice pentru determinări microbiologice, efectuarea de investigaţii imagistice şi de investigaţii ale funcţiilor vitale.
- Primele intervenţii terapeutice: instalarea pacientului într-un spaţiu adecvat, dotat cu echipamente specifice pentru menţinerea funcţiilor vitale, resuscitare, asigurarea a cât mai multor căi de abord venos etc.

2. EPIDEMIOLOGIE

La nivel global, incidenţa sepsisului este într-o continuă creştere în ultimii 30 de ani, atingând cote alarmante.
Factorii favorizanţi pentru creşterea incidenţei sepsisului sunt:

- Creşterea speranţei de viaţă şi îmbătrânirea populaţiei.
- Creşterea numărului de proceduri invazive în scop diagnostic sau terapeutic aplicate la toate grupele de vârstă, care creează porţi de intrare pentru infecţii sistemice.
- Creşterea numărului de afecţiuni cronice.
- Extinderea utilizării transplantului, chimioterapiei, medicaţiilor imunosupresoare şi a trerapiilor biologice.
- Extinderea utilizării antibioticelor în medicina veterinară, în agricultură şi zootehnie.
- Extinderea alarmantă a fenomenului de rezistenţă a bacteriilor la antibiotice.
- Pentru ţările în curs de dezvoltare: sărăcia, malnutriţia, lipsa accesului la serviciile medicale.

Etiologia bacteriană rămâne pe primul loc în etiologia sepsisului. Implicarea cocilor gram pozitivi şi a bacililor gram negativi (BGN) este variabilă în funcţie de zona geografică, de tipul infecţiei (comunitară sau nosocomială), de statusul pacientului (imunocompetent / imunodeprimat). BGN sunt responsabili de peste 50% din cazurile de sepsis. În ultimile decenii a crescut însă semnificativ implicarea cocilor gram pozitivi, în special a stafilococului auriu şi a stafilococilor coagulazonegativi (SCN), aceştia din urmă fiind responsabili de 30-50% din cazurile de sepsis. Concomitent se constată o creştere a incidenţei infecţiilor fungice sistemice, în special a candidozelor sistemice, produse de diverse specii de *Candida*. În acelaşi timp, din cauza administrării de antibiotice înainte de recoltarea hemoculturilor a crescut la peste 50% ponderea cazurilor de sepsis cu hemoculturi negative, fapt ce a condus la modificarea de mai multe ori a definiţiilor în sepsis, astfel încât hemoculturile pozitive nu mai reprezintă un criteriu de diagnostic.
În continuare vor fi trecuţi în revistă principalii agenţi patogeni implicaţi în etiologia sepsisului.
Stafilococul auriu (SA) şi **stafilococul coagulazo-negativ (SCN)** sunt responsabili de infecţii invazive severe, cu evoluţie nefavorabilă în absenţa unei antibioticoterapii adecvate. Rata mortalităţii la pacienţii care dezvoltă bacteriemie cu SA poate ajunge la 25%. SA poate fi implicat atât în cazurile de sepsis comunitar (când sunt mai frecvent incriminate tulpinile de SA meti-S), cât şi în cazurile de sepsis asociat îngrijirilor medicale (când este izolat mai ales SA meti-R).
SCN produc deseori infecţii grefate pe materiale protetice (ex. proteze articulare), care generează bacteriemii.
Streptococcus pneumoniae este responsabil de infecţii severe localizate în sfera ORL, pulmonară sau meningiană, care pot reprezenta puncte de plecare pentru infecţii sistemice. ***Streptococii de grup B (Streptococcus agalactiae)*** continuă să constituie cea mai frecventă cauză de sepsis neonatal.
Enterococcus faecalis şi faecium provoacă infecţii sistemice în special la vârstnici, poarta de intrare fiind de obicei urinară sau digestivă. Diferenţa dintre cele două specii este reprezentată în primul rând de profilul de rezistenţă la antibiotice. Dacă *Enterococcus faecalis* păstrează o sensibilitate ridicată la ampicilină, opţiunile terapeutice în cazul infecţiilor cu *Enterococcus faecium* scad substanţial, astfel încât 27,4% dintre tulpini sunt rezistente inclusiv la Vancomicină.
Dintre **cocii Gram-negativi**, *Neisseria meningitidis* poate determina meningococemie, asociată frecvent cu sindromul *Waterhouse-Friderichsen* sau *purpura fulminans*. Acesta este o formă severă de sepsis meningococic, care determină o distrucţie endotelială severă asociată cu CID, disfuncţii organice multiple şi şoc septic.
Bacilii gram negativi (BGN) au actualmente o rată crescută de implicare în etiologia sepsisului.
Escherichia coli este BGN cel mai frecvent implicat în sepsis, putând determina infecţii cu localizări diverse, ce pot evolua deseori spre sepsis. *Klebsiella pneumoniae* ocupă locul al doilea în rândul BGN ce pot cauza infecţii sistemice, ea fiind implicată atât în etiologia infecţiilor comunitare, cât şi a celor asociate îngrijirilor medicale. O problemă majoră în managementul infecţiilor cu BGN este reprezentată de rezistenţa acestora la antibiotice, în ultimii ani înregistrându-se o creştere dramatică a numărului de tulpini de BGN secretoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL-pozitive), precum şi a celor secretoare de carbapenemaze. *Haemophilus influenzae* poate determina sepsis cu potenţial evolutiv sever în special la copiii cu vârsta sub 5 ani, nevaccinaţi anti-*Haemophilus influenzae de tip b.*
Pseudomonas aeruginosa şi Acinetobacter baumanii sunt responsabili de infecţii nosocomiale severe la pacienţii taraţi, infecţii care sunt dificil de tratat din cauza rezistenţelor multiple la antibiotice.
Bacteriile anaerobe pot fi responsabile de infecţii localizate severe, cu potenţial evolutiv către sepsis. Bacteriile anaerobe sunt responsabile de 0,5-12% din cazurile de bacteriemie, dar foarte probabil implicarea anaerobilor este subestimată din cauza dificultăţii cu care aceste bacterii cresc pe mediile de cultură şi a riscului mare de contaminare. Bacteriemia cu anaerobi se caracterizează printr-o rată înaltă de mortalitate, apreciată la peste 66% în rândul pacienţilor de peste 60 ani.

3. PATOGENIE

Sepsisul reprezintă cea mai severă complicaţie a unui proces infecţios localizat.
Răspunsul organismului la o infecţie este rezultatul balanţei între mediatorii proinflamatori (TNFa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, factorul de activare plachetară, interferoni) şi mediatorii antiinflamatori (IL-10, IL-6) secretaţi de către celulele sistemului imun în prezenţa infecţiei.
Sepsisul apare atunci când eliberarea mediatorilor proinflamatori este exagerată şi determină un răspuns generalizat inadecvat. De aceea, sepsisul a fost denumit *"inflamaţie intravasculară malignă"*:
- *"inflamaţie"* din cauza răspunsului inflamator exagerat
- *"intravasculară"* din cauza eliberării mediatorilor inflamatori în torentul circulator
- *"malignă"* pentru că este vorba despre un proces necontrolat şi autoîntreţinut

Sepsisul se diferenţiază de un proces infecţios obişnuit prin răspunsul exagerat al organismului la agresiunea microbiană şi prin apariţia disfuncţiilor multiorganice. Patogenia sepsisului include atât factori care ţin de agentul etiologic, cât şi factori care ţin de pacient (sex, rasă, factori genetici, vârstă, comorbidităţi), precum şi factori de mediu.

Răspunsul pro-inflamator versus răspunsul anti-inflamator în sepsis

Infecţia declanşează un răspuns complex al organismului (atât proinflamator cât şi antiinflamator), care poate avea ca efect final fie vindecarea, fie afectarea secundară a altor organe. Răspunsul proinflamator este direcţionat în principal către eliminarea agentului patogen declanşator al infecţiei, dar el poate determina şi afectare tisulară secundară. Răspunsul antiinflamator este direcţionat în principal către limitarea afectării tisulare locale şi sistemice, dar el este implicat şi în creşterea susceptibilităţii la infecţii secundare.

- ***Răspunsul proinflamator***

Agenţii etiologici declanşează o cascadă a activării imune prin interacţiunea cu receptori specifici, care sunt de patru tipuri: TLR (*Toll-like receptors*), receptori lectina tip C, receptori ai genelor acid retinoic inductibile tip 1-like şi receptori ai domeniilor de oligomerizare nucleotidică (incluşi în complexe denumite inflamazomi). Aceşti receptori recunosc structurile moleculare specifice diverşilor agenţi patogeni, determinând activarea genelor de transcripţie inflamatorie şi iniţierea răspunsului imun înnăscut. Aceiaşi receptori recunosc şi moleculele endogene eliberate în cursul procesului inflamator din ţesuturile afectate, denumite structuri moleculare asociate afectării tisulare sau alarmine (proteine B1, S100, ARN şi ADN extracelular, histone). Acest fapt a condus la ipoteza conform căreia patogenia insuficienţei multiple de organ din sepsis nu diferă mult de cea întâlnită în bolile severe neinfecţioase.

- ***Răspunsul antiinflamator***

Răspunsul antiinflamator din sepsis este variabil, având substrat umoral, celular şi neurologic. Astfel, celulele fagocitare pot declanşa un răspuns antiinflamator şi procese reparative tisulare, iar limfocitele T pot reduce inflamaţia.
Un rol important îl au şi mecanismele neurologice, prin reflexul antiinflamator transmis pe calea nervului vag, care determină eliberarea de norepinefrină în splină şi secreţia de acetilcolină de către o subpopulaţie de limfocite CD4. Acetilcolina determină apariţia de receptori colinergici α7 pe suprafaţa macrofagelor şi suprimă în acest fel eliberarea de citokine proinflamatorii. Lipsa sau disfuncţia acestor mecanisme la pacienţii imunodeprimaţi explică în parte supravieţuirea mai redusă a acestora, precum şi persistenţa focarelor septice în pofida unei antibioticoterapii corecte, în paralel cu reactivări ale unor infecţii virale în contextul imunodepresiei.

Răspunsul sistemic consecutiv unui proces infecţios

Răspunsul sistemic consecutiv unui proces infecţios reuneşte 5 categorii de răspunsuri ale organismului-gazdă: antiinfecţios, antiinflamator, metabolic, procoagulant şi termoreglator.

- ***Răspunsul antiinfecţios*** presupune apariţia leucocitozei cu neutrofilie sub acţiunea epinefrinei, cortizolului, IL10 şi a factorului de stimulare al coloniilor granulocitare (G-CSF). Polimorfonuclearele neutrofile (PMN) migrează către endoteliul vascular (marginalizare), fapt ce favorizează diapedeza şi chemotactismul acestora către focarul infecţios. PMN eliberează o serie de mediatori care produc inflamaţie locală (cu vasodilataţie locală şi creşterea permeabilităţii vasculare) manifestată clinic prin căldură, eritem, tumefacţie şi durere.
- ***Tulburările de coagulare***

  Tulburările de coagulare sunt întotdeauna prezente în sepsis, putând ajunge până la sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID). Ele au ca şi mecanisme moleculare principale: factorul tisular

(glicoproteina transmembranară), afectarea mecanismelor anticoagulante (proteina C, antitrombina) şi afectarea sistemului fibrinolitic, care determină depunerea fibrinei în exces.

- ***Răspunsul antiinflamator*** încearcă să limiteze acumularea inutilă de PMN la nivelul ţesuturilor sănătoase. Are loc o creştere a nivelului plasmatic al citokinelor cu rol antiinflamator: epinefrina, cortizolul, ACTH, IL-4, IL-6, IL-10 şi IL-13.
- ***Răspunsul metabolic*** încearcă să menţină glicemia în limite normale prin stimularea eliberării insulinei şi a glicogenogenezei, precum şi a gluconeogenezei la nivel hepatic. Aceste procese se desfăşoară sub acţiunea epinefrinei şi cortizolului, care produc în acelaşi timp lipoliză şi proteoliză musculară.
- ***Răspunsul procoagulant*** constă în creşterea producţiei de trombină prin activarea factorilor VII şi X şi ulterior a factorilor X şi IX. Trombozele intravasculare încearcă să limiteze inflamaţia şi extinderea acesteia spre alte ţesuturi. Se activează astfel ambele căi ale hemostazei secundare cu formarea de fibrină. În plus, formarea de trombi este favorizată de depleţia antitrombinei şi a proteinelor C şi S. Pe de altă parte, fibrinoliza este inhibată prin creşterea în plasmă a nivelului inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI-1). Aceste fenomene sunt evidente mai ales în infecţiile cu multiplicare bacteriană intravasculară, aşa cum se întâmplă în cadrul meningococemiei.
- ***Răspunsul termoreglator*** este indus prin transmiterea impulsurilor de la procesul inflamator către centrul hipotalamic al termoreglării pe calea nervilor vagi. Se activează astfel axul hipotalamo-hipofizo-suprarenal. Mediatorii eliberaţi traversează bariera hematoencefalică sau sunt transportaţi pasiv prin capilarele fenestrate şi ajung la nivelul hipotalamusului.

Răspunsul inadecvat al organismului în faţa agresiunii microbiene în sepsis

- ***Agresiunea microbiană***

Agresiunea bacteriană este exercitată de unele elemente structurale bacteriene: endotoxine (pentru BGN), peptidoglicani, acid lipoteichoic (pentru bacteriile gram pozitive), enterotoxina stafilococică B, toxina stafilococică implicată în sindromul de şoc toxic, exotoxina A a *P.aeruginosa*, proteina M a streptococului beta hemolitic de grup A.

Endotoxina secretată de BGN este un lipopolizaharid (LPS) din structura peretelui bacterian care induce activarea sistemului complement, activarea cascadei coagulării şi a fibrinolizei, fapt ce va determina microtromboze vasculare (Fig. 1). Nivelurile ridicate de endotoxină cresc riscul apariţiei şocului septic şi a disfuncţiei organice multiple. În timpul sepsisului, traseul germenilor în organismul-gazdă cuprinde mai multe etape:

- *Poarta de intrare* este reprezentată de locul pătrunderii în organism a agenţilor patogeni exogeni. În unele situaţii, poarta de intrare a germenilor poate rămâne neidentificată, ceea ce conduce la o creştere semnificativă a morbidităţii şi mortalităţii. Bacteriemia de origine necunoscută va antrena iniţierea unei antibioticoterapii empirice, uneori inadecvate, fapt ce va genera un prognostic rezervat. Se estimează că în 10-15% din cazurile de bacteriemie poarta de intrare rămâne necunoscută.
- *Focarul septic primar* este situat de regulă în vecinătatea porţii de intrare (cu excepţia endocarditei infecţioase) şi constituie locul de multiplicare primară a germenilor. De la acest nivel, germenii, toxinele şi produşii lor de degradare diseminează hematogen prin erodarea pereţilor vasculari de la nivelul focarului primar, fapt ce va permite apariţia trombozelor şi a emboliilor septice.
- *Bacteriemia* este definită ca prezenţa bacteriilor viabile în torentul circulator sistemic.
- *Metastazele septice (focarele septice secundare)* apar ca urmare a unor embolii septice în diverse organe situate la distanţă de poarta de intrare şi de focarul septic primar. Cel mai frecvent afectat este pulmonul.

- ***Răspunsul organismului postagresiune microbiană***

În sepsis răspunsul organismului la agresiunea bacteriană este inadecvat şi constă în: eliberarea în exces de mediatori proinflamatori, activarea sistemului complement, activarea în exces a coagulării, inhibarea fibrinolizei (Fig. 1).

Eliberarea în exces a citokinelor proinflamatorii contribuie la evoluţia unei infecţii localizate către sepsis, fapt care explică apariţia febrei, hipotensiunii arteriale, leucocitozei, activarea coagulării şi fibrinolizei, precum şi stimularea eliberării altor mediatori proinflamatori.

Ficatul are rolul de a distruge microorganismele ajunse în circulaţia portală prin translocaţie de la nivelul tubului digestiv. Celulele *Kupffer* inactivează LPS din circulaţie şi eliberează mediatori care stimulează producţia hepatocitară de reactanţi de fază acută (IL-6, IL-1β, TNF).

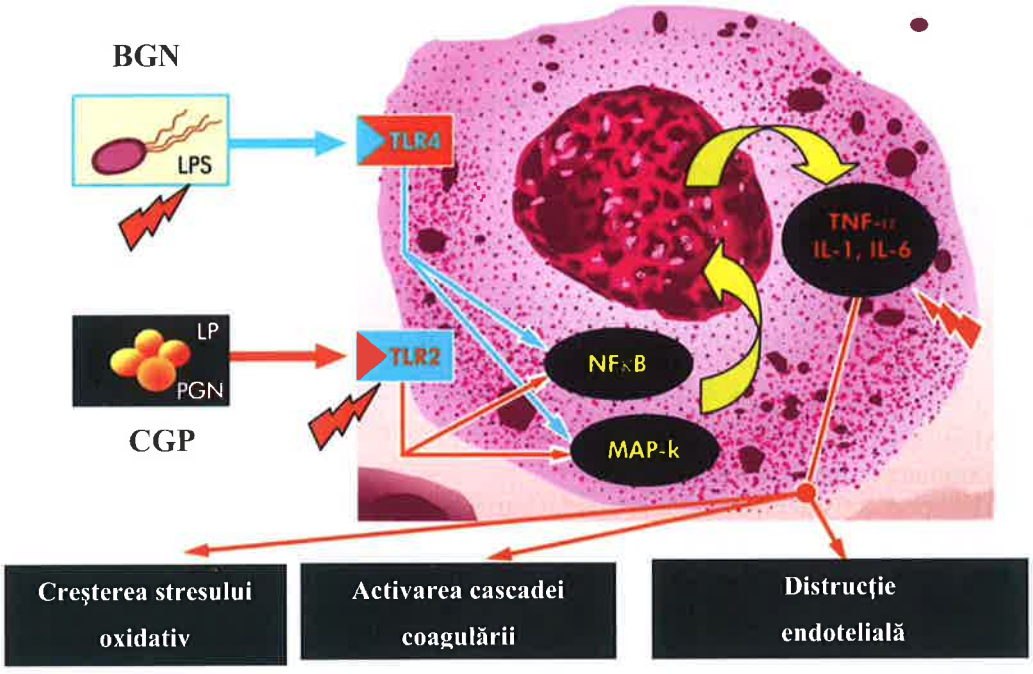


Figura 1. Efecte sistemice ale activării răspunsului imun al gazdei în sepsis
(modificat după *Wong*, 2005)

Legendă:

BGN – bacili gram negativi; CGP – coci gram pozitivi; LPS – lipopolizaharid (endotoxina); PGN – peptidoglicani; LP- lipopeptide; NFkB-*Nuclear Factor K of activated B cells*); MAP-k – *Mitogen activated protein kinase*. TLR4- *Toll like receptors 4* ; TLR2 – *Toll like receptors 2.*

Disfuncţia multi-organică din sepsis

Disfuncţia organică multiplă din sepsis are ca mecanism principal afectarea oxigenării tisulare. La aceasta contribuie mai mulţi factori: hipotensiune arterială, scăderea elasticităţii eritrocitare, tromboza microvasculară. Procesul inflamator determină disfuncţie endotelială, apoptoză şi afectarea integrităţii barierei endoteliale, având drept consecinţă transudarea lichidelor, cu apariţia de edeme până la anasarcă. Mitocondriile afectate de stresul oxidativ eliberează alarmine, activând neutrofilele şi accentuând afectarea tisulară.

Efectele citokinelor proinflamatorii la nivelul organismului sunt multiple, influenţând funcţionalitatea mai multor organe, aparate şi sisteme:

- ***Aparatul cardio-vascular***

Hipotensiunea arterială apare secundar vasodilataţiei generalizate, aceasta din urmă fiind generată de prostaciclină, oxidul nitric sau prin secreţie inadecvată de hormon antidiuretic. Alte mecanisme care pot explica hipotensiunea arterială sunt: redistribuţia lichidului vascular secundară creşterii permeabilităţii endoteliale şi scăderii tonusului arterial, scăderea debitului cardiac. Afectarea vasoconstricţiei conduce la scăderea fluxului sangvin către organe, în timp ce reducerea numărului de capilare funcţionale antrenează o scădere a capacităţii de extragere a oxigenului. Prin interacţiunile directe şi indirecte dintre celulele endoteliale şi componente ale peretelui bacterian apar leziuni ale endoteliului vascular.

- ***Aparatul respirator***

Leziunile endoteliale la nivelul vascularizaţiei pulmonare perturbă fluxul capilar şi permeabilitatea capilară, conducând la apariţia edemului pulmonar alveolar şi interstiţial. În mod secundar vor apărea hipoxemie şi alcaloză respiratorie, iar evoluţia se poate agrava până la sindrom de detresă respiratorie acută.

- ***Tubul digestiv şi ficatul***

În sepsis apare fenomenul de translocaţie bacteriană cu trecerea endotoxinelor din tubul digestiv în torentul circulator. Manifestările clinice sunt variate, incluzând ulcere, colecistite nelitiazice, pancreatite, perforaţii intestinale etc.

Funcţiile ficatului pot fi afectate în sepsis:

- Reducerea rezervelor de glicogen şi inhibarea gluconeogenezei sunt responsabile de manifestări clinice diverse, până la convulsii şi alterări ale statusului mental.
- Afectarea funcţiei de sinteză proteică, ceea ce conduce la perturbări ale hemostazei, ale răspunsului imun al gazdei, ale transportului substanţelor la ţesuturi etc.

- ***Rinichiul***

Mecanismele prin care se instalează insuficienţa renală acută în cadrul sepsisului sunt incomplet lămurite, fiind implicate:

  - Necroză tubulară acută datorită hipoperfuziei renale şi hipoxemiei
  - Hipotensiunea arterială
  - Vasoconstricţia renală directă
  - Disfuncţia microvasculară
  - Eliberarea citokinelor şi activarea neutrofilelor

- ***SNC***

Encefalopatia asociată sepsisului (*Sepsis-associated encephalopathy* – SAE) poate avea cauze multiple:

  - Proces inflamator necontrolat
  - Ischemia
  - Microabcese cerebrale
  - Modificări metabolice
  - Expunere la mediatori toxici
  - Transport activ al citokinelor la nivelul barierei hematoencefalice

În acest fel, pot apărea perturbări la nivelul căii colinergice, axei hipotalamo-hipofizo-adrenergice şi sistemului nervos simpatic.

- ***Sângele***

În sepsis, cel mai frecvent apare leucocitoza cu neutrofilie, care poate ajunge până la reacţie leucemoidă. Alteori se decelează prezenţa blaştilor în circulaţia periferică sau chiar leucopenie cu neutropenie, acestea din urmă survenind mai ales în sepsisul cu BGN şi având semnificaţie prognostică nefavorabilă.

Sindromul de coagulare intravasculară diseminată (CID) apare prin depuneri de fibrină şi tromboze la nivelul microcirculaţiei, ceea ce duce la consumarea factorilor de coagulare şi la apariţia hemoragiilor. Trombocitopenia se instalează secundar consumului excesiv din cadrul CID şi prin scăderea sintezei plachetare consecutivă inhibiţiei medulare.

Mecanismele de distrucţie celulară în sepsis

Mecanismele responsabile de distrugere celulară în sepsis sunt numeroase:

- ***Ischemia tisulară***

  Scăderea aportului de oxigen la nivelul ţesuturilor este determinată de leziunile endoteliale şi de afectarea microcirculaţiei. Leziunile observate la nivelul microcirculaţiei sunt rezultatul dezechilibrului dintre coagulare şi fibrinoliză, ambele fiind activate în exces la pacienţii cu sepsis. Leziunile endoteliale apar ca urmare a interacţiunii între celulele endoteliale şi PMN, interacţiune soldată cu creşterea secreţiei de enzime litice şi de substanţe vasoactive (NO, endoteline, factor de creştere şi de activare plachetară) la nivelul spaţiului extracelular.

- ***Leziuni celulare datorate acţiunii mediatorilor proinflamatori*** care induc disfuncţie mitocondrială şi implicit citotoxicitate. Endotoxinele, TNFa şi oxidul nitric determină distrugerea membranei interne şi a proteinelor matricei mitocondriale, ceea ce afectează structura mitocondriei. Modificările la nivelul celorlalte organite celulare sunt vizibile în câteva ore, fiind urmate de perturbarea metabolismului energetic al celulei şi de citotoxicitate.

- ***Apoptoza*** constă în apariţia unor modificări morfologice şi fiziologice la nivel celular, care conduc la moartea celulară. Citokinele proinflamatorii eliberate în cursul sepsisului pot întârzia apoptoza macrofagelor activate şi a neutrofilelor, intensificând astfel răspunsul inflamator şi accelerând evoluţia spre insuficienţă multiplă de organ. Pe de altă parte, se înregistrează o apoptoză în exces a limfocitelor şi a celulelor dendritice, ceea ce afectează eficacitatea sistemului imun.

4. TABLOU CLINIC

Sepsisul este caracterizat prin manifestări clinice şi biologice multiple şi complexe, care afectează toate organele şi sistemele. Multitudinea de aspecte clinice din sepsis se datorează: porţilor de intrare variate (respiratorie, digestivă, cutanată, urinară), spectrului etiologic larg, precum şi varietăţii particularităţilor de teren ale pacienţilor.

Manifestările clinice care pot apărea în sepsis sunt polimorfe, putând fi implicat orice organ sau sistem. În acest context, diagnosticul infecţiilor sistemice este un diagnostic complex, ce necesită consulturi interdisciplinare şi coroborarea datelor clinice cu cele paraclinice.

Debutul este de obicei brusc, cu semne generale (febră, frison) care acompaniază simptomatologia localizată inițială. Pot apărea diverse semne și simptome de afectare organică, cum ar fi dispneea, semnele de insuficiență cardiacă acută, alterarea statusului mental, oliguria etc. Cazurile severe de sepsis pot debuta direct cu șoc septic, cu hipotensiune arterială non-responsivă la umplerea volemică.

Perioada de stare cuprinde două categorii de semne și simptome: semne și simptome generale (febră, frison, curbatură, cefalee etc) determinate de bacteriemiile repetate; semne de afectare organică, apărute ca și complicații ale infecțiilor sistemice.

- ***Febra*** recent și brusc instalată reprezintă semnul clinic cel mai constant în sepsis. Există însă și cazuri de infecții sistemice care evoluează în afebrilitate, cum ar fi unele infecții severe cu BGN (în care apare hipotermia), tetanosul, botulismul, holera. Febra poate lipsi în infecțiile sistemice apărute la pacienții imunodeprimați sau la cei cu patologii cronice (insuficiența renală sau diabetul zaharat).
- ***Frisonul, transpirațiile, alterarea stării generale, astenia fizică marcată, curbatura, cefaleea, inapetența, scăderea în greutate, poliadenopatiile*** sunt alte semne clinice generale care pot fi prezente în sepsis.
- ***Manifestările respiratorii*** din sepsis se pot datora localizării focarului primar sau a metastazelor septice la nivel pulmonar sau pot fi rezultatul răspunsului postagresiv exagerat al gazdei. În prima categorie se încadrează pneumoniile sau bronhopneumoniile, abcesele pulmonare și revărsatele pleurale. Simptomele caracteristice sunt dispneea cu polipnee și cianoza, care se asociază cu raluri subcrepitante diseminate difuz bilateral.

  Manifestările pulmonare la debutul sepsisului constau în hiperventilație și alcaloză respiratorie, iar radiologic apar infiltrate pulmonare bilaterale, în absența altor cauze. Parametrii utilizați pentru aprecierea severității afectării pulmonare din sepsis sunt PaO2 și FiO2, sub forma fracției PaO2/FiO2. Scăderea acesteia < 200 arată afectare pulmonară moderată, iar scăderea la valori < 300 semnalează instalarea sindromului de detresă respiratorie acută (ARDS). Substratul afectării pulmonare din ARDS este reprezentat de leziunile endoteliale, care permit transvazarea lichidelor în interstițial pulmonar.
- ***Manifestările cardiovasculare*** sunt variate: palpitații, vertij, dispnee, durere de tip anginos, sincopă și chiar stop cardiac. Ele se pot datora tulburărilor de ritm (tahicardie, mai rar bradicardie sau fibrilație atrială), tulburărilor de conducere (bloc atrioventricular) sau insuficienței cardiocirculatorii.

  Disfuncția cardiacă din sepsis se poate manifesta clinic în trei moduri: insuficiența circulatorie, cardiomiopatie septică sau disfuncția reglării autonome.

  Șocul septic este determinat de obicei de disfuncția miocardică, cu scăderea fracțiilor de ejecție ale ventriculului stâng, ale ventriculului drept, creșterea frecvenței cardiace și scăderea debitului cardiac, însoțite de vasodilatație (*"șoc cald"*). Când șocul septic este sever va necesita suport inotrop. Șocul hipovolemic necesită și umplere volemică adecvată.

  "Șocul rece" se instalează în condiții de vasoconstricție periferică intensă, sub influența citokinelor eliberate în sepsis și necesită administrarea de substanțe vasodilatatoare.
- ***Manifestările renale*** în sepsis variază de la proteinurie microscopică, azotemie, oligurie, până la insuficiență renală acută de obicei reversibilă. Mecanismele prin care apare afectarea renală în sepsis sunt multiple:
  - Localizarea primară a focarului infecțios la nivel renal, cu risc crescut de formare a abceselor renale sau perirenale;
  - Embolii septice la nivel renal secundare unor bacteriemii;
  - Glomerulonefrite prin mecanism imunoalergic;
  - Necroză renală ischemică consecutivă hipovolemiei și hipoperfuziei renale;
  - Nefrotoxicitate medicamentoasă (aminoglicozide, glicopeptide etc).
- ***Manifestările neurologice*** citate în sepsis sunt: confuzie, agitație psihomotorie, comă, semne neurologice de focar (pareze, convulsii, paralizii de nervi cranieni).

  Infecțiile localizate la nivelul sistemului nervos central (meningitele, encefalitele, abcesele cerebrale) au un potențial evolutiv sever, cu letalitate înaltă, complicații frecvente și sechele neurologice definitive la supraviețuitori. Manifestările neurologice din sepsis pot avea și alte mecanisme decât infecția localizată la nivelul SNC: hipoxia, febra, acidoza, dezechilibrele ionice etc.

Encefalopatia asociată sepsisului se manifestă prin deteriorarea rapid-progresivă a funcțiilor cognitive, de la tulburări de memorie până la comă.

- ***Manifestările digestive*** din sepsis sunt: ileusul paralitic, aspirația conținutului digestiv în arborele traheo-bronșic cu apariția pneumoniilor de aspirație, icterul colestatic care apare de obicei în sepsisul cu punct de plecare biliar. Manifestările gastrointestinale sunt de obicei consecința hipoperfiziei tisulare la nivelul

tractului gastrointestinal şi se manifestă prin creşterea permeabilităţii intestinale şi afectarea funcţiei de barieră a intestinului, fapt ce favorizează translocaţia bacteriană din tractul digestiv către circulaţia sistemică, cu amplificarea fenomenelor septice.

Afectarea hepatică se manifestă clinic prin icter, cu creşterea valorilor bilirubinei, fosfatazei alcaline. Alteori afectarea hepatică se exprimă prin citoliză hepatică (creşterea valorilor ALT şi AST). Insuficienţa hepatică acută este raportată mai rar în sepsis.

- ***Manifestările hematologice*** sunt datorate cel mai adesea sindromului de CID, a cărui incidenţă ajunge la 30-50% în sepsisul sever.

  CID se defineşte prin:
  - Hemoragii la nivel gastrointestinal (hematemeză, melenă), respirator (hemoptizie) şi sângerări la nivelul locurilor de puncţie venoasă sau arterială
  - Tromboze venoase
  - Scăderea numărului de trombocite <100.000/mmc
  - Apariţia produşilor de degradare ai fibrinei: D dimeri, etc
  - Creşterea timpului de protrombină sau a timpului tromboplastinei activate de mai mult de 1,2 ori peste limita superioară a normalului
  - Scăderea antitrombinei 3

  Scorul SOFA utilizează numărul de trombocite ca unic parametru de evaluare a gradului de afectare hematologică.
- ***Manifestările cutanate*** din sepsis pot fi sugestive pentru diverse etiologii.
  - *Eritrodermia* este caracteristică sindromului de şoc toxic de etiologie stafilococică sau streptococică şi se poate asocia CID, disfuncţii organice multiple şi o rată înaltă de deces.
  - *Erupţia scarlatiniformă* sugerează o bacteriemie cu *Streptococcus pyogenes*
  - *Purpura fulminans* sugerează o meningococemie (leziuni purpurice rapide extensive).
  - *Ectima gangrenosum* cu aspect *"în cocardă"* (escară centrală, înconjurată de o zonă de eritematoasă edemaţiată), apare de obicei în sepsisul cu BGN, mai ales *Pseudomanas aeruginosa*, dar şi *Klebsiella spp*, *E. Coli*, *Serratia spp*, *Aeromonas spp*, etc.
  - *Nodulii Osler* şi *petele Janeway* sugerează o endocardită streptococică,
  - *Leziunile pustuloase* cu conţinut hemoragic sau necrotic sugerează un sepsis stafilococic sau cu *C. albicans.*
  - *Celulitele* pot fi determinate de streptococul betahemolitic sau de bacteriile anaerobe,

Manifestările cutanate sunt polimorfe şi pot reprezenta:
- Manifestări clinice la poarta de intrare: pustule, escare, furuncule.
- Leziuni cutanate prin diseminarea hematogenă a germenilor: peteşii, pustule, celulită, ectima gangrenosum etc.
- Erupţii cutanate difuze determinate de toxinele bacteriene.
- Leziuni hemoragice sau necrotice în cadrul CID.

- ***Manifestările osoase:*** durere şi tumefacţie osteo-articulară, impotenţă funcţională. Aceste simptome sunt secundare unor artrite septice sau reactive sau unor osteomielite. Ele apar fie prin inoculare directă în cadrul unor proceduri invazive, fie prin diseminare hematogenă de la alte focare septice situate la distanţă.
- ***Manifestările musculare:*** mialgii sau slăbiciune musculară până la atrofie musculară generalizată. Aceste simptome sunt cauzate de localizarea primară a infecţiei la nivel muscular (abcese, miozite) sau de administrarea de glucocorticoizi (care pot produce o miopatie acută necrotizantă).
- ***Manifestările oculare*** pot orienta asupra diagnosticului, sugerând uneori o anumită etiologie:
  - Petele retiniene *Roth* şi hemoragiile conjunctivale sunt sugestive pentru endocardita infecţioasă.
  - Cecitatea brusc instalată se poate datora unei embolii la nivelul arterei retiniene centrale, care apare în unele infecţii severe.
- ***Manifestările neuroendocrine:***
  - *Disfuncţia corticosuprarenaliană*, care se manifestă de obicei prin hipotensiune şi hipoglicemie. Ea poate apărea prin mai multe mecanisme:
    - Afectarea directă a suprarenalelor în cadrul unei infecţii invazive cu *Neisseria meningitidis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *CMV* sau *Histoplasma capsulatum.*
    - Afectare mediată de citokinele sintetizate în sepsis.
    - Postmedicamentos: rifampicina, fenitoin, ketoconazol etc.

5. DIAGNOSTICUL POZITIV

Conform definiţiei sepsisului publicată în 2016, trebuie identificată cel puţin o disfuncţie organică, dintre următoarele: respiratorie, cardio-vasculară, neurologică, renală, hepatică sau hematologică. Un alt parametru necesar pentru afirmarea diagnosticului de sepsis este reprezentat de certificarea cauzei infecţioase.

Criterii de diagnostic în sepsis

Diagnosticul pozitiv în sepsis se bazează pe mai multe categorii de criterii:

Criterii generale:

- Febră (> 38.3°C) sau hipotermie (< 36°C);
- Tahicardie (>90 min)
- Tahipnee
- Status mental alterat
- Edeme semnificative sau balanţă hidrică pozitivă (>20 ml/kg /24 ore)
- Hiperglicemie (>120 mg/dL) în absenţa diabetului.

Criterii inflamatorii:

- Leucocitoză (>12.000/mmc)
- Leucopenie (< 4000 /mmc)
- Număr normal de leucocite, dar cu >10% blaşti
- Proteina C reactivă crescută;
- Procalcitonina plasmatică crescută.

Criterii hemodinamice:

- Hipotensiune arterială,

Criterii pentru disfuncţii de organ:

- Hipoxemie arterială
- Oliguria acută
- Creşterea creatininei
- Tulburarea coagulării (INR > 1.5 sau PTT > 60 s)
- Ileus intestinal (absenţa zgomotelor intestinale)
- Trombocitopenie (< 100.000/mmc)
- Hiperbilirubinemia (bilirubina totală)

Criterii de perfuzie tisulară:

- Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L)
- Scăderea umplerii capilare sau tegumente marmorate.

Conform ultimei definiţii, diagnosticul de sepsis presupune calcularea scorului SOFA (a se vedea subcapitolul definiţii al acestui capitol), fiind necesar un total de minim 2 puncte, în prezenţa unei dovezi pentru un proces infecţios:

- Scorul SOFA (Tabelul 2):
  - Respirator: pAO2, FiO2, ventilaţie asistată
  - Coagulare: număr trombocite
  - Funcţie hepatică: bilirubina
  - Neurologic: scor Glasgow
  - Cardiovascular: presiune arterială centrală, nevoia de vasopresoare.
  - Renal: creatinină, diureză
- Scor qSOFA (Tabelul 3):
  - Status mental
  - Frecvenţa respiratorie ≥22 respiraţii/min
  - Tensiune arterială sistolică ≤100 mm Hg

*Scorul qSOFA este util pentru o orientare rapidă în camera de gardă, la patul pacientului, asupra riscului de evoluţie nefavorabilă şi deces. Un scor qSOFA ≥ 2 necesită monitorizarea pacientului pentru suspiciunea de sepsis şi calcularea scorului SOFA. qSOFA nu este un test diagnostic de sepsis.

Metode nespecifice de diagnostic în sepsis

Metodele nespecifice de diagnostic au valoare orientativă în diagnosticul sepsisului.

- ***Hemograma*** este utilă atât pentru:
  Orientarea asupra etiologiei bacteriene a sepsisului:
  - Leucocitoză cu neutrofilie în majoritatea cazurilor
  - Leucopenie cu neutropenie în unele infecţii severe cu BGN

  Stabilirea prognosticului în sepsis:
  - Anemia intrainfecţioasă, trombocitoza reactivă sau trombocitopenia marcată sunt factori de prognostic negativ în sepsis.
- ***Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH)*** este un marker biologic de inflamaţie utilizat frecvent, în pofida specificităţii sale reduse. VSH-ul nu trebuie interpretat izolat, ci numai împreună cu restul biomarkerilor de inflamaţie.
- ***Electroforeza proteinelor*** arată o creştere a fracţiunilor globulinice α1 (α1 antitripsina), α2 (α2 macroglobulina) şi β care au rol de reactanţi de faza acută.
- ***Determinarea biomarkerilor de inflamaţie***
  De-a lungul timpului s-a încercat utilizarea mai multor biomarkeri în diagnosticul sepsisului, dar o mare parte dintre aceştia au dat greş. În ultimii ani se utilizează procalcitonina (PCT), care are o sensibilitate de peste 95% şi o specificitate de peste 75% în identificarea sepsisului. Cu toate acestea, există şi pacienţi cu sepsis care au nivele normale de procalcitonină, mai ales la debutul sepsisului. În practica medicală este utilă determinarea semicantitativă sau cantitativă a PCT serice, atât în sprijinul diagnosticului de sepsis, cât şi pentru evaluarea evoluţiei sepsisului sub antibioticoterapia instituită. Astfel, o scădere a PCT sub antibioticoterapia instituită arată că aceasta este eficientă.
  În continuare vor fi prezentaţi biomarkerii de inflamaţie utilizaţi în mod curent în sepsis:
  - *Fibrinogenul (FIB)* este o glicoproteină sintetizată hepatic, care reprezintă factorul I al hemostazei secundare. FIB se transformă sub acţiunea trombinei în fibrină solubilă şi apoi în fibrină insolubilă. El este un marker de inflamaţie nespecifică, valorile crescute ale acestuia fiind întâlnite în majoritatea infecţiilor acute bacteriene, dar şi în bolile autoimune, reumatologice, hematologice sau în neoplazii. În sepsis se înregistrează de obicei creşteri semnificative ale valorilor fibrinogenului seric.
  - *Proteina C reactivă (PCR)* este un reactant de faza acută sintetizat preponderent hepatic sub acţiunea citokinelor proinflamatorii (IL-6, IL-1β,TNFa) eliberate în primele 6-8 ore de la acţiunea factorului declanşator al procesului inflamator. Funcţiile PCR sunt multiple: activarea complementului pe calea clasică, inducerea opsonizării şi a apoptozei celulelor endoteliale, diferenţierea monocitelor în macrofage, eliminarea detritusurilor celulare etc. Valorile CRP pot creşte şi în diferite procese inflamatorii cronice non-infecţioase: neoplazii, boli reumatologice, boli cardio-vasculare, BPOC.
    În infecţii, CRP este considerat un biomarker important datorită sensibilităţii sale crescute în infecţiile bacteriene. Astfel, valorile PCR sunt aproape invariabil crescute în sepsis şi în alte infecţii bacteriene.
  - *Procalcitonina (PCT)* este un precursor al calcitoninei secretat în special de către celulele parafoliculare C tiroidiene, ea putând fi însă sintetizată în cantităţi mult mai mici şi în plămân, pancreas, ficat, intestin, rinichi sau muşchi. Nivelul sanghin bazal al PCT este redus, fiind estimat la sub 0.1 ng/ml, atât la adulţi, cât şi la copii. În infecţiile sistemice, nivelul PCT devine detectabil în plasmă în primele 2-4 ore de la acţiunea factorului declanşator, după care creşte rapid în următoarele 6-8 ore, atingând un platou după 12-48 ore. Timpul de înjumătăţire al PCT este cuprins între 22-26 ore, ceea ce îi conferă o valoare predictivă superioară altor reactanţi de fază acută în stabilirea diagnosticului de sepsis. În mod fiziologic, pot fi înregistrate valori crescute ale PCT la nou-născuţi în primele 48 ore de viaţă, ca urmare a primului contact cu antigene specifice bacteriene (endotoxine). Nivelul PCT poate însă creşte şi în multe afecţiuni non-infecţioase, cum ar fi: traumatismele, intervenţiile chirurgicale majore, arsurile severe, pancreatita acută, şocul cardiogen, insuficienţa renală, carcinomul pulmonar cu celula mică, carcinomul medular tiroidian, tratamentele cu anticorpi monoclonali anti-CD3 *(Muromonab CD3, OKT3)* utilizaţi pentru reducerea riscului rejecţiei de grefă posttransplant.
    În sepsis se urmăreşte evoluţia în dinamică a valorilor PCT în vederea adaptării schemelor de antibioticoterapie şi stabilirea momentului când este posibilă oprirea acesteia.
  - *Presepsina* este un biomarker de inflamaţie descris în 2005, care rezultă în urma fixării LPS şi proteinelor de legare a lipopolizaharidelor (LBPs) la nivelul receptorului CD14 de pe membranele macrofagelor, monocitelor şi granulocitelor, în timpul reacţiei inflamatorii a gazdei împotriva agenţilor infecţioşi. Secundar acestei fixări, este activat receptorul TLR4, ceea ce conduce la internalizarea complexului LPS-LBP-CD14 la nivelul fagolizozomului şi la eliberarea în circulaţie a formei solubile a CD14. Presepsina poate fi prezentă în concentraţii reduse în circulaţia sanguină a subiecţilor sănătoşi, valorile acesteia crescând semnificativ la pacienţii cu infecţii bacteriene, proporţional cu severitatea acestora.

- ***Investigaţiile imagistice*** (radiografie, ecografie, tomografie computerizată, rezonanţă magnetică, scintigrafie etc) pot orienta asupra existenţei unui focar infecţios localizat, profund, cu grad variabil de extensie locoregională. Aceste investigaţii permit efectuarea de puncţii/biopsii ghidate sub ecran, în vederea unor prelevări bacteriologice ţintite. Trebuie menţionate aici şi alte metode paraclinice care pot ajuta la prelevarea probelor necesare pentru stabilirea diagnosticului etiologic: endoscopia digestivă, bronhoscopia, laparoscopia exploratorie, cistoscopia, artroscopia etc.
- ***Studiul citologic şi biochimic al lichidelor biologice*** intră tot în categoria examinărilor orientative pentru diagnostic. Spre exemplu, la pacienţii cu suspiciune de meningită sau meningo-encefalită, examenul LCR poate orienta diagnosticul şi tratamentul precoce, chiar şi în absenţa rezultatelor bacteriologice. Extragerea de LCR tulbure, cu celularitate de ordinul miilor de celule nucleate/mm^3, cu predominenţa netă a neutrofilelor, cu proteinorahie crescută şi glicorahie scăzută orientează diagnosticul către etiologia bacteriană cu germeni piogeni (pneumococ, meningococ etc). Studiul cito-chimic se efectuează şi în cazul altor lichide, cum ar fi lichidul pleural, pericardic sau lichidul de ascită etc.

Singer şi colaboratorii au elaborat un algoritm util pentru identificarea pacienţilor cu sepsis (Fig. 2).

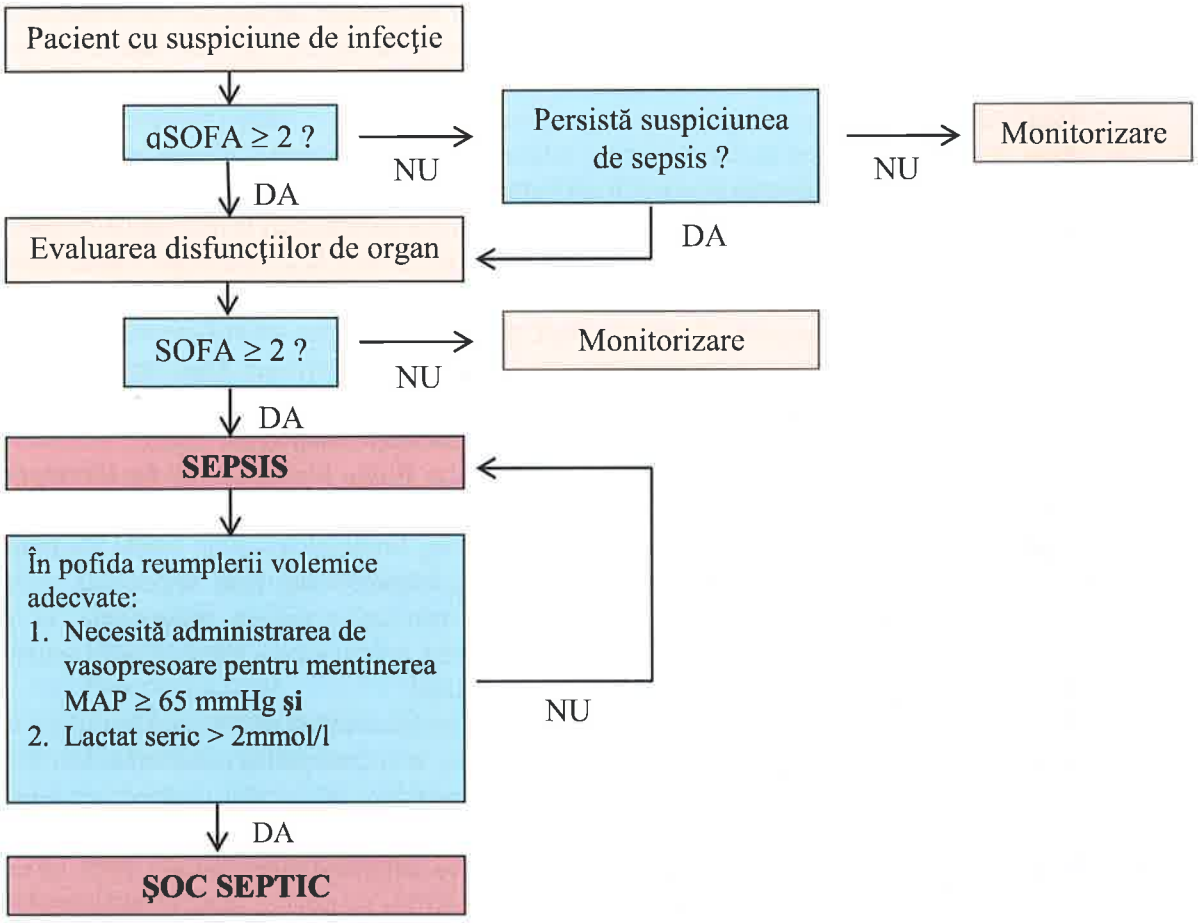


Figura 2. Algoritm pentru identificarea pacienţilor cu sepsis/şoc septic
(după *Singer,* 2016)

6. DIAGNOSTICUL ETIOLOGIC

În sepsis trebuie efectuate toate eforturile necesare în vederea stabilirii etiologiei, fapt ce va permite o antibioticoterapie adecvată. Identificarea corectă a agentului etiologic şi testarea sensibilităţii lui la AB poate maximiza eficienţa tratamentului etiologic, ceea ce va permite reducerea semnificativă a riscului de deces, precum şi reducerea riscului de efecte adverse şi a riscului de instalare a rezistenţei la AB.

Din păcate, un procent important din cazurile de sepsis rămâne cu etiologie necunoscută, fiind tratate empiric cu scheme de antibioticoterapie cu spectru larg. O altă problemă constă în dificultatea diferenţierii dintre colonizare/contaminare şi infecţia propriu-zisă, existând situaţii în care un germene este identificat întâmplător, fără ca el să fie agentul etiologic al infecţiei respective.

Diagnosticul etiologic se bazează pe următoarele tehnici de diagnostic:

- **Examenul microscopic direct** al fluidelor biologice sau patologice, care poate fi sugestiv pentru anumite etiologii infecţioase.
    - **Examenul citologic** presupune numărarea şi descrierea morfologică a tipului de celule din produsul examinat, prin studierea la microscopul optic într-o cameră de numărat, între lamă şi lamelă a unui preparat proaspăt (ex. numărătoarea celulelor nucleate din LCR) sau prin studierea unui frotiu colorat Giemsa.
    - **Examenul microscopic direct** al frotiurilor colorate cu diverse colorații în funcție de bacteria suspectată: colorație *Gram* pentru bacteriile uzuale, colorație *Ziehl-Neelsen* pentru *Mycobacterium spp* sau colorație cu *tuş de China* pentru fungi etc.
- **Cultura** poate fi efectuată practic din orice lichid biologic sau patologic. În funcție de bacteria suspectată de clinician, pot fi folosite diverse medii de cultură: medii acelulare obişnuite pentru bacteriile uzuale, mediul *Lowenstein* pentru *Mycobacterium spp*, mediul *Sabouraud* pentru fungi, medii speciale pentru bacterii anaerobe etc:
    - **Hemoculturile** trebuie recoltate la toți pacienții cu suspiciune de sepsis, deoarece ele permit izolarea şi identificarea bacteriei implicate, precum şi testarea ei la AB, fapt ce va permite dezescaladarea de la o antibioticoterapie empirică cu spectru larg la o antibioticoterapie țintită. Hemoculturile trebuie recoltate cât mai repede după debutul clinic, înainte de administrarea primei doze de AB, de preferat în timpul febrei, frisoanelor sau hipotermiei. Pentru pacienții cu febră continuă se recomandă recoltarea a 3 hemoculturi la interval de 3-4 ore. În cazul pacienților cu sepsis aflați în stare critică, se recomandă prelevarea a 2-3 hemoculturi la interval de 30-60 minute, după care se inițiază antibioticoterapia. Ele ar trebui prelevate din vene situate în zone anatomice diferite şi se poate recolta o hemocultură şi de pe cateterul venos central. Este important să se recolteze cel puțin două seturi de hemoculturi, deoarece un singur set de hemoculturi poate oferi un rezultat echivoc, mai ales atunci când sunt identificate bacterii din flora comensală cutanată (ex. stafilococ coagulazo negativ). Rata de pozitivare a hemoculturilor în sepsis variază în funcție de mai mulți factori între 30-50%, fiind mai mare la pacienții aflați în şoc septic.
    - **Culturile efectuate din prelevate provenite din alte fluide biologice sau focare septice** pot conduce la izolarea agentului patogen. În funcție de tabloul clinic se pot efectua uroculturi, coproculturi, culturi din LCR, aspirat traheal sau lavaj bronhioloalveolar, lichid pleural, lichid articular, aspirat din peteşiile cutanate în meningococemie etc. Este importantă prelevarea probelor din alte posibile focare septice, dar rezultatele trebuie interpretate în echipe multidisciplinare, din care să facă parte şi un infecționist, pentru a evita administrarea nejustificată de AB (ex. atunci când se izolează o bacterie comensală).

      În infecțiile survenite pe materiale protetice (ex. proteze articulare) se poate utiliza tehnica ***sonicării*** protezei extrase chirurgical, tehnică prin care se induce dislocarea biofilmului format la suprafața protezei, fapt care va creşte şansa de identificare în lichidul de sonicare a bacteriei implicate (în culturi sau prin tehnici de genetică moleculară de tip PCR).
- **Tehnicile de biologie moleculară** (PCR, RT-PCR) calitative sau cantitative sunt din ce în ce mai des utilizate în diagnosticul infecțiilor bacteriene, ele putând identifica materialul genetic bacterian în sânge sau în alte produse patologice. Există tehnici de tip PCR-multiplex, care pot identifica o baterie largă de agenți infecțioşi. Aceste metode sunt utile în diagnosticul etiologic al unor infecții produse de bacterii care cresc cu dificultate pe medii de cultură (Mycobacterii, *Legionella spp, Chlamydia spp, Coxiella Burneti, Bordetellas pp*).
- **Evidențierea unor antigene bacteriene solubile cu ajutorul anticorpilor specifici** *(latex aglutinare, contraimunelectroforeza)* în diverse fluide biologice nu presupune prezența unor bacterii viabile, fapt ce le conferă avantajul de a putea furniza rezultate pozitive şi atunci când culturile rămân negative.

Aglutinarea latex este foarte utilă în diagnosticul etiologic al meningitelor bacteriene "decapitate" cu AB, situație în care culturile din LCR rămân de obicei negative.

7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial în sepsis trebuie efectuat cu multe afecțiuni acute:

- Pancreatita acută

- Arsuri severe
- Politraumă
- Trombembolism pulmonar
- Rupturi de anevrisme
- Disecţie de aortă
- Insuficienţa corticosuprarenaliană acută
- Infarct miocardic acut
- Supradoza de droguri
- Şoc caloric

Diagnosticul diferenţial al unei febre recent instalate însoţite de frison ar trebui făcut cu:

- Un acces de malaria atunci când există un context epidemiologic (ex. sejur recent în zone la risc pentru malarie)
- Infecţie virală acută
- Feocromocitom
- Hipertiroidie
- Sindrom de activare limfohistiocitară
- Hemoliză acută (drepanocitoză, hemoliză medicamentoasă)
- Alergie medicamentoasă
- Boală Horton

Diagnosticul diferenţial al unei hipotensiuni arteriale febrile, în absenţa argumentelor pentru o infecţie ar trebui făcut cu:

- Infarctul miocardic
- Embolia pulmonară
- Insuficienţa suprarenală
- Hipertermie malignă
- Alergie medicamentoasă severă
- Intoxicaţie acută (medicamentoasă, droguri)
- Pancreatită acută

Cauzele non-infecţioase de SIRS sunt:

- Cauze lezionale:
    - Intervenţii chirurgicale majore
    - Politraumă
    - Hematoame
    - Pancreatită acută
    - Tromboze acute, embolii
    - Hemoragii meningiene
- Cauze endocrine:
    - Tireotoxicoză
    - Insuficienţă suprarenaliană acută
- Cauze inflamatorii:
    - Boala Still a adultului
    - Puseu de lupus eritematos diseminat
    - Sindrom antifosfolipidic acut
    - Sindrom DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia ans Systemic Syndrome*)
    - Eritrodermie
- Cauze iatrogene:
    - Reacţie acută post-transfuzională
    - Sindrom malign la neuroleptice
    - Sindrom de sevraj
    - Hipertermie malignă (ex. halogen, succinilcolină)
- Cauze neoplazice:
    - Cancer multimetastatic
    - Hemopatie malignă
    - Sindrom de liză tumorală

Diagnosticul diferențial al șocului septic ar trebui făcut cu:

- ***Șocul cardiogen*** cauzat de:
  - *Embolie pulmonară*: dureri toracice, flebită, semne de insuficiență ventriculară dreaptă. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: EKG, radiografie toracică, ecografie cardiacă, angioscaner pulmonar.
  - *Taponadă cardiacă*: puls paradoxal, semne de insuficiență ventriculară dreaptă sau de insuficiență cardiacă globală. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: EKG, ecografie cardiacă.
  - *Infarct miocardic acut*: durere anginoasă, semne de insuficiență ventriculară dreaptă sau de insuficiență cardiacă globală. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: EKG, troponină, ecografie cardiacă.
  - *Tulburări de ritm cardiac*: semne de insuficiență ventriculară dreaptă sau de insuficiență cardiacă globală. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: EKG.
- ***Șocul hipovolemic*** (hipovolemie reală sau relativă):
  - *Deshidratare severă*: pliu cutanat leneș, diaree abundentă, vărsături incoercibile. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: proteine serice, hematocrit, Na, K.
  - *Hemoragie*: tegumente palide, sângerare exteriorizată. Trebuie solicitată hemogramă.
  - *Șoc anafilactic*: edem Quincke, erupție urticariană, eritrodermie.
  - *Pancreatită acută*: dureri abdominale. Trebuie solicitate următoarele investigații suplimentare: lipaze, amilaze, ALT, AST, fosfatază alcalină, bilirubină, GGT, ecografie / CT abdominal.

Multe din afecțiunile enumerate mai sus pot avea ca și complicație sepsisul și șocul septic. De aceea, evaluarea clinică a pacienților trebuie să aibă 2 obiective:

- Stabilirea unui diagnostic cert de infecție: pneumonie, abces intraabdominal, enterocolită acută, leziune cutanată infectată, infecție cu punct de plecare un cateter venos central sau un material protetic, etc.
- Căutarea elementelor clinice sugestive pentru sepsis: febră, alterarea statusului mental, trombocitopenie și hipotensiune arterială.

8. TRATAMENT

8.1. Tratamentul etiologic

Principiile antibioticoterapiei în sepsis sunt:

- Inițierea cât mai rapidă, în maxim o oră de la emiterea suspiciunii clinice, a unui tratament AB empiric, pe cale intravenoasă.
- Tratamentul AB trebuie să aibă un spectru adecvat etiologiilor celor mai probabile. În sepsis, se alege de obicei o antibioticoterapie empirică cu spectru larg, care cuprinde asocieri de AB bactericide, de administrare injectabilă, cu penetrare bună la nivelul focarelor de infecție existente, la care se poate adăuga și un tratament antifungic sau/și antiviral dacă există suspiciunea clinică a implicării fungilor sau virusurilor (ex. la pacienți neutropenici febrili, transplantați, imunodeprimați).
- *"Dezescaladarea"* conform antibiogramei, de la o antibioticoterapie empirică cu spectru larg, la una "țintită" cu spectru îngust, dar adecvat bacteriei izolate, este o strategie care trebuie întotdeauna aplicată. *"Dezescaladarea"* mai poate fi aplicată și atunci când evoluția clinică a fost favorabilă. Se impune evaluarea zilnică a schemei de antibioticoterapie în vederea stabilirii momentului optim pentru *"dezescaladare"*.
- Optimizarea tratamentului AB administrat prin ajustarea dozelor și posologiei conform caracteristicilor farmacocinetice și farmacodinamice ale AB utilizate și în funcție de co-patologiile și co-medicațiile pacientului (insuficiență renală, insuficiență hepatică, prelungirea intervalului QT, sarcină etc).
- Eliminarea focarelor septice: drenarea colecțiilor, extragerea cateterelor venoase, extragerea sondelor urinare, extragerea altor device-uri.

Antibioticoterapia empirică trebuie ghidată în funcție de bacteria sau bacteriile suspicionate de către clinician (Tabelele 4 și 5).

Tabelul 4. Orientarea tratamentului antibiotic în funcție de etiologia suspicionată

	Poarta de intrare posibilă				
	RESPIRATORIE	**ABDOMINALĂ**	**CUTANATĂ / SUBCUTANATĂ**	**URINARĂ**	**MENINGEALĂ**
Infecție comunitară- cei mai frecvent implicați germeni	*S.pneumoniae* *H.influenzae* *Legionella pneumophila* *Chlamydia pneumoniae*	*E. coli* *Bacteroides fragilis*	*Streptococcus pyogenes* *Staphylococcus aureus* Polimicrobian	*E. coli* *Klebsiella* spp *Enterobacter* sp *Proteus* spp Enterococi	*S. pneumoniae* *N. meningitidis* *Listeria monocytogenes* *H. influenzae*
Tratament antibiotic empiric sau de primă intenție	Moxifloxacin + Cefotaxime *sau* Ceftriaxonă	Imipenem-cilastatin* *sau* Meropenem *sau* Piperacillin-tazobactam ± Aminoglicozid	Vancomicina + Imipenem -cilastatin *sau* Meropenem *sau* Piperacillin-tazobactam	Ciprofloxacin *sau* levofloxacin . Pentru coci gram (+) se preferă ampicilina + gentamicina	Vancomicina + Ampicilina + Ceftriaxone *sau* Cefepime
Infecție asociată îngrijirilor medicale sau flora comensală- cei mai frecvent implicați germeni	Bacili gram-negativi aerobi	Bacili gram-negativ aerobi Anaerobi *Candida* spp	*Staphylococcus aureus* (MRSA) Bacili gram-negativi	Bacili gram-negativi aerobi Enterococi	Bacili gram-negativi aerobi Stafilococi
Tratament antibiotic empiric sau de primă intenție	Imipenem-cilastatin* *sau* Meropenem *sau* Cefepime	Imipenem-cilastatin* *sau* Meropenem ± aminoglicozid De evaluat necesitatea asocierii amfotericinei B	Vancomicina + Imipenem-cilastatin* sau meropenem sau cefepime	Vancomicina + Imipenem-cilastatin* sau Meropenem sau Cefepime	Cefepime + Vancomicina

Tabelul 5. Antibioticoterapia empirică recomandată în funcție de poarta de intrare a sepsisului
(după *Benea E.*, 2018)

Punct de plecare	Germeni potențial implicați	Antibiotice recomandate
Focar respirator	Comunitar: *Streptococcus pneumoniae*, germeni atipici	C3G, AP-IBL, Ertapenem + Ciclină/Macrolid FQ respiratorie (Levofloxacin/Moxifloxacin)
	Nosocomial: *Pseudomonas aeruginosa*, BGN ± MRSA	BLAP FQ respiratorie ± Linezolid
Focar intraabdominal	Comunitar: EB, *Enterococcus spp, Bacteroides spp*	AP-IBL, Ticarcilină-IBL, Ertapenem C2G + Metronidazol FQ + Metronidazol
	Nosocomial: + Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus spp, MRSA	Imipenem, Meropenem, Ticarcilină-IBL C4G/Ciprofloxacin + Metronidazol
Focar urinar	Comunitar: BGN	C3G FQ (Levofloxacin)
	Nosocomial: + *Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus spp*	Carbapeneme, Ticarcilină-IBL, Ciprofloxacin + AG

Părţi moi	Comunitar: CGP aerobi/anaerobi, *Pasteurella multocida, Clostridium spp*, BGN	Oxacilina/C1G/C2G + Metronidazol Clindamicină + FQ
	Nosocomial: + *MRSA*, *Pseudomonas aeruginosa*	BLAP + Cotrimoxazol/Rifampicină/Glicopeptide
Cateter venos central	Imunocompetent: *MRSA, Stafilococ coagulazo-negativ MR*	Vancomicină/Linezolid
	Imunodeprimat, arsuri întinse: + BGN, *Candida*	Vancomicină/Linezolid + BLAP ± Fluconazol
Fără evidenţierea unui focar primar		BLAP + Amikacină/Tobramicină Suspiciune VRE: Linezolid Suspiciune MRSA: Vancomicină

Legendă:

AG – Aminoglicozid, AP-IBL – Aminopeniciline + Inhibitor de betalactamaze, BGN – Bacili Gram-negativi, BLAP – Betalactamină anti-Pseudomonas aeruginosa, C1G – Cefalosporină de generaţia I, C2G - Cefalosporină de generaţia a II a, C3G – Cefalosporină de generaţia a III a, C4G - Cefalosporină de generaţia a IV a, CGP – coci Gram-pozitivi, FQ – Fluorochinolonă, IBL – Inhibitor de betalactamaze, MRSA – Stafilococ auriu meticilino-rezistent, VRE – Enterococ rezistent la Vancomicină

Tratamentul etiologic trebuie individualizat şi dezescaladat imediat după obţinerea rezultatului antibiogramei. În cazul unei evoluţii clinice nefavorabile după 48-72 de ore de la iniţierea antibioticoterapiei empirice se impune reevaluarea schemei de antibioticoterapie şi extinderea spectrului etiologic, în vederea acoperirii unor bacterii multirezistente, precum şi a fungilor.

Este recomandat ca tratamentul AB să fie iniţiat şi condus de către un medic infecţionist.

8.2. Tratamente non-etiologice

Tratamentul vasopresor

Tratamentul vasopresor este iniţiat şi condus de către medicul din ATI. El este indicat în formele de şoc nonresponsive la umplerea volemică.

Vasopresoarele sunt necesare în cazul persistenţei valorilor MAP sub 65 mmHg, în pofida administrării adecvate de fluide sau în cazul pacienţilor care dezvoltă edem pulmonar acut cardiogen. Se folosesc de primă intenţie noradrenalina sau dopamina, adrenalina fiind utilizată ca alternativă în şocul septic.

Terapia inotropă constă în administrarea de dobutamină în cazul instalării disfuncţiei miocardice manifestate prin creşterea presiunii de umplere cardiacă şi scăderea debitului cardiac. La doze mici, dobutamina poate determina scăderea tensiunii arteriale din cauza efectului vasodilatator. Creşterea dozelor conduce la creşterea debitului cardiac şi a tensiunii arteriale, concomitent cu scăderea rezistenţei vasculare periferice.

Tratamentul suportiv în sepsis urmăreşte mai multe obiective:

- Reechilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică
- Controlul glicemiei
- Profilaxia trombozei venoase profunde
- Profilaxia ulcerului de stres
- Decontaminarea tubului digestiv prin administrarea de AB neresorbabile
- Nutriţia parenterală

Tratamentul cu corticosteroizi este recomandat numai în formele de şoc septic nonresponsive la umplerea volemică şi vasopresoare.

Glucocorticoizii sunt recomandaţi dacă hipotensiunea arterială persistă în pofida reumplerii volemice şi a terapiei vasopresoare. Se recomandă doze mici de HHC (hemisuccinat de hidrocortizon), fie 50 mg intravenos la fiecare 6 ore, fie o doză de încărcare de 100 mg, urmată de perfuzie continuă cu 10 mg/oră, timp de 7 zile. Nu se recomandă utilizarea tratamentului cortizonic în absenţa şocului septic, cu excepţia situaţiei în care există şi disfuncţie endocrină.

Tratamentul anticoagulant: a existat tendinţa de utilizare a proteinei C activate (*drotecogin α*), dar rezultatele nu au fost pe măsura aşteptărilor.

Tratamentul cu anticorpi monoclonali anti TNF, agonişti de receptori IL1 şi alte molecule antiinflamatoare nu au modificat supravieţuirea pacienţilor şi nu sunt utilizate.

9. PROGNOSTIC

În pofida progreselor înregistrate în ultimele decenii în diagnosticul şi tratamentul sepsisului, mortalitatea în sepsis rămâne ridicată, fiind estimată la 30% în sepsis şi 50% în şocul septic. Există mai multe scoruri predictive pentru mortalitate, actualmente cel mai utilizat fiind scorul SOFA sau qSOFA. O importanţă deosebită o au factorii care ţin de pacient, în special comorbidităţile, care influenţează semnificativ prognosticul. S-a observat că la supravieţuitorii după sepsis există o scădere a şansei de supravieţuire la 5 ani. Decesul poate surveni inclusiv la distanţă de episodul infecţios acut, cauzele fiind multiple: infecţie necontrolată, complicaţii asociate spitalizării în ATI, insuficienţe organice multiple, imunodepresia, decompensarea patologiilor preexistente etc. Majoritatea deceselor apar în primele 6 luni, dar riscul rămâne ridicat timp de 2 ani.

Sepsisul rămâne o boală severă, multifactorială, pentru abordarea căreia este necesară o echipă pluridisciplinară, alcătuită din medici ATI, infecţionişti, microbiologi, farmacologi, chirurgi. Diagnosticul rapid şi intervenţia terapeutică rapidă şi corectă pot ameliora semnificativ prognosticul, reducând riscul de deces.

Pentru aprecierea prognosticului pacienţilor admişi în secţiile de ATI sunt utilizate diverse scoruri de severitate. Există puţine scoruri dedicate pacienţilor cu sepsis, majoritatea fiind scoruri care evaluează morbiditatea şi/sau letalitatea pacienţilor severi din ATI.

Scorul SOFA a fost special creat pentru evaluarea gradului de disfuncţii de organ la pacientul cu sepsis (Tabelul 2). Ulterior însă, scorul SOFA a fost utilizat şi pentru pacienţii non-septici.

qSOFA reprezintă un alt instrument pentru identificarea pacienţilor cu sepsis înaintea internării lor în ATI (Tabelul 3). Este un scor uşor de utilizat şi aplicat la pacienţii cu stare generală gravă, însă are aplicabilitate limitată în cazul pacienţilor cu stare generală bună sau mediocră.

Bibliografie

[1]. Mandell, Doulas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, ed.7

[2]. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

[3]. Sepsis mortality score for the prediction of mortality in septic patients Wan Fadzlina Wan Muhd Shukeri, Azrina Md Ralib, Nor Zamzila Abdulah, Mohd Basri Mat-Nor PII: S0883-9441(17)30, Journal of Intensive Care

[4]. Cardiorenal syndrome in sepsis: A narrative review- Aditya Kotecha, MBBS, Saraschandra Vallabhajosyula, MBBS, Hongchuan H. Coville, MDd, Kianoush Kashani, MD MSc FCCP FASN, Journal of Critical Care 43

[5]. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) JAMA. 2016 February 23; 315(8): 801–810. doi:10.1001/jama.2016.0287.

[6]. Alina Elena Orfanu. Teza de Doctorat: Sindromul de răspuns inflamator sistemic în infecţiile severe. Coordonator Doctorat: Prof. Dr. Ştefan Sorin Aramă. Susţinere publică în 2020.

[7]. Benea EO, Gavriliu LC, Popescu C, Popescu GA. Ghidul Angelescu. Terapia antimicrobiană. Ediţia 2018. Editura Bucureşti, 2018.

Capitolul 10. HEPATITELE ACUTE VIRALE

Traducere, adaptare și completare în limba română realizată de:

Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel, Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă,
Șef Lucrări Dr. Mihaela Cristina Olariu

Traducere în limba română din *„E. Pilly-Maladiess Infectiueses et tropicale"*, 27e Edition, 2020;
„Hepatites virales", pp 432-447; Alinea Plus Ed
Prin amabilitatea și cu acordul *College des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)*
și
al editorului *Alinea Plus.*
Autorii capitolului *„ Hepatites virales"* din *Maladiess Infectiueses et tropicale*, 27e Edition, 2020:
D. Salmon, J. Beytout, K. Lacombe

1. INTRODUCERE

Hepatitele acute virale (HAV) sunt infecții sistemice care afectează în mod primordial ficatul, unde provoacă leziuni inflamatorii și leziuni hepatocitare, care pot evolua în timp către fibroză hepatică și ulterior către ciroză, în cazul virusurilor capabile să producă infecții cronice.
La om, au fost identificate 5 virusuri hepatitice cu hepatotropism primar (Tabelul 1), capabile să producă hepatite acute virale:

- Virusul hepatitei A (VHA) – identificat în 1973
- Virusul hepatitei B (VHB) – identificat în 1967
- Virusul hepatitei C (VHC) – identificat în 1989
- Virusul hepatitei D (VHD) – identificat în 1977
- Virusul hepatitei E (VHE) – identificat în 1983

La aceste 5 virusuri se adaugă și alte virusuri, care sunt în mod facultativ hepatotrope (Tabelul 1):

- Herpesvirusuri:
  - EBV, CMV – care afectează ficatul în timpul primoinfecției
  - HSV, VZV, HHV6 – care afectează ficatul în timpul reactivărilor survenite la imunodeprimați.
- Arbovirusurile
- Virusurile care produc febrele hemoragice virale:
  - Virusul amaril (*Flaviviridae*) – care produce febra galbenă
  - Virusul Ebola (*Filoviridae*)
  - Virusul Marburg (*Filoviridae*)
  - Virusul febrei de Lassa (*Arenaviridae*)
- Adenovirusurile și enterovirusurile afectează mult mai rar ficatul.

Toate aceste virusuri pot produce hepatite acute, uneori grave (hepatite fulminante), care sunt responsabile de 5-10% dintre transplantele hepatice efectuate în urgență (Tabelul 2).
VHB, VHD, VHC și mult mai rar VHE pot determina infecții cronice, care conduc la hepatită cronică și ulterior la ciroză hepatică și/sau carcinom hepatocelular (Tabelul 2). Evaluarea severității afectării hepatice a fost considerabil simplificată prin utilizarea markerilor non-invazivi pentru măsurarea fibrozei: metoda elastografică, fibroscan, scoruri biochimice (*Fibrotest/Fibromax).*
Tratamentul hepatitelor virale a fost revoluționat de apariția antiviralelor cu acțiune directă asupra VHC și a inhibitorilor nucleozidici/nucleotidici pentru VHB. Aceste noi terapii au făcut posibilă vindecarea (răspunsul virusologic susținut) pentru VHC. Pentru VHB obiectivul final al terapiei antivirale trebuie să fie clearance-ul AgHBs.

Tabelul 1. Virusuri responsabile de citoliză hepatică acută sau cronică și principalii markeri virusologici / serologici

Virus	Markeri virusologici / serologici
VHA	IgM anti-VHA – semnifică hepatită acută cu VHA
	ARN VHA în ser, salivă, materii fecale - nu sunt efectuate în mod curent
VHB	Ag HBs
	Anticorpi anti-HBs
	Anticorpi IgM anti-HBc – semnifică hepatită acută cu VHB sau reactivare VHB
	Ag HBe – care lipseşte la mutantele virale pre-C
	Anticorpi anti-HBe
	ADN VHB în ser
	Genotip VHB
VHC	Ac anti-VHC
	ARN VHC în ser
	Genotip VHC
VHD	IgG anti-VHD
	IgM anti-VHD
	ARN VHD în ser
VHE	IgM anti-VHE – semnifică hepatită acută E
	IgG anti-VHE
	ARN VHE în ser
EBV	IgM anti-VCA – semnifică primoinfecţie EBV (mononucleoza infecţioasă)
CMV	IgM anti-CMV – semnifică primoinfecţie CMV
	ADN CMV în ser
HSV 1 / 2	IgM anti-HSV1 / 2 - semnifică primoinfecţie HSV1/2
	IgG anti-HSV1 / 2
	ADN HSV 1/2 în sânge, LCR, secreţii
VZV	IgM anti-VZV – semnifică primoinfecţie VZV (varicelă)
	ADN VZV în sânge, LCR
	Alte virusuri
Arbovirusuri	Diagnostic serologic
	PCR
Febre hemoragice	Diagnostic serologic
	PCR

VHA: virusul hepatitei A; VHB: virusul hepatitei B; VHC: virusul hepatitei C; VHD: virusul hepatitei D; VHE: virusul hepatitei E; EBV: virusul Epstein-Barr; CMV: citomegalovirus; HSV: Herpes simplex virus; VZV: virus varicelo-zosterian.

Tabelul 2. Principalele virusuri hepatotrope: căi de transmitere şi potenţial evolutiv

	Transmitere fecal-orală	Transmitere parenterală	Transmitere sexuală	Transmitere materno-fetală	Incubaţie (zile)	Risc de hepatită fulminantă	Risc de cronicizare
VHA	+++	+	+[1]	0	10-45	< 5 ‰	0
VHB	0	+++	+++	+++	60-150	++ (1%)	+++
VHC	0	+++	+[2]	++[3]	15-90	Excepţional	+++
VHD	0	+++	++	+	30-45	+++ (5%)[4]	++
VHE	+++	+	0	0	10-40	±(< 5 ‰)[5]	±[6]

Legendă:

[1] Prin act sexual oro-anal; [2] Risc crescut dacă există coinfecţie HIV-VHC, IST, raporturi sexuale traumatice; [3] Risc crescut dacă există coinfecţie HIV-VHC; [4] În cazul co-infecţiei VHB+VHD; [5] Risc mai mare în timpul trimestrului III de sarcină (aproximativ 20 %) [6] În caz de imunodepresie

2. HEPATITA VIRALĂ A

2.1. Etiopatogenie

Virusul hepatitei A (VHA) este un virus ARN, fără anvelopă, din familia *Picornaviridae,* genul *Hepatovirus,* VHA fiind singurul reprezentant al acestui gen. Este un virus de dimensiuni mici, care are o structură antigenică mai simplă decât a VHB. După contaminare, viremia VHA se pozitivează cu aproximativ 2 săptămâni înaintea debutului clinic al bolii, dar este de foarte scurtă durată, persistând numai câteva zile după debutul clinic, fapt ce face ca transmiterea parenterală a VHA să fie rareori posibilă. VHA apare în materiile fecale cu câteva zile înaintea debutului clinic al bolii şi continuă să se excrete prin scaun timp de până la 3 luni după debutul icterului. Excreţia virusului prin scaun este intensă, fapt ce explică contagiozitatea ridicată a hepatitei A, mai ales în faza preicterică. VHA este un virus rezistent în mediul exterior, care poate supravieţui în apă, alimente şi pe tegumente. Astfel, VHA rezistă şi îşi păstrează potenţialul infecţios în următoarele condiţii:

- Temperaturi de 60^0C, putând fi distrus numai prin fierbere
- pH acid - motiv pentru care se poate transmite pe cale digestivă, nefiind distrus de aciditatea gastrică
- Concentraţii uzuale de Clor din apa potabilă şi din apa piscinelor
- Agenţi fizici, chimici
- Congelare

VHA pătrunde în organism pe cale digestivă, traversează stomacul şi ajunge în jejun, unde se multiplică intens la nivelul mucoasei şi produce o viremie de scurtă durată (câteva zile) exprimată de obicei prin fenomene generale pseudogripale, în cursul viremiei fiind însămânţat şi ficatul. VHA se va multiplica intens în hepatocite şi va fi eliminat prin bilă în intestin, de unde va fi excretat abundent prin fecale (Fig.1). Se pare că VHA nu ar avea efect citopatic direct asupra hepatocitului, leziunile hepatocitare apărând printr-un mecanism mediat imunologic. Hepatocitele infectate vor exprima la suprafaţa lor antigene virale ale VHA şi vor deveni astfel ţintă pentru răspunsul imun al gazdei. Leziunile hepatocitare din hepatita A au o evoluţie autolimitantă şi nu cronicizează. Anatomopatologic, leziunile hepatice din hepatitele acute virale (HAV) se traduc microscopic prin prezenţa hepatocitelor balonizate şi a unui infiltrat inflamator limfoplasmocitar în spaţiile porte.

Din cauza leziunilor hepatocitare din HAV apare *sindromul de citoliză hepatică*, care constă în eliberarea din hepatocit în ser a unor constituienţi hepatocitari, cu creşterea nivelului seric al acestora (Fig.1):

- Enzime hepatocitare (ALT, AST, LDH - fracţiunile 4-5) - al căror nivel seric creşte într-o hepatită acută de peste 10 ori limita superioară a normalului (LSN).
- Constituienţi hepatocitari (fier, vitamina B12, cupru) - cu creşterea nivelului seric al acestora.

Sindromul de citoliză hepatică se datorează mai puţin unui fenomen de distrucţie hepatocitară şi mai mult unei suferinţe hepatocitare metabolice reversibile, datorate afectării sistemului energetic celular. Astfel are loc o încetinire sau chiar sistarea unor procese metabolice celulare energofage. În acest fel apare un deficit de glicuronoconjugare şi o alterare a permeabilităţii memebranei hepatocitare.

În HAV, pe lângă sindromul de citoliză hepatică apare şi un *sindrom de insuficienţă hepatică sau hepatopriv*, care constă în:

- Alterarea preluării urobilinogenului din sângele portal, cu creşterea concentraţiei urobilinogenului urinar şi colorarea urinii;
- Deficit de conjugare a bilirubinei, cu creşterea bilirubinei indirecte;
- Scăderea sintezei proteice hepatice, prima afectată fiind sinteza de protrombină, cu creşterea timpului Quick (TQ) şi scăderea concentraţiei de protrombină (TQ martor / TQ pacient x 100), fapt care explică riscul hemoragic din formele severe (fulminante) de HAV. Concentraţia de protrombină (CP) este un important factor de gravitate în HAV, deoarece ea scade precoce, cu 48-96 ore înaintea apariţiei semnelor clinice de gravitate. O scădere a CP sub 50% anunţă o formă severă, iar o scădere sub 30% anunţă o formă fulminantă de boală.

Icterul din HAV este un icter mixt, fiind datorat atât creşterii bilirubinei indirecte (prin deficit de conjugare), cât şi creşterii bilirubinei directe (Fig.1). Din cauza alterării permeabilităţii membranei hepatocitare, bilirubina conjugată va fi eliminată din hepatocit în sânge şi ulterior în urină, cu colorarea urinii. Infiltratul inflamator din spaţiile porte şi hepatocitele tumefiate vor determina o compresiune a canaliculelor biliare intrahepatice, care va genera o colestază intrahepatică, cu îngreunarea scurgerii bilirubinei conjugate către intestin, ceea ce va conduce la decolorarea scaunului şi la refluarea bilirubinei conjugate în sânge şi urină, cu colorarea urinii.

2.2. Epidemiologie

- **Prevalența infecției cu VHA**
  La nivel global, hepatita A rămâne cea mai răspândită formă de hepatită acută virală și are o evoluție endemică și/sau epidemică. Omul este singurul rezervor de VHA în natură.
  Pentru populația unei țări, dobândirea imunității naturale împotriva hepatitei A este cu atât mai precoce în timpul vieții cu cât condițiile de igienă sunt mai precare, astfel:
  - În *țările cu nivel redus de dezvoltare* economică *și cu condiții igienico-sanitare precare (Africa, Asia, America de Sud)* marea majoritate a copiilor se infectează înaintea împlinirii vârstei de 10 ani, astfel încât majoritatea populației adulte este imunizată împotriva hepatitei A, având anticorpi IgG anti-VHA prezenți. De aceea, aceste țări sunt considerate țări cu „*endemicitate ridicată*" pentru hepatita cu VHA.
  - În *țările industrializate și cu nivel igienico-sanitar bun (Europa de Vest, SUA, Canada și Australia)* circulația VHA în mediul extern a scăzut foarte mult, astfel încât un procent redus de copii și de adulți au fost expuși și infectați cu VHA, motiv pentru care aceste țări sunt considerate țări cu *"endemicitate redusă"*. Astfel, majoritatea cazurilor de hepatită A raportate în aceste țări sunt cazuri "*de import*" și survin după voiaje în țări cu endemicitate înaltă pentru VHA. Aceste cazuri de import pot declanșa în jurul lor focare familiale sau în colectivități. Se estimează că mai puțin de 20 % din adulții tineri francezi au anticorpi anti-VHA ca urmare a trecerii prin această infecție. În zonele cu endemicitate redusă, hepatita A afectează mai ales adulții și vârstnicii, care dezvoltă de obicei forme clinice simptomatice (icterice), ce pot avea uneori o evoluție prelungită.
  - Țările cu *"endemicitate medie" pentru VHA sunt cele din Europa Centrală și de Est*, în care hepatita A apare mai ales la adolescenți și tineri.

  În țara noastră incidența hepatitei A a scăzut semnificativ în ultimele decenii ca urmare a îmbunătățirii condițiilor igienico-sanitare, astfel încât țara noastră se află actualmente în zona de endemicitate medie pentru hepatita A. Se estimează că un procent mare din populația adultă și vârstnică a țării noastre este imunizată împotriva hepatitei A. Continuă să apară focare epidemice, mai ales în colectivitățile de copii, adolescenți și tineri, fapt ce explică caracterul sezonier (toamna-iarna) al hepatitei A. Această sezonalitate se corelează cu începerea anului școlar / universitar în lunile septembrie-octombrie, când se creează condiții propice pentru transmiterea hepatitei A în cadrul unor aglomerații de copii și tineri, care nu respectă condițiile de igienă.
- **Sursa de infecție** este reprezentată de **bolnavul de hepatita A**, cu formă icterică sau anicetrică de boală, care excretă virus prin materiile fecale. Nu există purtători sănătoși de VHA.
- **Calea de transmitere** este preponderent **digestivă *"fecal-orală"*. Contaminarea** se face de obicei prin contactul direct cu o persoană infectată, fiind favorizată de condițiile de igienă precară ("*boala mâinilor murdare*"). Contaminarea poate surveni însă și ca urmare a consumului de apă contaminată (epidemii hidrice) sau de alimente contaminate cu VHA (ex.fructe de mare). A fost descrisă și transmiterea prin practici sexuale digito-anale sau oro-anale. Rolul lichidelor biologice (sânge, salivă) în trasmiterea VHA este neclar. Riscul de transmitere parenterală a VHA este infim, având în vedere viremia de scurtă durată din hepatita A.
- **Contagiozitatea** bolnavului cu hepatita A începe cu **1 săptămână înaintea debutului clinic** și durează încă **1-2 săptămâni după apariția icterului**. Altfel spus, contagiozitatea începe din ultimele zile ale perioadei de incubație și persistă pe parcursul perioadei preicterice și 7-10 zile din perioada icterică.
- **Receptivitatea** la boală este **generală**, ceea ce înseamnă că orice persoană neimunizată prin boală sau prin vaccinare este receptivă la infecția cu VHA. Copiii și tinerii dezvoltă de obicei forme asimptomatice (anicetrice) sau ușoare de boală, în timp ce adulții și vârstnicii dezvoltă de regulă forme simptomatice (icterice), uneori cu icter prelungit și colestatic.
- **Imunitatea după boală** este solidă și durabilă pentru toată viața. Ea este specifică pentru VHA, fiind asigurată de anticorpii IgG anti-VHA. Nu există imunitate încrucișată cu virusurile hepatitice B,C,D sau E.
- **Imunitatea după vaccinarea anti-VHA** durează minim 10 ani, fiind asigurată de anticorpii IgG anti-VHA. Sunt necesare rapeluri după aproximativ 10 ani pentru cei expuși la infecție VHA.

2.3. Tabloul clinic

Tabloul clinic al hepatitelor acute virale (HAV) este similar, nefiind posibil un diagnostic diferențial clinic între hepatitele acute A, B,C și E. Astfel, tabloul clinic al hepatitelor acute virale va fi descris pe larg la hepatita A, urmând ca la hepatitele acute B,C,D,E să se puncteze numai unele particularități.

Toate HAV (A,B,C,D,E) parcurg următoarele stadii evolutive: perioada de incubație; perioada preicterică sau de invazie, perioada icterică sau de stare și perioada de convalescență (Fig.1). Duratele acestor perioade sunt diferite de la un tip de hepatită acută virală la alta.
Formele asimptomatice sunt mai frecvente la copii, iar formele simptomatice sunt mai frecvente la adulți. Se estimează că:

- La copil: se înregistrează 1 caz de hepatita acută A icterică la 20-30 cazuri anicterice.
- La adulți: se înregistrează 1 caz de hepatita A icterică la10 cazuri anicterice.

Gravitatea formelor clinice crește odată cu vârsta.

2.3.1. Forma clinică icterică

- **Perioada de incubație** este asimptomatică și în hepatita A are o durată medie de **21 zile**, putând varia între **10-45 zile**.
- **Perioada pre-icterică** sau **perioada de invazie** durează în hepatita A între **7-14 zile** (maxim 3 săptămâni). În toate HAV (A,B,C,E) perioada preicterică este polimorfă din punct de vedere clinic, dar se pot contura câteva *sindroame clinice de debut* care apar înaintea icterului:
  - *Sindromul pseudogripal* este mai des întâlnit la debutul hepatitei A, fiind mai rar întâlnit la debutul celorlalte HAV și constă în febră moderată, de scurtă durată, însoțită de cefalee, curbatură, astenie fizică.
  - *Sindromul digestiv sau dispeptic* este prezent în egală măsură la debutul tuturor tipurilor de HAV și constă în: inapetență totală sau selectivă (inclusiv pentru fumat), greață și vărsături postprandiale însoțite de obicei de constipație și nu de diaree, meteorism abdominal postprandial, senzație de "*prea plin*" în etajul abdominal superior, durere intermitentă în epigastru și/sau hipocondrul drept, care este accentuată de ortostatism sau de efortul fizic. Inapetența este unul dintre cele mai constante simptome la debutul unei HAV.
  - *Sindromul neurastenic* este prezent în egală măsură în toate tipurile de HAV și constă în: astenie fizică și psihică importantă, somnolență, uneori inversarea ritmului somn-veghe, anxietate sau depresie. În formele severe de HAV apar tulburări ale stării de conștiență, de la confuzie și obnubilare, până la comă în hepatitele fulminante. Astenia fizică este un simptom constant, prezent la peste 90% din pacienți.
  - *Sindromul pseudoreumatismal* este mai des întâlnit la debutul hepatitei acute B și constă în artralgii sau artrite fixe, simetrice, care afectează mai ales articulațiile mici sau mari ale membrelor, fără a fi însoțite de sindrom inflamator biologic. Manifestările articulare apar prin depunerea de complexe imune antigen-anticorp în sinovială.
  - *Sindromul cutanat sau "urticarian"* este mai des întâlnit la debutul hepatitei acute B și constă în apariția de erupții urticariene la persoane fără teren atopic și mai rar de erupții rujeoliforme, scarlatiniforme sau purpurice. Ele apar prin depunerea de complexe imune antigen-anticorp în pereții vaselor mici din piele. În mod clasic era descris sindromul *Gianotti-Crosti* sau acrodermatita eritemato-papuloasă, localizată de obicei la nivelul membrelor și care este însoțită de adenohepatosplenomegalie și eozinofilie.
  - *Sindromul dureros abdominal (pseudochirurgical)* este mai rar întâlnit la debutul unei hepatite acute, dar atunci când apare poate mima o colică biliară, apendiculară sau renală. Uneori apar confuzii cu apendicita acută și pacienții ajung să fie operați la debutul unei hepatite, ceea ce poate agrava evoluția hepatitei acute. Debutul pseudochirurgical este mai des întâlnit la copii.
  - *Sindromul hemoragipar* constă în epistaxis, gingivoragii, menoragii. Apariția sângerărilor la debutul unei hepatite acute virale constituie un marker precoce de gravitate.
  - *Sindromul diareic* care mimează o toxiinfecție alimentară este mai rar întâlnit la debutul unei hepatite.

  În perioada preicterică, la un pacient pot fi prezente concomitent simptome aparținând mai multor sindroame de debut.
  Încă din perioada preicterică urinile devin hipercrome (cu 3-7 zile înainte de apariția icterului), scaunele se decolorează, apare hepatomegalia și citoliza hepatică. Este important să ridicăm suspiciunea de hepatită acută înainte de apariția icterului, fiindcă un diagnostic cât mai precoce va permite izolarea pacientului sursă și evitarea apariției unui focar epidemic în jurul acestuia.
- **Perioada icterică** sau **perioada de stare** durează în hepatita A **între 14-21 zile**
  Această perioadă este marcată de instalarea icterului sclerotegumentar, care este însoțit de urini hipercrome, de scaune decolorate (acolice) și inconstant de prurit.
  Icterul are intensitate variabilă, fiind absent sau discret la copii și tineri și intens la adulți și vârstnici. Durata medie a icterului este cuprinsă între 7-10 zile, dar există forme clinice colestatice, cu icter intens (verdinic), persistent (peste 30 de zile) și pruriginos.
  Odată cu apariția icterului, febra și simptomatologia pre-icterică se atenuează ("*viraj clinic*"), după care dispar în câteva zile.

Persistența sau accentuarea simptomelor preicterice (greață, vărsături, inapetență) după apariția icterului poate fi un marker de gravitate. Uneori, astenia și anorexia pot persista mai multe săptămâni.

Examenul clinic este normal, cu excepția *hepatomegaliei*, care are următoarele caracteristici: este moderată (2-3 cm sub rebordul costal), este mai afectat lobul stâng decât lobul drept, consistență moale, margine inferioară rotunjită, sensibilă la palpare și în ortostatism, scade lent în dimensiuni. O scădere rapidă în dimensiuni a ficatului, obiectivată prin scăderea diametrului prehepatic de la o zi la alta, reprezintă un marker de gravitate și anunță o posibilă evoluție către o formă fulminantă de hepatită. *Splenomegalia* moale și sensibilă la palpare este prezentă într-o treime din cazuri, fiind întâlnită mai ales la copii, la care se însoțește de *poliadenopatii.*

În mod obișnuit, urina devine treptat normocromă, scaunele se recolorează, iar icterul regresează într-un interval de 10 – 15 zile. Apetitul revine, dar astenia poate să persiste mai multe săptămâni. În paralel, are loc o normalizare rapidă a modificărilor biologice.

- **Perioada de convalescență** durează în hepatita A între **1-3 luni.**
  Este perioada în care pacientul deși este asimptomatic mai are încă leziuni microscopice hepatice, care se șterg după 1-3 luni. În acest interval pacientul va trebui să evite efortul fizic, stresul psihic, intervențiile chirurgicale, aceștia putând fi factori declanșatori pentru recăderi.

2.3.2. Forme anicterice

Formele asimptomatice și formele anicterice (în care sunt prezente numai manifestările preicterice, extrahepatice) sunt frecvente și predomină net la copii. Creșterea transaminazelor este constantă în hepatita acută și orientează de obicei diagnosticul. De aceea, la cea mai mică suspiciune clinică de hepatită acută se recomandă efectuarea ALT și AST, care pot stabili diagnosticul de hepatită acută, fapt care va conduce la izolarea pacientului și la scăderea riscului apariției unui focar de cazuri secundare. Deseori, formele anicterice de hepatită A rămân nediagnosticate și reprezintă surse importante de infecție.

2.3.3. Alte forme clinice

Formele prelungite

Formele prelungite se caracterizează prin persistența semnelor clinice (astenia fizică) și/sau biologice (citoliza hepatică) timp de mai multe săptămâni sau luni, fără a exista însă niciun risc de cronicizare. Factorii favorizanți pentru formele prelungite ar putea fi existența unei suferințe biliare anterioare sau a unui sindrom de colestază anterior.

Formele colestatice

Formele colestatice apar în 4-10% din cazurile de hepatită acută A la adult și se caracterizează printr-un icter intens, cu tentă verdinică, pruriginos, persistent, care se însoțește de teste de colestază intens pozitive. Ele apar ca urmare a unei colestaze intrahepatice importante.

Recăderile

Recăderile apar rar, în 1-2 % din cazuri și survin fie după o vindecare aparent completă, fie după o remisiune parțială. Ele pot fi unice sau multiple și apar la mai puțin de 1 lună după vindecarea aparentă. În hepatita A, prognosticul recăderilor este foarte bun.

Formele fulminante

Formele fulminante sunt extem de rare în hepatita A (5/1000 cazuri), fiind mai frecvente la adulți.

Hepatita acută A la copil

La copil predomină net formele anicterice și formele clinice ușoare, cu excepția sugarului, care poate dezvolta forme mai severe. La copii hepatomegalia este importantă și este însoțită deseori de splenomegalie și poliadenopatie. Copiii au un facies caracteristic, cu obraji hiperemici și paloare circumoronazală.

Hepatita acută A la gravide

Infecția cu VHA nu are risc teratogen asupra fătului. Infectarea perinatală a copilului este rară deoarece viremia maternă cu VHA este de scurtă durată. Diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu icterul colestatic de sarcină.

Hepatita acută A la pacienți cu hepatopatii cronice

Hepatita acută A la pacienți cu hepatopatii cronice de diverse etiologii poate avea o evoluție mai severă decât la indivizii fără patologie hepatică subiacentă, existând riscul unei afectări hepatice severe, cu potențial letal. De aceea pacienții cu hepatopatii cronice ar trebui vaccinați împotriva hepatitei A și a hepatitei B.

2.4. Diagnosticul de laborator

2.4.1. Diagnosticul de laborator nespecific

Modifcările nespecifice de laborator din hepatitele acute virale sunt similare între diferitele tipuri de hepatite acute (A,B,C,D,E), ele neputând fi diferențiate pe baza rezultatelor testelor nespecifice de laborator. Aceste

modificări nespecifice de laborator vor fi prezentate pe larg la hepatita A, urmând ca la hepatitele acute B,C,D,E să fie punctate numai unele particularități.
Modificările nespecifice de laborator sunt împărțite didactic în mai multe sindroame:

- **Sindromul de citoliză hepatică:**
  - Este întotdeuna prezent într-o **hepatită acută** - care se definește printr-o creștere a valorilor ALT de peste 10 ori limita superioară a normalului (LSN).
  - În hepatita acută A:
    - Valorile ALT cresc devreme, încă din perioada preicterică (Fig.1)
    - Nivelul ALT atinge valori foarte mari, de 20-100 ori mai mari decât LSN, în hepatita acută A, valorile fiind semnificativ mai mari decât cele din hepatita acută B, C sau E. Valorile AST cresc la valori mai mici decât cele ale ALT.
    - După ce au atins nivelul maxim, valorile ALT scad rapid și liniar, fără a avea o evoluție ondulantă.
- **Sindromul icteric** este obiectivat prin creșterea în proporții aproximativ egale a ambelor fracțiuni ale bilirubinei, uneori cu preponderența bilirubinei directe (conjugate). Icterul devine clinic vizibil atunci când bilirubina serică este peste 2,5 mg/dl. În hepatita acută A, valorile bilirubinei sunt discret sau moderat crescute, iar după ce a atins valoarea maximă, valorea bilirubinei scade în mod constant și linear, fără a avea ondulații. De obicei, în hepatita acută A, valorile medii ale bilirubinei sunt mai mici decât în hepatita acută B.
- **Sindromul de colestază:**
  - Testele de laborator care alcătuiesc sindromul de colestază sunt: fosfataza alcalină, gama-glutamil-transpeptidaza (GGT), 5-nucleotidaza, leucinaminopeptidaza, colesterolul și bilirubina directă.
  - Valorile testelor de colestază cresc discret sau moderat în toate tipurile de hepatită acută virală, dar nivelul de creștere al citolizei hepatice este de regulă semnificativ mai mare față de nivelul de creștere al testelor de colestază. De obicei, în hepatita acută A, valorile medii ale testelor de colestază sunt mai mici decât în hepatita acută B.
  - În formele colestatice de hepatite acute virale, valorile testelor de colestază cresc semnificativ. În hepatita acută A, formele colestatice de boală sunt mai rar întâlnite decât în hepatita acută B.
  - Atunci când pacientul prezintă un sindrom de colestază importantă și un sindrom de citoliză hepatică discretă, foarte probabil nu este vorba despre o hepatită acută virală. Trebuie efectuată o ecografie abdominală pentru decelarea unei eventuale obstrucții biliare.
- **Teste funcționale hepatice sau sindromul de insuficiență hepatică**:
  - *Concentrația de protrombină (CP)* este cel mai fidel marker de gravitate în hepatitele acute virale, motiv pentru care ea este atent monitorizată. O valoare a CP < 50% sugerează evoluția către o posibilă formă fulminantă, care poate necesita transplant hepatic. În hepatita acută A, scăderea CP este discretă sau moderată, în timp ce în hepatita acută B scăderea CP este de obicei mai accentuată. Clasificarea formelor clinice de hepatită acută A din punct de vedere al gravității se face în funcție de valorile CP în: forme clinice ușoare (CP= 70-90%); forme clinice medii (CP = 50-70%); forme severe (CP < 50%); forme fulminante (CP < 30%).
  - *Amoniemia* este de obicei normală. Ea poate crește în formele severe și fulminante de hepatită acută.
- **Alte modificări de laborator:**
  - Hemograma arată un număr normal de leucocite, uneori cu limfocitoză. Rareori, pe frotiul de sânge periferic sunt decelate "limfocite atipice", cu aspect limfoblastoid
  - Absența sindromului inflamator biologic
  - Hipoglicemia poate fi marker de gravitate atunci când sunt prezenți concomitent și alți markeri de gravitate
  - În urina hipercromă se decelează atât o creștere a urobilinogenului, cât și a bilirubinei conjugate

2.4.2. Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic în hepatita acută A se bazează în principal pe diagnosticul serologic și mai puțin pe diagnosticul virusologic.

- **Diagnosticul serologic** (Fig.1):
  - *Prezența anticorpilor IgM anti-VHA* asigură diagnosticul de certitudine în hepatita acută A. Ei apar precoce, odată cu primele semne clinice, ating un titru maxim între zilele 30-60 după contaminare, după care scad treptat și dispar după 3 luni.

- *Anticorpii anti-VHA de tip IgG* apar cronologic după cei de tip IgM şi persistă toată viaţa, fiind anticorpii protectori care asigură o imunitate solidă şi durabilă pentru toată viaţa, specifică anti-VHA. Cercetarea anticorpilor IgG anti-VHA este utilă:
  - În scop epidemiologic – pentru a vedea dacă o persoană este receptivă sau nu la infecţia cu VHA sau pentru efectuarea unor studii de seroprevalenţă a infecţiei cu VHA într-o populaţie.
  - Înainte de vaccinarea anti-VHA pentru a nu vaccina inutil un subiect deja imunizat natural împotriva VHA.
- Titrul anticorpilor totali (IgM + IgG) creşte rapid şi atinge titrul maxim după 60-90 de zile de la infectare.
- Pentru detecţia anticorpilor IgM şi IgG anti-VHA se utilizează teste serologice radioimunologice (RIA) sau imunoenzimatice (ELISA).
- Cercetarea IgM sau IgG anti-VHA poate fi realizată şi în salivă, aceasta fiind utilă mai ales în anchetele epidemiologice la copii mici din colectivităţi.

- **Diagnosticul virusologic** (Fig.1):
  - Depistarea prin PCR a VHA în materiile fecale, ser sau salivă nu este utilizată în mod curent în diagnosticul hepatitei acute A, dar poate fi utilă în ancheta epidemiologică.

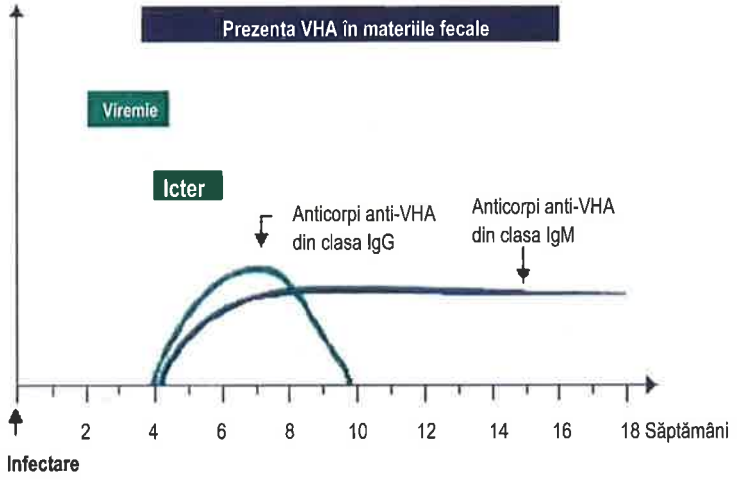


Figura 1. Evoluţia hepatitei virale A

2.5. Diagnosticul pozitiv

În practica clinică, diagnosticul pozitiv de hepatită acută A se bazează pe:

- **Criterii epidemiologice**:
  Este de obicei vorba despre o persoană nevaccinată împotriva hepatitei A şi fără antecedente de hepatită A care:
  - A voiajat într-o zonă cu endemicitate înaltă (Asia, Africa, America de Sud)
  - A venit în contact cu un caz confirmat cu hepatită A
  - Face parte dintr-un focar de hepatită A
  - Are în familie unul sau mai mulţi membri originari din zone endemice
- **Criterii clinice:**
  Elementele clinice care pot sugera o hepatită A sunt:
  - Incubaţie cuprinsă între 15-45 zile
  - Perioadă preicterică scurtă: în medie de 1 săptămână
  - Debut deseori pseudogripal
  - Prezenţa virajului clinic: dispariţia simptomelor preicterice odată cu apariţia icterului
  - Icter discret sau moderat, rapid regresiv
  - Evoluţia clinică autolimitantă, rapid favorabilă
  - Absenţa semnelor de gravitate clinică
- **Criterii de laborator nespecifice:**
  - Citoliză hepatică importantă cu valori ale ALT de 20-100 de ori mai mari decât LSN, astfel încât ALT atinge valori de ordinul *"miilor"* de UI/ml
  - Sindrom de colestază

- Bilirubină totală moderat crescută, cu creșterea ambelor fracțiuni ale bilirubinei
- Concentrație de protrombină ușor scăzută

• **Diagnosticul etiologic** este serologic și se bazează pe **identificarea IgM anti-VHA**.

2.6. Diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial în hepatita acută A trebuie efectuat cu:

• **Hepatite acute de alte etiologii:**
- Alte hepatite acute virale (VHB, VHE, VHC, CMV, EBV) - în care pentru diagnostic sunt necesari markerii serologici specifici (Tabelul1).
- Hepatita acută etanolică - în care pacientul recunoaște consumul de alcool și prezintă febră, macrocitoză și steatoză hepatică. Valorile AST sunt de obicei mai mari decât valorile ALT, valorile GGT sunt mult crescute.
- Hepatita acută post-medicamentoasă – în care pacientul are un teren atopic cunoscut, are eozinofilie și rash:
  - Hepatitele citolitice pot apărea după: hidrazidă, rifampicină, AINS, paracetamol, anestezice generale
  - Hepatite colestatice pot apărea după: macrolide, anticoncepționale orale, fenotiazine
  - Hepatite toxice prin mecanism mixt (citolitic și colestatic)
- Hepatite toxice:
  - După tetraclorură de carbon – care poate produce insuficiență renală și hepatică severe
  - După ingestia de ciuperci: care poate produce insuficiență renală și hepatică severe

• **Hepatite cronice acutizate** – în care pacientul prezintă:
- Citoliză hepatică discretă, având valori situate sub 10 x LSN
- Hepatomegalie de consistență dură, cu marginea inferioară tranșantă
- Hipergamaglobulinemie
- Fibroză hepatică la testele non-invazive

• **Icterele obstructive** – în care pacientul prezintă:
- Icter intens, verdinic, pruriginos, care a apărut într-un context clinic sugestiv, de obicei după o colică biliară
- Icterul se însoțește de:
  - Urini hipercrome – prin prezența bilirubinei conjugate în urină, în absența urobilinogenului
  - Scaune decolorate
  - Sindrom de colestază importantă
  - Sindrom de citoliză hepatică discretă
- Diagnosticul este tranșat de obicei de ecografia sau tomografia abdominală care va evidenția obstrucția biliară

• **Icterele hemolitice** – în care pacientul prezintă icter însoțit de:
- Urini hipercrome, prin prezența urobilinogenului în urină, în absența bilirubinei conjugate
- Scaune colorate
- Anemie cu reticulocitoză

2.7. Evoluție clinică

Hepatita acută A are o evoluție autolimitantă, se vindecă spontan fără sechele și nu cronicizează, dar sunt posibile recăderi. Riscul de evoluție către forme fulminante este 0,1-0,5%. Nu rămân purtători cronici sănătoși.

2.8. Tratament

Tratamentul hepatitei acute A este similar cu cel al hepatitelor acute B, C și E (a se vedea subcapitolul *Tratament* de la hepatita acută B).

2.9. Profilaxie

2.9.1. Profilaxia nespecifică

Progresele igienico-sanitare înregistrate în secolul XX în țările cu nivel înalt de dezvoltare economică au condus la scăderea progresivă a circulației VHA în natură, fapt ce a antrenat o scădere a procentului populației imunizate natural împotriva hepatitei A.

Prevenţia hepatitei A se bazează pe:

- Îmbunătăţirea condiţiilor sanitare: accesul la apă potabilă şi canalizare, epurarea apei.
- Educaţia sanitară în vederea îmbunătăţirii igienei personale şi alimentare: spălatul mâinilor, respectarea regulilor de igienă în pregătirea şi păstrarea alimentelor.
- O persoană care doreşte să călătorească într-o ţară cu nivel economic şi igienico-sanitar redus este expusă riscului de a contacta hepatita A. Subiecţii a căror familie este originară din aceste ţări şi care trăiesc într-o ţară dezvoltată sunt expuşi la infecţie în timpul vizitelor efectuate în ţara de origine.

În cazul apariţiei unui caz de hepatită A se impun următoarele măsuri:

- *Măsuri adresate sursei de infecţie şi căii de transmitere:*
    - Izolarea pacientului sursă timp de 2 săptămâni. În ţara noastră este obligatorie izolarea prin internarea pacientului într-un spital de boli infecţioase şi declararea nominală a cazului.
    - În spitalele în care sunt îngrijiţi pacienţi cu hepatita A şi în colectivităţile din jurul unui caz trebuie respectate măsurile obişnuite de igienă recomandate pentru infecţiile cu transmitere fecal-orală, mai ales cele de prevenire a transmiterii prin intermediul mâinilor:
        - Pacientul trebuie să stea singur în cameră,
        - Pacientul şi persoanele care il îngrijesc trebuie să poarte mănuşi şi halat de protecţie de unică folosinţă,
        - Trebuie aplicate cu strictețe protocoalele de dezinfecţie continuă şi terminală în spital şi/sau la domiciliu.
    - După externare şi revenirea la domiciliu, pacientul trebuie să respecte regulile de igienă a mâinilor, mai ales după folosirea toaletei şi în timpul preparării alimentelor şi trebuie insistat asupra necesităţii dezinfectării toaletelor cu soluţie de hipoclorit de sodiu şi asupra faptului că pacientul va trebui să nu folosească prosoape în comun cu alte persoane timp de trei luni după vindecarea clinică.
- *Măsuri adresate contacţilor:*
    - Trebuie efectuată o anamneză amănunţită a pacientului şi a anturajului acestuia pentru identificarea, izolarea şi monitorizarea clinică şi biologică a contacţilor.
    - Contacţii vor fi spitalizaţi în cazul în care apar simptome clinice sugestive pentru hepatită A.
    - Vaccinarea contacţilor neimunizaţi.
    - În trecut se utiliza profilaxia pasivă cu gamaglobuline polivalente la contacţi, dar actualmente această metodă este foarte rar utilizată (ex. contacţii imunodeprimaţi care ar putea dezvolta forme severe de hepatită A). Pentru a avea efect protector, imunoglobulinele polivalente ar trebui administrate în primele 3 zile după contactul infectant, iar protecţia conferită este limitată în timp (30 zile), după care persoana redevine receptivă la boală.

2.9.2. Profilaxia specifică – vaccinarea anti-hepatita A

Vaccinurile anti-hepatită A existente conţin **virus inactivat** şi se administrează injectabil, **intramuscular** (în deltoid).

Sunt disponibile actualmente următoarele vaccinuri:

- Vaccinuri monovalente: *Avaxim*®, *Havrix*®, *Vaqta* 50®
- Vaccinuri bivalente:
    - Vaccin împotriva hepatitei A şi a hepatitei B: *Twinrix*®
    - Vaccin împotriva hepatitei A şi a febrei tifoide: *Tyavax*®

Schema de vaccinare recomandată pentru vaccinarea anti-hepatită A include **două doze**, la un interval cuprins între **6-12 luni**. A doua doză poate fi efectuată şi într-un interval cuprins între 3-5 ani de la prima injecţie, în funcţie de recomandările din RCP-ul vaccinului respectiv.

Havrix® are o formă de prezentare pentru adolescenţi şi adulţi (*Havrix1440*® µg) şi o formă de prezentare pentru copii (*Havrix720* µg)®

Vaccinul asigură o protecţie pentru **cel puţin 10 ani** în 95 % din cazuri. Este posibil ca durata protecţiei să fie mai lungă, anticorpii protectori postvaccinali fiind detectaţi şi după 20 de ani de la cea de-a 2-a doză.

Persoanelor expuse continuu riscului de infecţie cu VHA li se recomandă rapeluri vaccinale după 10 ani, cu sau fără dozarea prealabilă a titrului de anticorpi postvaccinali.

Copii în vârstă de peste 1 an pot fi vaccinaţi cu vaccin pentru copii mici şi sugari (*Havrix* 720® µg).

Vaccinul bivalent împotriva VHA + VBH (Twinrix®) are o schemă de vaccinare cu 3 doze: 0, 1 şi 6 luni.

Indicaţiile vaccinării anti-VHA

Vaccinarea anti-hepatită A nu se face sistematic întregii populaţii, ea fiind recomandată grupelor populaţionale care au risc crescut de expunere la infecţia cu VHA sau grupelor populaţionale care prin profesia lor au risc crescut de a transmite infecţia:

- Persoanele care vor călători în țări cu endemicitate înaltă (Africa, Asia, America de Sud).
- Vaccinarea de la vârsta de un an a copiilor născuți în familii în care cel puțin un membru al familiei este originar dintr-o țară cu endemicitate înaltă și/sau care ar putea călători în această țară, pentru a evita apariția cazurilor de import.
- Persoanele expuse riscului de contaminare:
    - Persoanele care îngrijesc copii mici în cadrul colectivităților de copii, deoarece copiii mici sunt incapabili să respecte regulile de igienă personală.
    - Persoanele care lucrează în structuri de îngrijire pentru persoanele cu nevoi speciale (bâtrâni, copii, boli psihice, handicapați), care sunt incapabile să respecte regulile de igienă personală. Vor trebui vaccinate și toate persoanele asistate în aceste centre.
    - Persoanele care lucrează în serviciile de canalizare, salubrizare, tratarea apelor reziduale.
    - Persoanele care lucrează în sectorul alimentar, restaurante, catering.
    - Persoanele care lucrează în sectorul de apă potabilă.
- Pacienții cu boli hepatice cronice (hepatita cronică B, C, hepatită cronică etanolică, mucoviscidoză) la care o hepatită A ar putea să aibă o evoluție mai severă.
- Homosexuali.
- Persoanele cu infecție HIV.

Vaccinarea anti-hepatită A la contacții unui caz de hepatită A

Vaccinarea este recomandată persoanelor din anturajul apropiat (familie, prieteni) al pacientului cu hepatita A.

Vaccinarea contacților trebuie efectuată într-un interval de maximum 14 zile de la apariția semnelor clinice la cazul index.

Vaccinarea unui subiect-contact se efectuează fără examen serologic prealabil în cazul în care sunt îndeplinite toate condițiile de mai jos:

- Persoană născută înainte de 1945;
- Persoană fără antecedente cunoscute de icter;
- Persoană care nu a călătorit de peste un an într-o țară cu endemicitate înaltă pentru hepatita A.

Atunci când una dintre condițiile de mai sus nu este îndeplinită, se va efectua cât mai repede un test serologic pentru a depista anticorpii totali anti-VHA. Prezența acestor anticorpi arată existența unei imunizări anterioare anti-VHA, situație în care vaccinarea nu mai este necesară.

Vaccinarea este recomandată și în afara anturajului familial, atunci când cazul provine dintr-o comunitate care trăiește în condiții precare de igienă. Populația expusă va fi vaccinată imediat ce va fi posibil, dar într-un interval de maximum 14 zile de la apariția semnelor clinice ale cazului index, pentru a evita extinderea epidemică a infecției în cadrul comunității și răspândirea ei în afara comunității.

3. HEPATITA VIRALĂ B

3.1. Etiologie

Virusul hepatitei B (VHB) este singurul virus ADN dintre cele 5 virusuri hepatitice și aparține familiei *Hepadnaviridae*. Virionul complet (particula *Dane*) are dimensiuni mici (42 nm) și este format dintr-o anvelopă care îmbracă capsida virală, în interiorul căreia se află ADN-ul viral și două enzime (ADN polimerază și o protein kinază). Particula Dane este infecțioasă.

Anvelopa lipoproteică a VHB conține 3 proteine antigenice de suprafață, care corespund AgHBs:

- *Proteina mică "S"* – care corespunde AgHBs (S-AgHBs)
- *Proteina mijlocie "M"* – care corespunde domeniului S și pre-S2 (M-AgHBs)
- *Proteina mare "L"* – care corespunde domeniului S, pre-S1 și pre-S2 (L-AgHBs).

AgHBs secretat în exces este eliberat din hepatocitul infectat în ser, astfel încât AgHBs poate fi identificat atât în ser, cât și în citoplasma hepatocitelor infectate.

Capsida virală conține:

- *Proteina core (AgHBc)* – este o proteină structurală, care nu este eliberată din hepatocitul infectat în ser, astfel încât ea poate fi detectată numai în citoplasma hepatocitelor infectate. Prin urmare, AgHBc nu poate fi detectat în ser.
- *Proteina solubilă pre-core (AgHBe)* – este o proteină non-structurală, care apare prin clivarea enzimatică intracelulară a AgHBc și care este eliberată din hepatocitul infectat în ser. Prin urmare, AgHBe poate fi

detectat atât în citoplasma hepatocitelor infectate cât și în ser, concentrația serică a AgHBe fiind proporțională cu nivelul replicării virale al VHB și cu gradul de contagiozitate al pacientului.

Genomul VHB are dimensiuni mici și o structură compactă, fiind considerat genomul viral cu dimensiunile cele mai mici dintre virusurile ADN. El se prezintă sub forma unei molecule de ADN circulare, deschise, parțial dublu catenare, cu patru cadre de citire, denumite P, S, C și X. Fiecare dintre cele 4 gene codifică unele proteine necesare replicării virale:

- *Gena P* codifică ADN polimeraza virală
- *Gena S* codifică proteinele M, L și S (AgHBs) ale anvelopei virale
- *Gena C* codifică proteina de capsidă (AgHBc) și proteina solubilă pre-core (Ag HBe).
- *Gena X* codifică niște factori transcripționali (AgHBx), care au rol în activarea transcrierii genelor virale și genelor celulare. AgHBx ar putea avea un rol în geneza hepatocarcinomului asociat infecției VHB.

În ser, pe lângă particulele virale complete Dane se mai găsesc și niște **particule virale incomplete** caracterizate prin:

- Dimensiuni mici (22 nm)
- Formă sferică sau tubulară
- Sunt niște anvelope goale, secretate în exces de către hepatocitele infectate
- Conțin numai AgHBs, acesta fiind cel mai important marker serologic al VHB
- Nu sunt infecțioase
- Au o concentrație serică de 1000-1.000.000 de ori mai mare decât a virionului întreg

Diversitatea genetică a VHB se exprimă prin multitudinea genotipurilor și subtipurilor care au apărut ca urmare a evoluției în timp a VHB. Sunt descrise actualmente 8 genotipuri de VHB (de la A la H), care diferă între ele din punct de vedere al secvențelor nucleotidice cu cel puțin 8 %. Genotipurile VHB se deosebesc între ele prin distribuția geografică, prin evoluția clinică și prin răspunsul la terapia antivirală.

Astfel, genotipurile A,G și D sunt predominante în țările occidentale, genotipurile B și C predomină în Asia, iar genotipurile F și H predomină în America de Sud. În țara noastră predomină genotipul D.

VHB este un virus foarte rezistent în mediul extern. El poate supraviețui și își poate păstra potențialului infecțios până la 7 zile pe suprafețe anorganice chiar și în absența unor urme vizibile de sânge. VHB este rezistent la diferiți agenți fizicochimici, precum și la unele dezinfectante uzuale (ex. alcool sanitar). El este distrus prin fierbere la 100^0C timp de 30 de minute și prin autoclavare.

3.2. Epidemiologie

VHB este un virus ubicuitar, dar prevalența hepatitei B variază mult de la o zonă geografică la alta.

3.2.1. Prevalența infecției cu VHB la nivel mondial

La nivel mondial, în funcție de prevalența portajului cronic de AgHBs se disting trei zone distincte: zone cu endemicitate redusă, zone cu endemicitate medie și zone cu endemicitate înaltă.

- **Zone cu endemicitate scăzută pentru infecția VHB**
  - Prevalența portajului cronic de AgHBs în populația generală este sub 2% (0,1-2%).
  - Prezența anticorpilor anti-HBs (AcHBs) în populația generală este estimată la sub 20%, acești anticorpi fiind mărturia unei infecții anterioare cu VHB.
  - În această categorie sunt incluse țările Europei de Vest și Europei de Nord, America de Nord și Australia.
  - Transmiterea are loc preponderent la vârsta adultă, pe cale sexuală sau sanguină (în special toxicomanie iv).
  - La copii - infecția este foarte rară.
- **Zone cu endemicitate medie pentru infecția VHB**
  - Prevalența portajului cronic de AgHBs în populația generală este cuprinsă între 2-8%.
  - Prezența AcHBs în populația generală este estimată între 20-55%.
  - În această categorie sunt incluse țări din bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, America de Sud, Europa de Est (inclusiv România) și țările fostei URSS.
  - Principalele căi de contaminare sunt: calea sexuală, calea parenterală, toxicomania iv, dar și intrafamilial în perioada preșcolară.
- **Zone cu endemicitate înaltă pentru infecția VHB**
  - Prevalența portajului cronic de AgHBs în populația generală este peste 8 %.
  - Prezența AcHBs în populația generală este estimată între 70-95 %..
  - În această categorie sunt incluse țări din Asia Centrală și de Sud-Est, China și Africa subsahariană.

- Principalele căi de transmitere sunt calea verticală (materno-fetală) și transmiterea între copii în perioada preșcolară.
- Infecția predomină la copii.

Se estimează că la la nivel mondial există:

- 2 miliarde de persoane infectate cu VHB la un moment dat în cursul vieții
- 400 de milioane persoane cu infecție cronică VHB (5% din polulația mondială)
- 900 000 decese / an din cauza complicațiilor infecției VHB (ciroză, carcinom hepatocelular)

Se apreciază că infecția VHB:

- Crește de 100 de ori riscul de cancer hepatic
- Este a 2-a cauză de mortalitate prin cancer (după tutun)
- Este responsabilă de 5-10% din transplantele hepatice

3.2.2. Prevalența infecției VHB în țara noastră

Țara noastră este una din țările UE cu prevalență înaltă a portajului de AgHBs comparativ cu restul țărilor UE. Se estimează pentru țara noastră un portaj al AgHBs cuprins între 4-6%, cu diferențe semnificative între județele țării. Se apreciază că în țara noastră sunt peste 1.300.000 de persoane infectate cu VHB.
În România predomină genotipul D de VHB, față de restul Europei unde predomină genotipul A. Genotipul D este asociat cu un risc mai mare de cronicizare, cu un risc mai mare de evoluție către carcinom hepatocelular (CHC) și cu un răspuns terapeutic nesatisfăcător la terapia antivirală cu PegInterferon alfa.
În țara noastră, hepatita acută B apare în orice sezon al anului și poate surveni la orice vârstă, afectând însă predominent adulții și vârstnicii. După introducerea în 1995 a vaccinării sistematice anti-VHB a nou-născuților, incidența hepatitei acute B a scăzut semnificativ în țara noastră, de la 43 cazuri /100.00 locuitori în 1989, la 0,61 cazuri /100.000 locuitori în 2018.
În ceea ce privește calea de transmitere a infecției cu VHB, în țara noastră transmiterea pe cale parenterală iatrogenă a scăzut semnificativ, crescând însă transmiterea pe cale sexuală și prin txicomanie iv.

3.2.3. Sursa de infecție

Sursa de infecție pentru VHB este reprezentată de:

- **Omul bolnav** cu:
  - Hepatită acută B: formă icterică sau anicterică
  - Hepatită cronică cu VHB
  - Ciroză hepatică sau CHC cu VHB
- **Purtătorul cronic de AgHBs**

Sursa de infecție este cu atât mai contagioasă, cu cât viremia VHB este mai înaltă. Nivelul viremiei VHB condiționează și prezența / concentrația VHB în alte fluide biologice ale persoanei infectate. Pacienții cu AgHBe pozitiv au un potențial mai mare de contagiozitate decât cei cu AgHBe negativ.

Produsele patologice cu potențial infecțios pentru VHB sunt:

- ***Sângele*** provenit de la o persoană infectată are potențial mare de infecțiozitate, deoarece concentrația VHB în sânge este de obicei foarte înaltă (10^8 particule infecțioase/ml), motiv pentru care VHB se transmite predominent pe cale parenterală.
- ***Derivatele de sânge (masă trombocitară, masă eritrocitară)*** provin de la mai mulți donatori, ceea ce ar putea crește riscul lor infecțios. Gamaglobulinele umane și albumina umană nu au risc de trasmitere pentru VHB.
- În ***spermă*** concentrațiile de particule virale infecțioase sunt de 100-1000 de ori mai mici decât în sânge.
- ***Secrețiile vaginale*** au risc de contagiozitate mai mic decât sperma. Prezența sângelui în secrții va crește însă riscul de transmitere.
- ***Saliva*** poate avea concentrații reduse de virus, dar prezența sângelui în salivă poate crește riscul de trasmitere.
- ***Laptele matern*** poate avea concentrații reduse de virus, iar prezența sângelui în lapte ar putea crește riscul de transmitere.
- În lacrimi, urină, sudoare, LCR, lichid sinovial, ascită sau bilă virusul a fost detectat în concentrații foarte mici, potențialul infecțios fiind minim.
- În urină, materii fecale, vărsătură, spută sau secrții nazofaringiene concentrația VHB este prea mică pentru a putea avea potențial infecțios, cu excepția situațiilor în care aceste fluide biologice conțin sânge.

Durata contagiozității

Într-o hepatită acută B, pacientul începe să devină contagios cu 4-8 săptămâni înaintea debutului clinic și rămâne contagios pe toată perioada cât AgHBs rămâne pozitiv.

3.2.4. Căi de transmitere

3.2.4.1. Transmitere parenterală

Viremia importantă (10^8 particule infecţioase/ml) şi îndelungată din infecţia cu VHB explică contagiozitatea ridicată şi modul de transmitere preponderent parenteral al acestui virus.

Transmiterea parenterală poate fi:

- ***Iatrogenă***:
  - Transfuzie de sânge sau derivate de sânge
  - Orice procedură medicală invazivă efectuată cu instrumente contaminate cu sânge infectat şi incorect / insuficient sterilizate:
    - Orice tip de injecţii
    - Orice tip de intervenţii chirurgicale, inclusiv naşteri şi avorturi
    - Tratamente stomatologice
    - Hemodializă
    - Endoscopie, cateterisme
    - Acupunctură
- ***Non-iatrogenă***:
  - Orice procedură non-medicală invazivă efectuată cu instrumente contaminate cu sânge infectat şi incorect / insuficient sterilizate:
    - Consumul de droguri iv
    - Tatuaje, piercing
    - Bărbierit, manichiură, pedichiură
    - Intrafamilial:
      - Utilizarea în comun de forfecuţe de unghii / lame de ras /periuţe de dinţi.
      - Contact cu sânge contaminat

În ţările dezvoltate şi în ţările în curs de dezvoltare (inclusiv în ţara noastră), în ultimele decenii a scăzut mult transmiterea parenterală iatrogenă şi a crescut în schimb transmiterea parenterală non-iatrogenă (droguri IV) şi transmiterea sexuală.

Grupele populaţionale aflate la risc de contaminare cu VHB sunt:

- Pacienţii politransfuzaţi
- Pacienţii hemodializaţi
- Consumatorii de droguri iv
- Personalul medical şi paramedicii, mai ales cei care lucrează în:
  - Unităţile de hemodializă
  - Centrele de transfuzii
  - Laboratoarele de analize medicale
  - Chirurgie, ginecologie, stomatologie
- Persoanele cu parteneri sexuali multipli, bărbaţii care fac sex cu bărbaţi (MSM), persoanele cu antecedente de boli transmise sexual (BTS)
- Membrii familiilor pacienţilor cu infecţie cronică VHB
- Persoanele instituţionalizate pe termen lung: centre medicale de îngrijire a perosanelor cu handicap, centre sociale, penitenciare etc.
- Persoanele care călătoresc în zone cu endemicitate ridicată pentru VHB (Africa, Asia, America de Sud)
- Pacienţii cu infecţie HIV

Hepatita B este considerată o ***boală profesională***, iar vaccinarea anti-VHB ar trebui să fie obligatorie pentru personalul medical.

Riscul de contaminare după o expunere profesională accidentală la sânge contaminat (ex. înţepătură în ac contaminat cu sânge provenit de la un pacient viremic pentru VHB) este mult mai mare pentru VHB decât pentru VHC şi HIV, astfel:

- Pentru VHB: riscul este de 30%
- Pentru VHC: riscul este de 10%
- Pentru HIV: riscul este de 0,5 %

3.2.4.2. *Transmitere pe cale sexuală şi salivară*

Transmiterea pe cale sexuală este posibilă pentru VHB, deoarece acesta este prezent în spermă şi în secreţiile cervicovaginale, unde concentraţia virusului este cu atât mai mare cu cât viremia VHB este mai mare.

VHB se poate transmite atât prin contact heterosexual, cât şi homosexual, cât şi prin sărut.
Calea sexuală reprezintă principala cale de transmitere a infecţiei VHB în ţările cu endemicitate scăzută, alături de consumul de droguri pe cale intravenoasă.
Prin urmare, infecţia VHB este o infecţie cu transmitere sexuală. Saliva, mai ales atunci când conţine sânge se poate afla la originea transmiterii VHB (ex.periajul dinţilor cu aceeaşi periuţă cu o persoană infectată cu VHB).

3.2.4.3. Transmitere verticală (materno-fetală)
Riscul de transmitere verticală este maxim (100%) atunci când mama dezvoltă o hepatită acută B în trimestrul III de sarcină sau în perioada neonatală.
Riscul de transmitere verticală este mai mic atunci când gravida este infectată cronic cu VHB. Pentru nou-născut, riscul de a fi infectat cu VHB este corelat cu încărcătura virală a mamei, riscul fiind scăzut în absenţa replicării virale materne.
La gravidele cu AgHBe pozitiv riscul de transmitere verticală este de peste 90%, faţă de 56% atunci când mama este AgHBe negativă (virus cu mutaţie pre-core). Riscul de transmitere verticală scade semnificativ dacă nou-născutul primeşte la naştere atât vaccinul anti-hepatită B, cât şi imunoglobuline anti-HBs (serovaccinare).
Transmiterea efectivă a infecţiei VHB de la gravidă la făt se face:

- De obicei - intrapartum, în timul naşterii pe cale naturală, atunci când copilul vine în contact prelungit cu secreţii genitale şi sânge matern.
- Rareori – transplacentar, situaţie în care se instalează o toleranţă a fătului la infecţia VHB, care se va solda cu o infecţie cronică la nou-născut
- Post-partum – când infecţia se poate transmite de la mamă la nou-născut prin salivă sau prin laptele matern.

Nou-născuţii infectaţi vertical vor dezvolta o infecţie VHB care evoluează spre cronicizare într-un procent foarte mare de cazuri, iar boala va evolua rapid către ciroză hepatică, în primii ani de viaţă.

3.2.4.4.Transmiterea intrafamilială
Transmiterea intrafamilială se face prin utilizarea în comun a unor obiecte de toaletă ce pot fi contaminate cu sânge (forfecuţe de unghii, lame de ras, periuţe de dinţi etc). Astfel se explică apariţia unor focare familiale de infecţie VHB.

3.2.5. Receptivitate

Receptivitatea la infecţia cu VHB este generală, astfel încât orice persoană neimunizată natural sau prin vaccinare împotriva VHB poate dezvolta această infecţie la primul contact cu virusul.

3.2.6. Imunitatea

Imunitatea naturală (după boală) este solidă, durabilă, pentru toată viaţa, fiind asigurată de anticorpii anti-HBs (AcHBs). Imunitatea este specifică împotriva VHB. Nu există imunitate încrucişată între virusurile hepatitice A,B,C,D,E, astfel încât o persoană pote face în viaţă toate aceste tipuri de hepatită.
Imunitatea postvaccinală
În anii "80 când a fost lansat vaccinul anti-VHB recombinant se aprecia că imunitatea postvaccinală este de scurtă durată, motiv pentru care iniţial se recomandau rapeluri vaccinale la fiecare 5 ani.Ulterior s-a constatat că după primovaccinarea cu 3 doze de vaccin anti-VHB efectuată în copilărie, titrul de AcHBs se menţine peste nivelul protector timp de 30 de ani, motiv pentru care nu mai sunt recomandate rapeluri vaccinale sistematice (a se vedea subcapitolul *Profilaxie*).

3.3. Fiziopatologie

VHB are **tropism primordial hepatic**, dar este un virus puţin citopatogen, astfel încât leziunile hepatice din hepatita B sunt mediate imunologic.
Amploarea răspunsului imun al gazdei la infecţia VHB variază de la un individ la altul, fapt care explică manifestările clinice ale hepatitei B şi polimorfismul acestora. Eliminarea hepatocitelor infectate este dependentă de mecanismele imune celulare şi umorale ale gazdei. Natura şi calitatea răspunsului imun conduc la 4 tipuri diferite de "relaţie gazdă-virus":

- ***Reacţie imună a gazdei intensă*** - care conduce la eliminarea virusurilor circulante şi a hepatocitelor infectate şi se traduce printr-o hepatită acută simptomatică, urmată de vindecare, cu apariţia unui titru protector de AcHBs. Dacă această reacţie este supraacută, apare o necroză hepato-celulară masivă ce poate conduce la o hepatită acută fulminantă;
- ***Reacţie imună a gazdei slabă, dar adecvată şi suficientă*** - care generează o formă asimptomatică de hepatită acută, ce va evolua spre vindecare;

- ***Reacția imună a gazdei slabă, inadecvată și insuficientă*** - care va permite instalarea unei toleranțe imune parțiale, cu persistența replicării VHB, persistența AgHBs și instalarea unei afectări hepatice cronice. Hepatita cronică va evolua pe parcursul mai multor ani către stadiul de ciroză hepatică. În stadiul de ciroză, în prezența unor factori colaterali (toxici, genetici, alimentari) poate avea loc o transformare malignă hepatocitară, cu apariția cancerului primitiv hepatic (carcinom hepatocelular - CHC);
- ***Absența reacției imune a gazdei*** conduce la apariția purtătorilor cronici asimptomatici, care tolerează o replicare virală (uneori masivă) în absența leziunilor hepatice.

VHB are **limfotropism secundar**, fapt demonstrat de prezența ADN-VHB non-replicativ sau a antigenelor virale în mononuclearele periferice (monocite, LB, LTCD4+, LTCD8+), care sunt considerate rezervorul extrahepatic de VHB, de unde se poate infecta grefa hepatică după un transplant. Mecanismul prin care genomul VHB persistă și se replică în limfocitele umane este insuficient cunoscut. In vitro, stimularea limfocitelor infectate a condus la apariția de virioni infecțioși.

3.4. Tablou clinic. Forme clinice. Complicații

Expresia clinică a infecției VHB este foarte polimorfă, ea putând fi acută, supraacută sau cronică. Leziunile hepatice pot avea intensitate variabilă, până la forma fulminantă – care presupune o necroza acută masivă a ficatului. Există și forme de hepatită cronică, ciroză hepatică și carcinom hepatocelular (CHC). Având în vedere potențialul oncogen al VHB, apariția leziunilor de CHC nu necesită în mod obligatoriu trecerea prin stadiul de ciroză hepatică.

3.4.1. Forma comună de hepatită acută B

Se estimează că 90 % din cazurile de hepatită acută B îmbracă forme asimptomatice, care rămân nediagnosticate, reprezentând însă surse importante de infecție.
Formele simptomatice de hepatită acută B au un tablou clinic similar cu cel descris la hepatita acută A (a se vedea subcapitolul *Tablou clinic* de la hepatita acută A), parcurgând mai multe etape evolutive.
Perioada de incubație este mai lungă decât în hepatita acută A, fiind cuprinsă în medie între **60-90 zile**, cu limite între 45-180 de zile. Ea este complet asimptomatică.
Perioada preicterică este de obicei mai lungă decât în hepatita acută A, durata medie fiind de **1-2 săptămâni**. Sindroamele de debut sunt similare cu cele descrise la hepatita acută A, cu mențiunea că prezența *sindromului pseudoreumatismal* și / sau a *sindromului cutanat* sunt specifice debutului de hepatita acută B. Sindromul pseudogripal este rareori întâlnit la debutul hepatitei acute B, el fiind specific debutului de hepatită acută A . Pot fi prezente concomitent simptome care aparțin mai multor sindroame de debut.
Perioada icterică sau de stare este de obicei mai lungă decât în hepatita acută A, icterul persistând mai mult de **3 săptămâni**. În hepatita acută B, icterul este de regulă mai intens, mai prelungit și are deseori o evoluție ondulantă. Formele colestatice sunt mai frecvent întâlnite în hepatita acută B decât în hepatita acută A.
Perioada de convalescență este mai lungă decât în hepatita acută A, fiind cuprinsă între **3-6 luni.**
Markerii serologici care confirmă o hepatită acută B sunt **AgHBs și Ac IgM anti-HBc.**
Evoluția hepatitei acute B
În **90%** din cazuri evoluția hepatitei acute B este **favorabilă și autolimitantă** în câteva săptămâni, cu normalizarea ALT și cu dispariția AgHBs și apariția AcHBs.
În **5-10%** din cazuri, hepatita acută B va persista și va evolua spre **cronicizare** și ulterior către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular.
Dispariția AgHBs și apariția AcHBs în titru protector reprezintă indicatori ai vindecării infecției VHB. Din păcate vindecarea infecției VHB nu este una absolută și definitivă din cauza faptului că în nucleul unor hepatocite poate rămâne în stare latentă o formă de ADN viral (*cccDNA - covalent closed circular DNA*), chiar și după apariția anticorpilor protectori anti-HBs. Acest fapt permite, ca după mult timp, în condiții de imunodepresie severă (boli oncologice aflate sub chimioterapie, post-transplant, boli cronice aflate sub terapii biologice) să se producă reactivarea VHB, cu reluarea replicării virale pornind de la cccDNA, cu producerea retroseroconversiei în sistemul HBs (dispariția AcHBs și reapariția AgHBs), fapt ce se poate traduce clinic pintr-un tablou de hepatită acută, uneori fulminantă.
Complicațiile hepatitei acute B sunt:

- Cronicizarea și evoluția către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular (CHC)
- Anemii hemolitice / aplastice
- Nevrite, poliradiculonevrite, mielite
- Angiocolite subacute
- Glomerulonefrita membranoasă cronică
- Periaterita nodoasă

- Boala serului: artrite și exantem urticarian
- Crioglobulinemia mixtă esențială
- Limfoproliferări cronice non-Hodgkiniene
- Tiroidita autoimună

3.4.2. Alte forme de hepatită acută B

Formele colestatice cu icter intens și prelungit (5-10% din hepatitele acute B), care ulterior evoluează similar formelor comune.

Forme cu recăderi

Formele acute severe cu scăderea concentrației de protrombină (CP) sub 50 %, situație în care se impune spitalizarea pacientului.

Hepatita acută fulminantă cu VHB:

- Este rar întâlnită, reprezentând sub 1% din cazurile de hepatită acută B
- Are o evoluție rapidă ("fulminantă") către agravare și deces, cu letalitate peste 80%
- Apare la tineri cu ficat anterior sănătos
- Patogenie: pacienții care dezvoltă forme fulminante au un deficit de LT supresor, care va permite o sinteză masivă și precoce de Ac specifici, anticorpi care vor media o citoliză hepatică masivă atât a hepatocitelor infectate, cât și a celor neinfectate, fapt ce va conduce la o necroză hepatică masivă (un adevărat "*rejet acut de ficat*").
- Tabloul clinic și biologic se caracterizează prin:
    - Inițial: tabloul clinic al unei forme comune de hepatită acută B
    - Ulterior: pe parcursul primelor 2 săptămâni de icter se instalează semnele de agravare:
        - Encefalopatie hepatică cu tulburări de conștiență (somnolență, confuzie, obnubilare) care evoluează rapid către comă
        - Asterixis
        - Sindrom hemoragipar cutaneo-mucos, hematemeză, melenă, meno-metroragii, CID
        - CP < 30 %
        - Citoliză hepatică masivă cu valori ale ALT de 20-100 ori mai mari decât LSN
        - Hipoglicemie
        - Hiperamoniemie
- În absența unui transplant hepatic efectuat de urgență, 80 % din cazuri evoluează rapid către deces, în câteva zile sau ore
- Pacienții care supraviețuiesc nu rămân cu sechele
- Este foarte important ca în fața unui pacient cu CP < 30 % și cu semne de encefalopatie acută să se ridice suspiciunea unei hepatite fulminante și să se recomande spitalizarea de urgență a pacientului în vederea unui eventual transplant hepatic.
- **Factorii de gravitate,** care anunță o posibilă evoluție către o formă fulminantă de boală și care trebuie atent monitorizați la un pacient cu hepatită acută sunt:
    - ***Factori de gravitate clinici***:
        - Tulburări de conștiență: somnolență, inversarea ritmului somn-veghe, confuzie, obnubilare, comă
        - Astenie fizică extremă
        - Sindrom hemoragipar: gingivoragii, epistaxis
        - Simptomatologie digestivă severă: inapetență, greață, vărsături
        - Febră
        - Icter intens – dar numai în prezența celorlalte semne de gravitate. Icterul intens ca element izolat nu este marker de gravitate.
        - Reducerea rapidă a dimensiunilor ficatului: la debutul hepatitei ficatul este palpabil sub rebordul costal, după care devine nepalpabil și apoi se remarcă o scădere progresivă de la o zi la alta a diametrului prehepatic, la percuție.
    - ***Factori de gravitate de laborator***:
        - CP < 50%
        - Citoliză hepatică importantă (ALT cu valori de ordinul *"miilor"* de UI/ml)
        - Bilirubină cu valori mari
        - Leucocitoză cu neutrofilie
        - Hipoglicemie
        - Hiperamoniemie

3.4.3. Hepatita cronică B – faze evolutive

Principalul risc al infecției acute cu VHB îl reprezintă evoluția spre cronicizare, care trebuie suspectată atunci când AgHBs persistă mai mult de 6 luni de la momentul diagnosticului.

Riscul de evoluție spre cronicizare este cu atât mai ridicat cu cât vârsta pacientului la momentul dobândirii infecției este mai mică, astfel:

- Infecție VHB dobândită în viața intrauterină sau la naștere: risc de cronicizare 90%, cu evoluție rapidă către ciroză hepatică, în primii ani de viață
- Infecție VHB dobândită de copii sub vârsta de 5 ani: risc de cronicizare 20-50%
- Infecție VHB dobândită de adulți înaintea vârstei de 50 de ani: risc de cronicizare 5-10%
- Infecție VHB dobândită de adulți după vârsta de 50 de ani: risc de cronicizare 30%
- Infecție VHB dobândită de persoane imunodeprimate: riscul de cronicizare variază între 20-100% în funcție de gradul imunosupresiei.

După ce infecția cu VHB a devenit cronică, boala hepatică va evolua pe parcursul următorilor 20-50 de ani parcurgând următoarele stadii: hepatită cronică cu VHB, ciroză hepatică cu VHB, carcinom hepatocelular cu VHB și deces.

Se estimează că:

- 12-25% din pacienții cu hepatită cronică VHB vor evolua în următorii 5 ani către ciroză hepatică
- 20-25% din pacienții cu ciroză hepatică vor dezvolta insuficiență hepatică în următorii 5 ani
- 5-15% din pacienții cu ciroză hepatică vor evolua în următorii 5 ani către carcinom hepatocelular
- 5-15% din pacienții infectați cronic pot face anual în mod spontan seroconversia în sistemul HBs (negativarea AgHBs și apariția AcHBs), dar deseori în momentul seroconversiei HBs, leziunile hepatice sunt deja ajunse în stadiul de ciroză.

În 2017, EASL a propus o nouă clasificare și nomenclatură pentru fazele evolutive ale infecției cronice VHB, care ține seama de istoria naturală a acestei infecții (Tabelul 3). Conform acestei noi clasificări și nomenclaturi, în evoluția infecției cronice cu VHB se disting 5 faze distincte, care nu sunt în mod obligatoriu secvențiale (consecutive) (Tabelul 3).

Infecția cronică VHB cu Ag HBe (+)

Faza de infecție VHB cu AgHBe pozitiv *corespunde fazei de imunotoleranță* din clasificarea și nomenclatura anterioară. Această fază are durată variabilă și se caracterizează prin:

- Prezența AgHBe
- Prezența AgHBs – nivel înalt
- Încărcătură virală ridicată (>10^7 UI/ml),
- ALT cu valori normale
- Absența leziunilor hepatice: fibroză și necroinflamație de nivel zero sau leziuni minime.

Această fază caracterizează mai ales pacienții infectați pe cale materno-fetală sau infectați în copilărie. Replicarea virală intensă din această fază se traduce printr-o contagiozitate înaltă.

Hepatita cronică activă cu Ag HBe (+)

Hepatita cronică activă cu Ag HBe (+) corespunde *fazei imunoreactive AgHBe (+)* din clasificarea anterioră și se caracterizează prin:

- Încărcătură virală virală cu nivel mai redus decât în faza anterioară
- AgHBs cu nivel înalt sau moderat
- ALT cu valori crescute
- Nivel moderat sau ridicat al leziunilor hepatice de necroinflamație, cu o progresie rapidă a leziunilor de fibroză.

Infecție cronică VHB cu AgHBe (-)

Faza de infecție cronică VHB cu AgHBe (-) care corespunde *fazei de portaj cronic inactiv* din clasificarea anterioară apare de obicei după faza imunoreactivă cu AgHBe (+). Ea se caracterizează prin:

- ALT cu valori normale la evaluări succesive,
- Încărcătură virală scăzută (< 2000 UI/mL)
- AgHBs cu nivel redus
- Absența leziunilor hepatice.
- Rata de seroconversie în sistemul-HBs (negativare AgHBs și pozitivare AcHBs) este redusă (1-3% pe an).
- Reactivarea hepatitei poate surveni la un purtător inactiv de Ag HBs. Prin urmare, este absolut necesară monitorizarea ALT și a markerilor serici VHB, atunci când există o stare de imunodepresie cauzată de: chimioterapie (în special după rituximab), post-transplant, corticoterapie, terapii biologice, infecție HIV. La subiecții imunodeprimați, reapariția antigenelor AgHBs și AgHBe este descrisă inclusiv la subiecți Ag HBs-/ Ac anti-HBs+ sau la subiecți Ag HBs- / Ac anti-HBc + (hepatită ocultă cu VHB).

Hepatita cronică VHB cu Ag HBe (-)

Faza de hepatită cronică VHB cu AgHBe (-) poate apărea după mai mulți ani de evoluție, fie după faza imunoreactivă cu AgHBe (+), fie după faza de portaj cronic inactiv. Este o fază de *reacție imună mai tardivă*, care demonstrează un fenomen de scăpare a virusului din fața răspunsului imun al gazdei. Această fază evolutivă se caracterizează prin:

- Replicare virală fluctuantă (> 2000 UI/ml),
- ALT cu valori moderat crescute sau fluctuante
- Activitate necroinflamatorie și fibroză moderate sau severe.
- Pacienții sunt purtători de VHB cu mutații la nivelul genei C (mutație *pre-core* sau *bazal core promoteur*), mutații care fac dificilă sau imposibilă sinteza AgHBe. Remisia spontană este foarte rară din acest stadiu.

Faza de eliminare a Ag HBs sau de infecție VHB rezolvată

Această fază se caracterizează prin:

- Replicarea virală poate să persiste la un nivel scăzut, dar ADN VHB este de obicei nedetectabil,
- AgHBs se negativează și în final apar AcHBs.
- Ac anti-HBc sunt pozitivi.

Dacă până la momentul eliminării AgHBs nu au apărut leziuni de ciroză, seroconversia HBs (diapariția AgHBs și apariția AcHBs) se însoțește de obicei de o ameliorare histologică semnificativă.

Tabelul 3. Noua clasificare și nomenclatură a fazelor evolutive ale infecției cronice VHB, după EASL, 2017

	AgHBe pozitiv		AgHBe negativ		
	Faza 1	**Faza 2**	**Faza 3**	**Faza 4**	**Faza 5**
	Infecție cronică VHB	**Hepatită cronică VHB**	**Infecție cronică VHB**	**Hepatită cronică VHB**	**Infecție VHB rezolvată**
AgHBs	++++	+++	+	++	-
AgHBe	+	+	–	–	–
ADN-VHB	$>10^7$ UI/ml	10^4 - 10^7 UI/ml	< 2000 UI/ml	> 2000 UI/ml[1]	< 10 UI/ml[3]
ALT	Normal	Crescut	Normal	Crescut[2]	Normal
Afectare hepatică	Absentă / Minimă	Moderată/severă	Absentă	Moderată/severă	Absentă[4]
Terminologia veche	Imunotoleranță	Imunoreactivă AgHBe+	Purtător cronic inactiv	Hepatită cronică AgHBe negativ	AgHBs negativ/ Anti-HBc pozitiv

Legendă:

1- ADN-VHB poate avea valori între 2000-20.000 UI/ml la unii pacienți, în absența semnelor de hepatită cronică
2- Creșterea valorilor ALT intermitent sau persistent la valori peste 40 UI/l
3- *cccDNA* poate fi detectat în nucleele hepatocitelor
4- Risc rezidual de HCC atunci când pacientul avea leziuni de ciroză înainte de a elimina AgHBs.

3.4.4. Evoluția markerilor serologici virali (Fig. 2 și Fig.3)

Persistența AgHBe alături de persistența replicării virale reprezintă un factor de prognostic negativ, cu un risc crescut de evoluție spre ciroză. In schimb, seroconversia în sistemul HBe (dispariția AgHBe și apariția AcHBe), precedată uneori de creșterea ALT este urmată deseori de încetarea replicării virale, normalizarea ALT și regresia leziunilor histologice.

Situația ideală este cea în care seroconversia în sistemul HBe este urmată de seroconversia în sistemul HBs, obiectivată prin următoarea secvență serologică: mai întâi Ag HBe→ AcHBe și apoi Ag HBs → AcHBs.

În anumite zone geografice (ex.bazinul mediteranean) multiplicarea VHB obiectivată prin detectarea ADN-VHB în ser poate avea loc în absența AgHBe și în prezența AcHBe. Acest profil serologic este datorat existenței unor mutații în regiunea pre-C a genomului VHB, mutații care împiedică producerea de AgHBe. Aceste „mutante virale pre-C" pot apărea în timpul unei infecții cu o tulpină „sălbatică" de VHB (fără mutații), ca urmare a eforturilor virusului de a scăpa de sub presiunea exercitată de-a lungul timpului de către răspunsul imun al gazdei, motiv pentru care prezența acestor mutante sugerează că este vorba despre o infecție veche. Hepatitele asociate mutantelor virale pre-Core evoluează mai frecvent și mai rapid către ciroză hepatică.

Un rezultat negativ pentru AgHBs în ser nu permite excluderea diagnosticului de hepatită B. Infecţia cronică cu VHB a hepatocitelor se poate manifesta uneori numai printr-o sinteză intrahepatică continuă a AgHBs şi/sau AgHBc, care poate fi pusă în evidenţă numai după biopsie hepatică prin imunofluorescenţă specifică.
„Infecţia ocultă cu VHB" este definită prin persistenţa unei replicării virale minime (ADN-VHB detectabil în ser) în absenţa AgHBs, absenţa AcHBs şi în prezenţa AcHBc. Această situaţie este foarte rar întâlnită (sub 2 % în ţările nordice şi sub 2-8 % în ţările sudice) şi este observată mai ales în contextul imunodepresiei şi al co-infecţiei cu VHC.

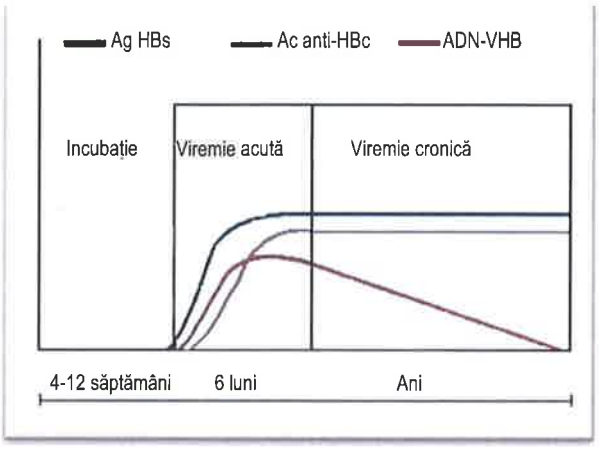


Figura 2. Evoluţia diferiţilor markeri virali în hepatita cronică B

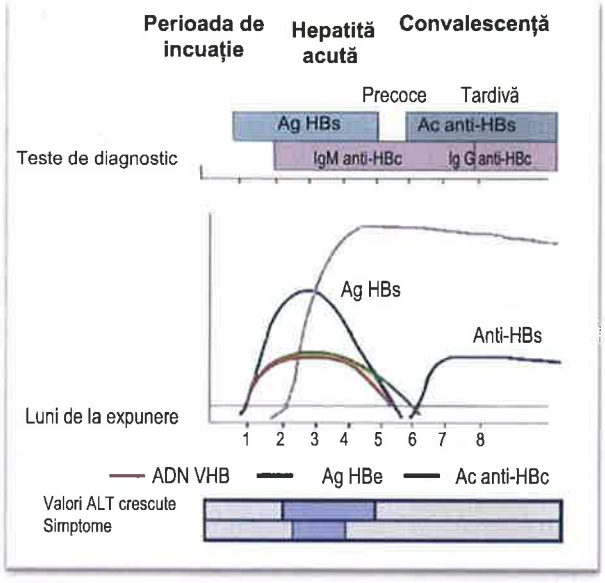


Figura 3. Evoluţia diferiţilor markeri virali în hepatita acută B

3.4.5. Complicaţii hepatice

Complicaţiile hepatice ale hepatitei acute B sunt:

Ciroza post-hepatita B
Ciroza hepatică este o complicaţie evolutivă a hepatitei cronice active cu VHB, putând uneori releva o infecţie cronică cu VHB necunoscută până la momentul diagnosticării cirozei. Pe lângă complicaţiile proprii cirozei hepatice (hipertensiune portală, insuficienţă hepatocelulară), evoluţia acesteia poate include episoade de reactivare a hepatitei cronice, precum şi apariţia carcinomului hepatocelular (CHC).
Există mai mulţi factori de risc pentru evoluţia către ciroză şi CHC: sexul masculin, originea africană, antecedentele familiale de CHC, vârsta înaintată, încărcătură virală înaltă, creşterea transaminazelor, co-infecţii (VHD, HIV, VHC), anumite genotipuri VHB (C, G), consumul de alcool şi fumatul.

Carcinomul hepatocelular
VHB este un virus oncogen cu mecanisme de oncogeneză bine stabilite. De obicei, CHC apare la pacienţii ajunşi în stadiul de ciroză, dar poate surveni şi la pacienţii cu hepatită cronică non-cirotică. S-a constatat că în ţările cu endemicitate ridicată pentru VHB, frecvenţa CHC şi mortalitatea asociată acestuia sunt semniificativ mai mari, în special la copiii şi adulţii tineri. Explicaţiile ar fi că în aceste zone contaminarea cu VHB are loc deseori la naştere şi că infecţia VHB se asociază frecvent cu o serie de co-factori pentru carcinogeneză,.

3.4.6. Complicaţii extrahepatice

În faza pre-icterică, hepatita acută B este însoţită frecvent de manifestări extrahepatice (artralgii, artrite şi urticarie), care apar ca urmare a depunerii unor complexe imune Ag-Ac la nivel sinovial sau în peretele vaselor mici. Mai rar, debutul hepatitei acute B poate fi însoţit de o simptomatologie sugestivă pentru boala serului (febră, purpură vasculară şi artrite).
În infecţia cronică, manifestările cel mai bine descrise sunt periarterita nodoasă şi glomerulonefrita cronică extramembranoasă. Patogenia acestora nu este total elucidată, dar se ştie că este vorba despre o depunere la nivel tisular de complexe imune Ag-Ac, constituite din AgHBs sau AgHBe, care va activa local sistemul complementului pe calea clasică.

Au fost descrise și alte manifestări sistemice extrahepatice, fără a se putea stabili cu certitudine o legătură de cauzalitate cu infecția VHB:

- Poliradiculonevrita acută
- Uveita anterioară
- Vasculita leucocitoclazică
- Lichenul plan
- Eritemul nodos
- Prezența crioglobulinelor la 15% din pacienți
- Limfoproliferările cronice non-hodgkiniene

3.5. Diagnostic de laborator

Tabloul clinic al hepatitelor acute virale este polimorf și similar pentru toate cele 5 virusuri hepetitice, motiv pentru care diagnosticul de laborator este întotdeauna necesar.

3.5.1. Diagnostic de laborator nespecific

În hepatita acută B se decelează următoarele modificări nespecifice de laborator:

- **Sindromul de citoliză hepatică**:
  - Constă în creșterea nivelului seric al ALT și AST, cu mențiunea că valorile ALT sunt mai mari decât ale AST.
  - ALT atinge valori de 5-10 ori mai mari decât LSN, ajungând mai rar la valori de peste 20 de ori mai mari decât LSN. În hepatita cronică B se pot înregistra creșteri ale ALT cu valori similare unei hepatite acute numai în faza de rupere a imunotoleranței (Tabelul 3).
  - În hepatita acută B citoliza hepatică este mai puțin intensă decât în hepatita acută A, dar este mai prelungită în timp și are deseori o evoluție ondulantă.
- **Sindromul de colestază icterică**:
  - Constă în creșterea valorilor fosfatazei alcaline, GGT și bilirubinei conjugate.
  - Colestaza însoțește sindromul de citoliză hepatică inițială, cu mențiunea că într-o hepatită acută citoliza hepatică este mai importantă decât colestaza.
  - În hepatita acută B, intensitatea sindromului de colestază este de obicei mai mare decât în hepatita acută A.
- **Sindromul de insuficiență hepatocelulară**:
  - În formele comune de hepatită acută B, CP se menține > 60 %, cu excepția formelor severe și formelor fulminante.
  - În formele severe (fulminante), CP scade < 30% și crește amoniemia.
- **Apariția unor autoanticorpi**: Ac anti-fibră musculară netedă (ASMA), Ac anti-nucleari (ANA) etc.

3.5.2. Diagnostic de laborator specific (etiologic)

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidențierea markerilor serologici specifici VHB prin teste serologice, dar și pe decelarea ADN-ului VHB prin teste de biologie moleculară de tip PCR.

VHB are în structura sa trei sisteme antigenice: AgHBs, AgHBc și AgHBe, împotriva cărora organismul gazdă sintetizează trei tipuri de anticorpi specifici: AcHBs, AcHBc și AcHBe (Tabelul 4). În mod similar cu restul virusurilor cu anvelopă, numai anticorpii anti-anvelopă (AcHBs) sunt anticorpi protectori. În practica curentă sunt utilizate teste serologice pentru decelarea AgHBs, AcHBs, AgHBe, AcHBe, Ac IgG anti-HBc și IgM anti-HBc. AgHBc este prezent numai în hepatocit, el nefiind decelabil în ser.
Stabilirea diagnosticului de hepatită acută B se bazează pe prezența concomitentă a AgHBs și a IgM anti-HBc. În prezent este posibilă cuantificarea AgHBs, fiind demonstrat faptul că sub o terapie antivirală eficientă, scăderea AgHBs este un factor predictiv pentru o posibilă seroconversie HBs (dispariția AgHBs și apariția AcHBs). Depistarea prin biopsie hepatică a *cccDNA* în nucleul hepatocitelor nu este o metodă utilizată în practica clinică curentă, ea fiind utilizată mai ales în cercetarea clinică, precum și pentru monitorizarea pacienților transplantați hepatic.
Depistarea și cuantificarea ADN-VHB în ser necesită tehnici de tip PCR al căror prag de detecție este actualmente de 10 UI/mL.

Tabelul 4. Markeri serologici VHB – interpretare

AgHBs pozitiv

Infecție acută sau cronică cu VHB.

AgHBe pozitiv

Infecție în evoluție, cu multiplicare virală importantă. Absența AgHBe nu exclude diagnosticul de infecție cronică VHB, putând fi vorba despre mutante virale pre-Core, incapabile să sintetizeze AgHBe.

Ac anti-HBs pozitiv

Un titru de AcHBs > 10 MUI/mL semnifică "Vindecare", protecție, imunizare naturală sau post-vaccinală.

Ac anti-HBc pozitiv

Ac anti-HBc IgM +: infecție acută / recentă cu VHB sau reactivare în cadrul unei infecții cronice VHB.
IgG anti-HBc pozitiv, IgM anti-HBc negativ și Ag HBs negativ: infecție VHB în trecut.
IgM anti-HBc negativ și Ag HBs +: infecție cronică cu VHB.

ADN-VHB (PCR)

Permite cuantificarea replicării virale a VHB.

Depistarea mutațiilor la nivelul genei care codifică polimeraza virală

Prezența mutațiilor la nivelul genei care codifică ADN polimeraza virală se asociază cu rezistența sau sensibilitatea scăzută a VHB la antiviralele din clasa analogilor nucleozidici / nucleotidici.

Depistarea infecției VHD (IgG anti-VHD, PCR pentru detecția ARN-VHD)

Depistarea co-infecției sau suprainfecței cu VHD.

Semnificația markerilor serologici VHB într-o hepatită acută B este detaliată mai jos.

AgHBs:

- Este cel mai cunoscut, cel mai ușor decelabil și cel mai utiizat marker serologic al VHB
- În practica medicală curentă, AgHBs este deseori singurul marker serologic al VHB solicitat de medic pentru un pacient. În această situație, rezultatul AgHBs este insuficient pentru a stabili un diagnostic corect și complet, fiind absolut necesară coroborarea acestui rezultat cu rezultatele celorlalți markeri serologici ai VHB
- Rezultatul pozitiv al AgHBs indică prezența unei infecții cu VHB, dar nu dă informații asupra tipului de infecție (acută sau cronică). Pentru diferențierea unei infecții acute de una cronică sunt necesari și alți markeri serologici virali:
  - Asocierea AgHBs+ cu IgM anti-HBc+ semnifică infecție acută / recentă cu VHB
  - Asocierea AgHBs+ cu IgG anti-HBc+ și cu IgM anti-HBc negativi semnifică infecție cronică cu VHB
- Luat izolat, AgHBs+ nu este un marker de contagiozitate pentru infecția VHB. Prezența concomitentă a AgHBs și a AgHBe semnifică contagiozitate.
- Într-o hepatită acută B, AgHBs devine pozitiv în ser cu 4-8 săptămâni înaintea debutului clinic și înaintea creșterii ALT, după care el persistă în ser un interval variabil de timp, care poate varia de la câteva săptămâni până la toată viața. La pacienți la care AgHBs va dispare din ser, negativarea sa are loc la câteva săptămâni după normalizarea ALT.
- Atunci când AgHBs nu a dispărut după 3 luni de la momentul apariției lui, luăm în discuție riscul de cronicizare al infecției VHB
- Atunci când AgHBs nu a dispărut după 6 luni de la momentul apariției lui putem confirma cronicizarea infecției VHB
- Există hepatite acute B în care AgHBs este negativ, fiind pozitiv numai IgM anti-HBc, fapt care se poate explica prin:
  - Serul a fost prelevat tardiv de la pacient, după momentul dispariției AgHBs
  - Serul a fost prelevat prea devreme de la pacient, înainte de momentul apariției AgHBs în ser.
  - Concentrația serică a AgHBs este foarte redusă, fiind sub pragul de detectabilitate
  - AgHBs este fixat în complexe imune Ag-Ac, fapt ce ar presupune apariția precoce a AcHBs. De obicei AcHBs apar tardiv, după dispariția AgHBs. Complexele imune Ag-Ac pot fi "dizolvate" (ex. sub corticoterapie), iar AgHBs poate reapare în ser.

AcHBs:

- Dintre cele 3 tipuri de anticorpii care apar în infecția cu VHB, singurii Ac cu rol protector sunt AcHBs.
- AcHBs apar numai la pacienții care se debarasează de AgHBs, dar nu și la cei care rămân cu infecție cronică VHB
- AcHBs apar tardiv, în convalescență, după 1-4 luni de la dispariția AgHBs. Intervalul liber dintre dispariția AgHBs și apariția AcHBs se numește "*fereastră imunologică*", în care nu avem nici AgHBs si nici AcHBs.
- Apariția AcHBs după o infecție acută VHB semnifică:

- "Vindecarea" infecției acute
- Absența riscului de cronicizare
- Absența contagiozității
- Instalarea imunizării naturale protectoare împotriva VHB.
- Odată apăruți, AcHBs persistă toată viața

- Apariția AcHBs după vaccinarea completă anti-VHB:
  - Semnifică istalarea imunității protectoare post-vaccinale
  - Durata protecției postvaccinale depinde de vârsta la care a fost efectuată primovaccinarea. Atunci când primovaccinarea a fost efectuată în copilărie (în primul an de viață), imunitatea postvaccinală este de obicei durabilă, nefiind necesare rapeluri.
  - Pentru a fi considerat protector, titrul AcHBs postvaccinal trebuie să fie > 10 UI/ml.

AgHBc:
- Poate fi decelat numai după puncție hepatică, în hepatocite, prin imunofluorescență.
- Nu este decelabil în ser

IgM anti-HBc:
- Într-o hepatită acută B, IgM anti-HBc apar precoce, imediat după apariția AgHBs și dipar după câteva luni
- IgM anti-HBc semnifică de obicei o infecție acută, recentă, replicativă
- IgM anti-HBc este un marker de confirmare al hepatitei acute B, alături de AgHBs
- Într-o hepatită cronică VHB, IgM anti-HBc poate uneori reapare în timpul reactivărilor hepatitei cronice VHB

IgG anti-HBc:
- Într-o hepatită acută B, IgG anti-HBc apar la scurt timp după apariția IgM anti-HBc și persistă ani de zile sau toată viață, atât la cei care se debarasează de AgHBs, cât și la cei care rămân cu infecție cronică VHB
- Într-o hepatită cronică VHB, titrul IgG anti-HBc poate crește în timpul reactivărilor hepatitei cronice.

AgHBe:
- Într-o hepatită acută B, AgHBe apare precoce în ser, imediat după AgHBs și dispare înainte de dispariția AgHBs. AgHBe persistă în ser un interval variabil de timp, cuprins între câteva săptămâni și câteva luni. Prezența AgHBe într-o hepatită acută virală semnifică:
  - Replicare virală activă - fiind marker de replicare virală
  - Contagiozitate - fiind marker de contagiozitate
  - Tendință la cronicizare - atunci când persistă mai mult de 3 luni
- Există mutante virale pre-Core de VHB, incapabile să sintetizeze AgHBe.

AcHBe:
- Într-o hepatită acută B, AcHBe apar in ser după 1-4 luni de la dispariția AgHBe. Intervalul dintre dispariția AgHBe și apariția AcHBe se numește *"fereastră imunologică"*, în care nu avem nici AgHBe și nici AcHBe. AcHBe apar înaintea apariției AcHBs și persistă mult timp după infecția acută
- Apariția AcHBe în evoluția unei hepatite acute B semnifică:
  - Încetarea replicării virale
  - Absența contagioziății
  - Absența riscului de cronicizare

ADN polimeraza virală:
- Nu este utilizată de rutină în practica clinică, ci numai în scop de cercetare
- Într-o hepatită acută B ea apare în sânge imediat după AgHBs și este un marker de replicare virală și de infecțiozitate

ADN-VHB:
- Poate fi identificat și cuantificat prin teste de biologie moleculară de tip PCR atât în ser, cât și în hepatocit
- În infecția ocultă cu VHB, ADN-VHB poate fi prezent în ser și în absența AgHBs
- Este cel mai fidel marker de replicare virală și de contagiozitate
- Monitorizarea cantitativă a ADN-VHB este utilă în monitorizarea terapiei antivirale dintr-o hepatită cronică VHB

3.5.3. Monitorizarea pacientului cu infecție cronică VHB

Evaluarea inițială

Diagnosticarea unei infecții cronice cu VHB impune evaluarea implicațiilor clinice, biologice și histologice ale acestei infecții.

Evaluare clinică presupune depistarea:

- Factorilor de risc pentru agravarea bolii hepatice (consum de alcool sau droguri, sindrom metabolic)
- Semnelor clinice de ciroză hepatică.

Evaluare biologică presupune efectuarea:

- Tuturor markerilor serologici pentru VHB
- ADN-VHB - cantitativ
- Ag HBs - cantitativ
- Markerilor serologici şi virusologici pentru depistarea co-infecţilor cronice cu VHC, VHD, HIV.
- IgG anti-VHA, deoarece în cazul absenţei IgG anti-VHA este necesară vaccinarea anti-VHA.
- Hemogramă
- Transaminaze (ALT, AST)
- Timp / Concentraţie de protrombină
- Albuminemie
- Creatinină serică
- Alfa-feto-proteină (AFP)
- Ecografie hepatică.
- Evaluarea fibrozei şi a activităţii necro-inflamatorii prin biopsie hepatică sau prin teste non-invazive: elastografie, scoruri biochimice (Fibrotest / Actitest).

Evaluarea pe parcursul monitorizării

Evaluarea clinică şi biologică trebuie repetată anual în cazul în care gradul fibrozei hepatice este cuprins între F0 la F3 şi la fiecare 6 luni în cazul cirozei hepatice (F4). Evaluarea periodică va fi efectuată la intervale mai mici de timp în cazul unei co-infecţii cu HIV: la 6 luni pentru pacienţii cu F3 şi la interval cuprins între 3-6 luni pentru pacienţii cu ciroză hepatică (F4).

3.6. Diagnostic pozitiv

Diagnosticul pozitiv de hepatită acută B se bazează pe următoarele criterii, care vor fi prezentate comparativ cu hepatita acută A:

- **Criterii epidemiologice:**
  - Persoane nevaccinate anti-VHB care aparţin unor grupe populaţionale la risc (a se vedea capitolul epidemiologie)
  - Persoane nevaccinate anti-VHB care aparţin unor profesii la risc (personal medical)
  - Persoane nevaccinate anti-VHB supuse unor manevre invazive în ultimele 6 luni (a se vedea capitolul epidemiologie)
  - Persoane nevaccinate anti-VHB cu comportament sexual la risc
  - Persoane nevaccinate anti-VHB care au călătorit în ţări cu endemicitate înaltă pentru VHB
- **Criterii clinice:**
  - Incubaţie medie mai lungă decât în hepatita acută A
  - Perioadă preicterică mai lungă decât în hepatita A. Sindroamele de debut sugestive pentru hepatita acută B sunt sindromul pseudoreumatismal şi sindromul urticarian
  - Perioada icterică mai lungă decât în hepatita A, cu icter mai intens, mai prelungit şi care poate avea evoluţie ondulantă.
- **Crooterii de laborator nespecific:**
  - Sindrom de citoliză hepatică moderată, mai puţin intensă decât în hepatita A, dar mai prelungită şi cu evoluţie ondulantă
  - Sindrom de colestază mai intens decât în hepatita A
  - Concentraţia de protrombină moderat scăzută, cu valori medii mai mici decât în hepatita acută A.
- **Dagnosticul etiologic** se bazează pe prezenţa concomitentă a **AgHBs şi a IgM anti-HBc.**

3.7. Diagnostic diferenţial

Diagnosticul diferenţial al hepatitei acute B se face în primul rând cu alte hepatite acute de etiologie virală (VHA,VHC,VHE,CMV, EBV etc), toxică, etanolică, medicamentoasă, dar şi cu hepatitele cronice de diverse etiologii, cu icterele obstructive şi icterele hemolitice (a se vedea subcapitolul de diagnostic diferenţial de la hepatita acută A).

3.8. Tratament

3.8.1. Tratamanetul formelor comune de hepatită acută B

În ţara noastră, hepatita acută B este boală de declarare nominală obligatorie şi de internare obligatorie într-un serviciu de boli infecţioase, unde pacientul va fi izolat timp de 1-2 săptămâni, momentul externării fiind stabilit şi în funcţie de evoluţia valorilor ALT.

Tratamentul antiviral nu este recomandat în formele comune de hepatită acută B, deoarece prin oprirea replicării virale, terapia antivirală ar putea reduce durata de expunere a sistemului imun la antigenele virale, fapt ce ar conduce la un răspuns imun natural mai slab sau absent, cu creşterea riscului de cronicizare a infecţiei VHB.. În formele severe şi fulminante de hepatita acută B, terapia antivirală poate aduce beneficii.
Măsurile igieno-dietetice nu aduc mari beneficii, cu excepţia repausului fizic şi psihic şi abţinerea de la consumul de alcool, măsuri care sunt ferm recomandate în timpul evoluţiei hepatitei acute. S-a renunţat la dieta hiper-restrictivă, care era recomandată în trecut pentru pacienţii cu hepatite acute virale. În perioada în care este prezentă inapetenţa şi greaţa, pacientul nu trebuie forţat să se alimenteze. Ca reguli generale, dieta trebuie adaptată toleranţei digestive a pacientului, trebuie să fie normosodată, hipoglucidică, hipolipidică, normoproteică, hipervitaminizată cu fructe şi legume proaspete, cu mese mici şi dese, cu alimente rapid digerabile şi rezorbabile, fără condimente iuţi. Trebuie evitate frişca, maioneza, ciocolata, smântâna, sosurile, alimentele cu conservaţi sau coloranţi. Se preferă carnea slabă de pasăre, de vită şi peştele, toate preparate ditetic (grătar sau fiert).Trebuie asigurată o bună hidratare a pacientului (apă, suc natural de fructe, ceai, compot).
Tratamentul patogenic
Corticoterapia este contraindicată în hepatita acută B deoarece agravează prognosticul pe termen mediu şi lung prin stimularea replicării virale ca urmare a imunodepresiei induse. În timpul hepatitei acute trebuie evitată administrarea oricăror medicamente hepatotoxice. Trebuie evitată vitamina C. Vitaminele din grupul B sunt permise.
Tratament simptomatic: antiemetic, antispastic, coleretic etc.
Anchetă epidemiologică trebuie efectuată la nivel familial pentru a depista eventuali membrii ai familiei cu hepatită cronică B. Membrii familiei neimunizaţi vor fi vaccinaţi anti-hepatită B. Atunci când se consideră necesar, se va iniţia imunoprofilaxia contacţilor apropiaţi, fără a mai aştepta rezultatele testelor serologice şi se va efectua o monitorizare în funcţie de rezultatele acestora.

3.8.2. Tratamentul forme fulminante de hepatită acută B

Tratamentul hepatitei acute fulminante B constă în:

- ***Transplant hepatic*** în regim de urgenţă, atunci când pacientul prezintă confuziei sau comă şi o CP < 30 %.
- ***Tratamemt antiviral*** cu analogi nucleozidici/nucleotidici, în vederea inhibării replicării virale.
- ***Tratament patogenic şi simptomatic*** care constă în:
    - *Tratamentul edemului cerebral* cu depletive cerebrale (manitol, diuretice)
    - *Tratamentul hiperamonimiei* cu:
        - Antibiotic nerezorbabil (ex. rifaximina alfa)
        - Lactuloză
        - Dietă hipo-proteică
        - Clisme înalte
    - *Tratamentul hipoglicemiei*: perfuzii cu glucoză 10% şi cu vitamina B1
    - *Corticoterapia precoce* în doze imunosupresoare este controversată, deoarece ea poate stimula replicarea virală prin imunosupresia pe care o induce. Unii autori o recomandă numai în asociere cu o terapie antivirală eficientă.
    - *Tratamentul tulburărilor de coagulare*: plasmă proaspătă, sânge integral, hemostatice,
    - *Tratamentul de reechilibrare hidrolectrolitică*
    - *Tratamentul colapsului*
    - *Controlul diurezei*

3.8.3. Tratamanetul etiologic în formele cronice de hepatită B

(a se vedea capitolul 2.Terapia antivirală)

Pentru VHB sunt disponibile următoarele tratamente etiologice:

- Tratament imunomodulator: interferon alfa-2a pegylat
- Tratamente antivirale din clasa analogilor nucleozidici / nucleotidici.

Moleculele disponibile
În mod istoric, tratamentul etiologic al hepatitei cronice B s-a bazat pe utilizarea interferonului standard, apoi pe interferonul pegylat, ambele de administrare injectabilă subcutanată.
În prezent, există o gamă mai largă de opţiuni terapeutice de administrare orală, ca urmare a dezvoltării clasei inhibitorilor transcriptazei inverse, care este parte a polimerazei virale. Din această clasă fac parte:

- Lamivudină (LAM) – primul antiviral activ asupra VHB
- Adefovir (ADV)
- Entecavir (ETV)

- Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) - activ atât pe HVB cât şi pe HIV.
- Tenofovir alafenamidă (TAF) - activ atât pe HVB cât şi pe HIV.
- Telbivudina (TBV)
- Emtricitabină (în cazul co-infecţiei HIV-VHB).

Tratamentul cu interferon alfa sau peg-interferon alfa2-a, prin efectul său imuno-modulator are ca obiectiv eliminarea definitivă a virusului de către sistemul imunitar al gazdei. Durata tratamentului cu peg-interferon este de 1 an (48 săptămâni).
Inhibitorii nucleozidici/nucleotidici, prin acţiunea lor antivirală au ca obiectiv controlarea replicării virale. Supresia replicării VHB (viremie VHB nedetectabilă) este posibilă numai în timpul tratamentului cu analogi nucleozidici/nucleotidici, viremia devenind din nou detectabilă la oprirea tratamentului, motiv pentru care tratamentul odată început este un tratament pe termen lung, care nu poate fi întrerupt decât în cazul apariţiei seroconversiei în sistemul HBs (dispariţia AgHBs şi apariţia AcHBs).

Indicaţiile tratamentului antivital
Prezenţa replicării virale (ADN VHB detectabil) este o condiţie necesară, dar nu suficientă pentru a stabili indicaţiile de tratament antiviral în hepatita cronică VHB. Conform, recomandările EASL din 2017, indicaţiile de tratament antiviral se bazează în principal pe trei criterii: nivelul replicării virale, nivelul transaminazelor şi gradul de fibroză / necroinflamaţie hepatică. Statutul HBe nu mai reprezintă un criteriu pentru iniţierea tratamentului.
Trebuie trataţi antiviral următorii pacienţi cu hepatită cronică VHB:
- Pacienţii cu hepatită cronică B care au un nivel al ADN VHB > 2000 UI/mL şi al ALT > LSN şi/sau cel puţin necroinflamaţie hepatică sau fibroză moderată, indiferent de statutul Ag HBe.
- Pacienţii cu ciroză compensată sau decompensată, indiferent de nivelul încărcăturii virale sau al ALT.

Pacienţii aflaţi într-una dintre următoarele situaţii pot beneficia de tratament antiviral:
- Pacienţii care prezintă un nivel al ADN viral > 20 000 UI/mL şi al ALT > 2 x LSN, indiferent de gradul fibrozei.
- Pacienţii cu infecţie cronică VHB, Ag HBe pozitivă sau negativă, care prezintă antecedente familiale de carcinom hepatocelular, de ciroză sau de mnifestări extrahepatice, chiar şi în absenţa criteriilor standard necesare iniţierii tratamentui antiviral.

Interferonul alfa-2a pegylat poate fi luat în considerare pentru 48 de săptămâni la:
- Pacienţii Ag Hbe (+) cu replicare virală redusă
- Pacienţii Ag Hbe (-)

Tratamentul trebuie întrerupt după 12 sau 24 de săptămâni, atunci când sub tratamentul cu Peginterferon alfa 2-a nu se înregistrează scăderi ale nivelului viremiei VHB sau ale nivelului Ag HBs.
Pacienţii care au şanse mai mari de a răspunde la Peginterferonul alfa 2-a sunt:
- Pacienţii tineri
- Pacienţii de sex feminin
- Pacienţii cu valori ALT crescute
- Pacienţii cu încărcătură virală VHB redusă
- Pacienţii cu genotip VHB A şi B (*versus* C şi D) la pacienţii AgHBe pozitivi
- Pacienţii cu genotip VHB B şi C (*versus* D) la pacienţii AgHBe negativi. Din păcate în ţara noastră predomină genotipul D, care răspunde nesatisfacător la terapia cu $PegIF_{\alpha 2a}$
- Pacienţii cu scăderea nivelului Ag HBs şi a Ag HBe sub tratament.

La restul pacienţilor, care nu se încadrează în categoriile de mai sus sunt recomandaţi analogii nucleozidici/nucleotidici.

Analogii nucleozidici/nucleotidici
Moleculele de primă intenţie sunt cele cu potenţă antivirală înaltă şi cu barieră de rezistenţă înaltă: ETV, TDF, TAF. Telbivudina trebuie rezervată pacienţilor cu încărcătură virală mică. LAM ar trebui evitată din cauza barierei joase de rezistenţă, care permite selectarea de tulpini virale rezistente.
În prezent, locul TAF în arsenalul terapeutic al VHB nu este încă stabilit cu certitudine, cu toate că el şi-a dovedit eficienţa şi siguranţa în infecţia HIV. TAF are avantajul unui risc mai mic de nefrotoxicitate şi de afectare osoasă faţă de TDF.
Durata tratamentului este indefinită şi nu poate fi estimată în momentul iniţierii terapiei antivirale. Tratamentul poate fi întrerupt în cazul apariţiei seroconversiei în sistemul HBs (dispariţia AgHBs şi apariţia AcHBs).

Sistarea tratamentului antiviral poate fi luată în considerare la pacienții non-cirotici, care au prezentat seroconversie în sistemul HBe și au încărcătură VHB nedectabilă, situație în care pacienții trebuie să mai beneficieze de un tratament de consolidare, timp de cel puțin 12 luni, după care se poate opri tratamentul.
Încetarea tratamentului antiviral poate fi luată în considerare și la pacienții non-cirotici Ag HBe negativi și la cei la care ADN-ul viral se menține nedetectabil timp de peste 3 ani.
Sistarea tratamentului antiviral trebuie însoțită de o atentă monitorizare clinică, care are ca obiectiv detectarea cât mai precoce a unei posibile reactivări virale.

Rezistența virală și strategii terapeutice
Utilizarea analogilor nucleozidici/nucleotidici anti-VHB expune la un risc de selectare a unor mutații virale, care conferă rezistență la una sau mai multe din moleculele antivirale, acest risc depinzând de bariera genetică specifică fiecărei molecule. Aceste rezistențe pot fi încrucișate și pot implica mai multe molecule din clasa analogilor nucleozidici/nucleotidici. Apariția rezistenței poate fi prevenită prin evitarea utilizării în monoterapie a moleculelor cu barieră genetică joasă (ex.lamivudina), dar mai ales prin utlizarea de primă intenție a moleculelor cu barieră genetică înaltă (tenofovir, entecavir). La pacienții cu VHB rezistent la lamivudină (printr-o mutație la nivelul secvenței YMDD a genei care codifică polimeraza) se recomandă dublarea dozei de Entecavir (de la 0,5 mg/zi la 1 mg/zi).

Tratamentul antiviral preventiv al reactivării VHB
În cazul inițierii unui tratament imunosupresor (chimioterapie sau terapii biologice, în special rituximab) la pacienții cunoscuți cu infecție cronică VHB (AgHBs+), care nu au indicație de terapie antivirală, dar și la pacienții cu AgHBs- dar cu Ac anti-HBc+ se recomandă inițierea unui tratament preventiv cu analogi nucleozidici/nucleotidici, din cauza riscului ridicat de reactivare a hepatitei B în timpul terapiei imunosupresoare. Tratamentul antiviral trebuie început cu 2 săptămâni înaintea inițierii terapiei imunosupresoare și trebuie continuat pe parcursul acesteia și încă 6 luni după sistarea acesteia. În mod similar, pacientului transplantat hepatic din cauza unei ciroze cu VHB, trebuie să primească post-transplant analogi nucleozidici/nucleotidici și imunoglobuline anti-HBs, pentru a face prevenția reinfectării grefei hepatice cu VHB rămas latent în mononuclearele periferice.

3.9. Profilaxie

3.9.1. Profilaxia specifică

3.9.1.1. Imunoglobuline anti-HBs
La o persoană neimunizată natural anti-VHB și nevaccinată anti-VHB, în cazul unei expuneri accidentale la infecția cu VHB se recomandă admnistrarea imunoglobulinelor anti-HBs (Ig HBs) împreună cu vaccinarea anti-VHB cât mai repede posibil, de preferat în primele 24 ore de la expunere.
Expunerile accidentale la infecția cu VHB care necesită adminsitrarea de IgHBs și vaccinare anti-VHB sunt:

- Expunere accidentală a unui cadru medical nevaccinat / neimunizat natural anti-VHB (ex. înțepătură într-un ac utilizat la un pacient infectat VHB, cu viremie detectabilă). Doza de IgHBs este de 500 UI, IM;
- Hemodializă: doza de IgHBs este de 8 UI/kg, IM (doza maximă fiind 500 UI).
- Profilaxia teransmiterii verticale a VHB de la gravidă la nou-născut, atunci când mama este infectată cu VHB. Doza de IgHBs este de 30 UI/kg, IM, administrate nou-născutului în ziua nașterii;
- Profilaxia reinfecției grefei hepatice după un transplant hepatic efectuat unui pacient AgHBs+. Se recomandă administrarea IgHBs pe cale intravenoasă (IV), timp de 7 zile post-transplant, apoi în funcție de titrul de AcHBs.
- Expunere sexuală acidentală (contact sexual neprotejat) cu o persoană infectată cu VHB.

Protecția imună pasivă conferită de IgHBs este temporară (3-6 luni), după care persoana respectivă redevine receptivă la a contacta infecția cu VHB. După administrarea IgHBs se pot decela în ser pentru câteva luni AcHBs. De aceea, concomitent cu administrarea IgHBs, pacientul expus trebuie să înceapă și vaccinarea anti-VHB, pentru a asigura o protecție de lungă durată. IgHBs si vaccinul anti-VHB pot fi adminsitrate simultan, dar în locuri anatomice diferite.

3.9.1.2. Vaccinarea anti-VHB
În mod istoric, primul vaccin anti-VHB utilizat a fost un vaccin preparat din plasma pacienților cu infecție VHB, motiv pentru care se numea și *„vaccin plasmatic"*. Acest vaccin conținea AgHBs extras din plasma pacientilor infectați cu VHB, dar avea un risc potențial de a conține și transmite alte virusuri prezente în plasma pacientilor. Vaccinul plasmatic a fost abandonat imediat după apariția vaccinului recombinant..

La începutul anilor "80 a fost lansat vacinul anti-VHB recombinant, care conține AgHBs preparat prin inginerie genetică. Gena S din genomul VHB care codifică proteina S (AgHBs) a fost extrasă și introdusă în genomul unor levuri. Acestea vor produce în exces AgHBs, care va fi putificat prin metode biofizice și biochimice și apoi va fi introdus în vaccin.

Formele de prezentare ale vaccinului recombinant anti-VHB sunt :

- Vaccinuri monovalente anti-VHB: *Engerix B (GSK)* care conține *10, 20 sau 40 micrograme AgHBs*; *Recombivax (Merck)* cu doze de *5,10 și 40 micrograme AgHBs.*
- Vaccin bivalent: vaccin recombinant anti-VHB + vaccin inactivat anti-VHA (*Twinrix - GSK*) – care poate fi efectuat numai după vârsta de 18 ani
- Vaccinuri polivalente pediatrice (hexavalente), în care AgHBs recombinant este coformulat în același vaccin cu: anatoxina tetanică, anatoxina difterică, vaccinul pertusis acelular, vaccinul antipoliomielitic inactivat și vaccinul anti-H.influenzae tip B.

Eficacitatea vaccinului recombinant anti-VHB se măsoară prin rata de seroprotecție care se traduce prin procentul de vaccinați care ating la 1-2 luni după efectuarea schemei complete de vaccinare (3 doze) un titru protector de AcHBs (> 10 UI/ml).

Eficacitatea vaccinului este influiențată de mai mulți factori:

- *Vârsta la momentul efectuării primovaccinării anti-VHB*:
    - Atunci când prima doză de vaccin este administrată la naștere se înregistrează cea mai înaltă rata de seroprotecție, estimată la 98% pentru nou-născuții la termen. La nou-născutul prematur si la nou-născutul cu greutate sub 2000 g la naștere, rata de seroprotecție este mai mică, motiv pentru care la aceștia se recomandă o schema de vaccinare cu 4 doze (0,1,2,6 luni).
    - Atunci când primovaccinarea este efectuată la vârsta adolescenței, rata de seroprotecție este de peste 95%
    - Atunci când primovaccinarea este efectuată sub vârsta de 25 de ani, rata de seroprotecție este de peste 95%
    - Atunci când primovaccinarea este efectuată la adultul sub vârsta de 40 de ani, rata de seroprotecție este de peste 90%
    - Atunci când primovaccinarea este efectuată după vârsta de 60 de ani, rata de seroprotecție scade la 65-75%
- Prezența unor boli cronice poate reduce eficiența vaccinului anti-VHB:
    - Diabetul zaharat (rata de seroprotecție 82%)
    - Pacienții cu insuficiență renală cronică și pacienții dializați necesită vaccinuri anti-VHB cu doze duble de AgHBs și rapeluri suplimentare. Având în vedere că pacienții hemodilaizați au risc mare de infecție cu VHB, se recomandă dozarea anuală a AcHBs și efectuarea de rapeluri suplimentare atunci când titrul de anticorpi scade sub nivelul protector, indiferent de vârsta pacientului.
    - Pacienții imunodeprimați: pacienții transplantați, pacienții aflați sub chimioterapie, pacienții cu infecție HIV. Aceste categorii de pacenți necesită vaccin anti-VHB cu doză dublă de AgHBs și rapeluri suplimentare.
- Alți factori care reduc eficiența vaccinului anti-VHB:
    - Sexul masculin
    - Consumul de etanol
    - Fumatul
    - Consumul de droguri iv
    - Obezitatea

Durata protectiei postvaccinare

La momentul lansării vaccinului recombinant anti-VHB (anii "80) se considera ca protecția după primovaccinarea cu 3 doze durează numai 5 ani, motiv pentru care la vremea respectivă se recomandau sistematic rapeluri la fiecare 5 ani.

Studiile clinice efectuate post-marketing au demostrat însă că imunitatea postvaccinală este de lungă durată, motiv pentru care actualmente nu se mai recomandă efectuarea sistematică de rapeluri vaccinale periodice și nici efectuarea de controale serologice postvaccinale, cu excepția unor situații particulare.

CDC aprecia în 2018 (MMWR, ianuarie 2018) că durata protecției împotriva formelor de infecție acută simptomatică și de infecție cronică VHB după vaccinarea completă cu 3 doze la indivizii imunodeprimați este de 30 de ani. Se apreciază că durata protecției postvaccinale este maximă (pentru toată viața) atunci când primovaccinarea este efectuată în primul an de viață. Atunci când primovaccinarea completă a fost efectuată înaintea vârstei de 25 de ani durata protecției este de lungă durată (uneori pentru toată viața), nefiind necesare rapeluri, cu

excepția profesiilor și grupelor populaționale la risc crescut de infecție, pentru care se recomandă dozarea Ac-HBs la interval de 5-10 ani și efectuarea unui rapel vaccinal atunci când titrul de AcHBs scade sub 10 UI/ml.
Atunci când primovaccinarea a fost efectuată după vârsta de 25 de ani, se apreciază că durata protecției postvaccinale este de minim 15 ani

Indicațiile vaccinării
Vaccinarea anti-hepatită B face parte integrantă din strategia OMS de eliminare a infecției cu VHB.
Conform CDC și ACIP, vaccinarea anti-VHB este recomandată următoarelor categorii de persoane:

- Tuturor copiilor (în primul an de viață). În țările cu endemicitate înaltă se recomandă ca prima doză de vaccin anti-VHB să fie efectuată în maternitate, în primele 24 ore după naștere (inclusiv în țara noastră).
- Copiilor / adolescenților rămași nevaccinați
- Adulților nevaccinați aflați la risc de infecție VHB pe cale parenterală, prin expunere la sânge sau fluide biologice contaminate:
  - Personalul medical, paramedical, farmaceutic
  - Personalul din poliție, pompieri, gardieni închisori
  - Consumatorii de droguri intravenoase
  - Membrii famililor pacienților cu infecție VHB
  - Persoanele instituționalizate: centre pentru persoane cu dizabilități, handicap psihomotor; penitenciare, centre de corecție
  - Pacienții aflați sub hemodializă, dializă peritoneală
  - Pacienții cu boli cronice care necesită transfuzii repetate
  - Pacienții care urmează să fie transplantați
  - Pacienții cu diabet zaharat
- Adulților nevaccinați aflați la rsc de transmitere a VHB pe cale sexuală:
  - Partenerii sexuali ai unui pacient cu infecție VHB
  - Persoanele cu partneri sexuali multipli
  - Persoanele care au in antecedente boli cu transmitere sexuală
  - Bărbații care fac sex cu bărbații
- Adulților nevaccinați care au alți factori de risc pentru dobândirea infecției VHB:
  - Persoanele care urmează să călătorească în zone cu endemicitate medie și înaltă pentru VHB (Asia, Africa, America de Sud).
  - Pacienții cu boli hepatice cronice:
    - Hepatite cronice VHC
    - Hepatite cronice / ciroze etanolice
    - Steatoze hepatice
    - Hepatite autoimune
  - Pacienții cu infecție HIV

Mod de administrare

Vaccinul recombinant anti-VHB se adminsitrează intramuscular în deltoid. După o expunere accidentală, atunci când este necesară admisntrarea în scop profilactic atât a primei doze de vaccin anti-VHB, cât și a imunoglobulinelor anti-HBs, ele pot fi administrate concomitent, dar adminsitrarea se va efectua obligatoriu în zone anatomice diferite.

Scheme de administrare
Vaccinarea la copil:
În România, începând din 1995 s-a introdus în Programul Național de vaccinare vaccinarea anti-VHB a copiilor, cu obligativitatea administrării primei doze în maternitate, în primele 24 ore de la naștere.
La copil, vacinarea anti-VHB se face conform Programului național de vaccinare din țara repectivă. În România, schema de vaccinare anti-hepatită B constă în:

- Prima doză se administrează la naștere, în maternitate (în primele 12-24 h după naștere) cu vaccin monovalent anti-hepatită B
- Următoarele 3 doze se efectuează la vârsta de 2,4,11 luni, sub forma vaccinului hexavalent (DTPa-VPI-Hib-HepB)

Pentru nou-născuții din mame AgHBs (+) se recomandă:

- În primele 12 ore după naștere - efectuarea IM, în locuri anatomice diferite, a imunglobulinelor anti-HBs (30 Ui/Kg) și a primei doze de vaccin anti-VHB

- Efectuarea următoarelor doze de vaccin anti-VHB la vârsta de 1 și 6 luni pentru nou-născuții la terrnen și la 1,2 și 6 luni pentru nou-născuții prematur sau nou născuți cu greutate < 2000 g.
- La vîrsta de 9 luni se va evalua eficiența vaccinării prin efectuarea AgHBs și a AcHBs

Vaccinarea la copil (1-10 ani), adolescent și adult

Primovaccinarea anti-VHB este alcătuită din 3 doze, administrate după schema 0,1,6 luni sau 0,2,6 luni
Mai pot fi utilizate niște scheme rapide, în vederea obținerii unei protecții mai rapide:

- 0,1,2,12 luni (care asigură protecție după 3 luni)
- 0, 7, 21 - 30 zile, 12 luni – pentru vaccinul bivalent împotriva hepatita A și B (*Twinrix*), care poate fi utilizat numai după vârsta de 18 ani. El este recomandat atunci când se dorește o imunizare rapidă, mai ales în cazul unei călătorii în zone cu endemicitate înaltă atât pentru VHA, cât și pentru VHB.

Vaccinurile la pacienții hemodilaizați și la pacienții imunodeprimați se recomandă utilizarea vaccinurilor cu doză mai mare de AgHBs (Engerix *40 micrograme)*, precum și utlizarea unei scheme de primovaccinare compusă din 4 doze (0,1,2,6). După primovaccinare se recomandă dozarea anuală a titrului de AcHBs, cu administrarea unor doze de rapel atunci când titrul de anticorpi coboară sub pragul de protecție.
Conform ultimelor recomandări CDC și ACIP (MMWR, ianuarie 2018), nu mai sunt recomandate rapeulrile vaccinale sistematice la anumite intervale de timp și nici controlul serologic al titrului de AcHBs după vaccinarea competă, cu excepția câtorva situații:

- Copiii născuți din mame AgHBs (+)
- Personalul medical și paramedical
- Pacenții hemodializați
- Pacienții cu infecție HIV
- Pacienții cu imunodepresii
- Partenerii sexuali ai pacientilor cu infecție VHB

În cazul în care o persoana aflată la risc pentru infecția VHB nu răspunde printr-un ttitru protector de AcHBs după o primovaccinare cu 3 doze, se recomandă efectuarea unei doze suplimentare de vaccin cu măsurarea titrului de AcHBs după 1-2 luni . Dacă titrul de AcHBs rămâne subprotector se recomandă efectuarea și a următoarelor 2 doze, care să întregească o nouă schemă completă de vaccinare. Dacă și după a 2-a serie de câte 3 doze de vaccin, titrul de AcHBs rămâne tot sub pragul de protecție, se consideră că persoana respectivă este *"non-responder"* și nu se mai recomandă efectuarea unor doze suplimentare. Se recomandă însă o supraveghere anuală a markerilor serologici pentru VHB.
Deși nu este clar stabilit un număr maxim de doze de vaccin, se recomandă totuși a nu se depăși un număr total mai mare de 6 doze de vaccin anti-VHB pe parcursul vieții, deoarece un număr mai mare de doze nu și-a demonstrat eficiența.

Efecte adverse

Cele mai frecvent citate efecte advese sunt cele locale la locul injectării (durere, tumefacție).
După lansarea vacinului recombinant anti-Hepatita B a fost suspectată o legătură între vaccin și o serie de manifestări neurologice: scleroza multiplă, sindrom Giuillain Barre, nevrită optică. Numeroasele studii aprofundate efectuate ulterior au infirmat definitiv existența unei legături cauzale între vaccin și aceste boli.

3.9.2. Proflaxia nespecifică

Profilaxia nespecifică a hepatitei B constă în respectarea și aplicarea următoarelor măsuri:

- Sterilizarea corectă a instrumentarului medical
- Controlul sistematic al sângelui de la donatori (ALT, AST, AgHBs, AcHBs, AcHBc, Ac anti-VHC, serologie HIV, serologie HTLV etc) și aplicarea procedurilor de inactivare virală sângelui de la donatori.
- Screeningul sistematic la gravide prin efectuarea bateriei complete de markeri serologici pentru virusurile hepatitice: AgHBs, AcHBs, AcHBc, Anti-VHC, serologie HIV etc.
- Instruirea periodică a personalului medical în vederea cunoașterii și respectării stricte a măsurilor standard de precauție, pentru a evita expunerile accidentale la sânge infectat.
- Instruirea bolnavilor infectați cronic cu VHB pentru a evita transmiterea intrafamilială a infecției: evitarea utilizării în comun de forfecuțe de unghii, lame de ras, periuțe de dinți.
- Evitarea contactelor sexuale neprotejate: utilizarea prezervativelor.
- Măsuri de precauție adecvate privind asepsia pentru piercing, tatuaj: utilizarea de instrumente sterile, de unică folosință.
- Promovarea utilizării și furnizarea de seringi de unică folosință în rândul consumatorii de droguri.

4. HEPATITA VIRALĂ D (DELTA)

4.1. Etiologie

Virusul hepatitei Delta (VHD) este un virus ARN defectiv, de dimensiuni foarte mci, fără anvelopă, care aparține genului *Deltavirus*.
El are o caracteristică unică în patologia infecțioasă umană, aceea de a se afla în mod obligatoriu într-o legătură simbiotică cu un alt virus hepatotrop, virusul hepatitei B (VHB), cu care împarte anvelopa AgHBs pentru a se putea replica.
Infecția cu VHD nu poate deci surveni în absența infecției VHB, existând practic 2 situații distincte:

- Co-infecția VHB+VHD – atunci când pacientul se infectează concomitent cu ambele virusuri
- Supra-infecția – atunci când un pacient cu infecție cronică VHB se infectează la un moment dat și cu VHD.

VHD prezintă 8 genotipuri diferite.

4.2. Epidemiologie

Prevalența infecției VHD
Se estimează că 15 % dintre pacienții cu infecție cronică VHB sunt infectați cu VHD, ceea ce înseamnă între 36-60 de milioane de cazuri la nivel mondial. Prevalență infecție cu VHD la pacienții cu infecție cronică VHB variază foarte mult în funcție de prezența factorilor de risc, fiind estimată la:

- 10 % în absența unor factori de risc
- 17 % în cazul pacienților cu comportament sexual la risc
- 37 % în rândul consumatorilor de droguri pe cale intravenoasă.

Există niște zone geografice cu prevalentă ridicată a infecției cu VHD:

- Bazinul Mediteranean - mai ales Italia de Sud
- Europa de Est
- Asia Centrală și de Nord - în special Mongolia
- Africa subsahariană
- America de Sud – mai ales bazinul Amazonian.

Țara noastră se află în rândul țărilor cu prevalență ridicată a infecției cu VHD. Se estimează că 23% din pacienții AgHBs+ sunt infectați și cu VHD, dintre care 16,4% au viremie VHD detectabilă.
Prevalența infecției VHD la nivel mondial a scăzut semnificativ ca urmare a utilizării pe scară largă a vaccinării anti-VHB și a testării sistematice a sângelui de la donatori, dar în Europa se observă o recrudescență a infecției VHD datorată fenomenului de imigrație către Europa dinspre Africa.
Sursa de infecție este reprezentată de omul bolnav, cu infecție cronică dublă VHB+VHD.
Căile de transmitere ale VHD sunt similare cu cele ale VHB:

- Cel mai frecvent – VHD se transmite prin inoculare directă de sânge sau derivate de sânge (transfuzii, droguri iv) și mai puțin prin intermediul instrumentelor contaminate.
- Mult mai rar - VHD se poate transmite:
  - Pe cale sexuală
  - Pe cale materno-fetală (verticală)
  - Transmiterea intra-familială.

Receptivitate la infecție
Sunt receptivi la infecția VHD numai pacienții infectați cronic cu VHD.

4.3. Tablou clinic

Infecția cu VHD poate surveni în două moduri: co-infecție VHB+VHD sau suprainfecția cu VHD.

4.3.1. Coinfecție VHB+VHD

Coinfecția VHB+VHD survine atunci pacientul se infectează concomitent cu cele 2 virusuri, situație care are următoarele particularități evolutive:

- Îmbracă tabloul clinic al unei hepatite acute, uneori cu evoluție bifazică a icterului și a citolizei hepatice, cu câte o fază corespunzătoare fiecăruia din cele 2 virusuri
- Prezența VHD alături de VHB mărește riscul de hepatită acută fulminantă de la < 1% la 2%.

- Evoluția naturală a co-infecției va fi cea dictată de evoluția naturală a infecției VHB:
  - În 90% din cazuri evoluția hepatitei acute B va fi către vindecare, cu debarasare de ambele virusuri. Vindecarea hepatitei acute B (apariția AcHBs) este însoțită *de facto* și de vindecarea hepatitei D
  - În 10% din cazuri evoluția hepatitei acute B va fi către cronicizare. Prezența VHD nu crește riscul de cronicizare, dar hepatitele cronice survenite în urma co-infecției VHB+VHD au o evoluție mai rapidă către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular în comparație cu hepatita cronică cu VHB.

4.3.2. Suprainfecția cu VHD

Suprainfecția cu VHD survine atunci când un pacient cu infecție cronică VHB se infectează la un moment dat și cu VHD, situație care are următoarele particularități evolutive:

- La un pacient cu infecție VHB veche, VHD va găsi AgHBs din abundență, fapt care va favoriza replicarea masivă și îndelungată a VHD, cu următoarele consecințe negative:
  - VHD va inhibă replicarea VHB și va determina o scădere importantă până la dispariție a replicării tisulare și serice a VHB (ADN VHB), cu excepția pacienților imunodeprimați (ex.infecție HIV)
  - Adăugarea infecției VHD va agrava leziunile hepatice pre-existente prin accelerarea evoluției de la o infecție cronică inactivă către o hepatită cronică, de la o hepatită cronică către o ciroză hepatică și de la o ciroză hepatică către un carcinom hepatocelular.
  - Adăugarea infecției VHD va reduce eficacitatea tratamentelor antivirale anti-VHB.
- Suprainfecția VHD provoacă un tablou de hepatită acută cu VHD de sine stătătoare, care:
  - Îmbracă tablou de hepatită acută fulminantă în 20% din cazuri.
  - Evoluează în 80 % din cazuri spre o hepatită D cronică, fapt ce va complica și agrava evoluția hepatitei cronice B.

4.4. Diagnosticul etiologic

Testele de diagnostic etiologic pentru infecția cu VHD sunt absolut necesare pentru confirmarea diagnosticului și pot fi clasificate în:

- **Diagnostic serologic**:
  - Evidențierea IgG anti-VHD
  - Evidențierea IgM anti-VHD
- **Diagnostic virusologic**:
  - Evidențierea ARN-VHD în ser prin PCR
  - Evidențierea Ag VHD

4.4.1. Diagnosticul de infecție acută cu VHD

- ***Diagnostic virusologic*** în hepatita acută D constă în detecția ARN-VHD în ser prin PCR
  - Detecția de ARN-VHD la un pacient cu citoliză hepatică importantă (ALT x 10 ori LSN) și cu markeri serologici de infecție acută VHB (AgHBs+, IgM anti-HBc+) sugerează o hepatită acută D prin co-infecție VHB+VHD (Tabelul 5).
  - Detecția de ARN-VHD la un pacient cu citoliză hepatică importantă (ALT x 10 ori LSN) și cu markeri serologici de infecție cronică VHB (AgHBs+, absența IgM anti-HBc, IgG anti-HBc+) sugerează o hepatită acută D prin suprainfecție VHB+VHD (Tabelul 5).
- ***Diagnosticul serologic*** în hepatita acută D:
  - Ac IgM anti-VHD pot sugera o infecție recentă cu VHD, dar din păcate ei pot persista uneori și în faza cronică, motiv pentru care în unele țări utilizarea lor nu mai este recomandată de rutină.
  - Ac IgG anti-VHD apar mai târziu, după o "fereastra serologică", motiv pentru care evidențierea ARN-VHD prin PCR rămâne cea mai utilă pentru diagnosticul hepatitei acute D.

4.4.2. Diagnosticul de infecție cronică VHD

Diagnosticul serologic cu decelarea anticorpilor anti-VHD de tip IgG alături de markerii serologici de infecție cronică VHB (IgG anti-HBc+, IgM anti-HBc-) sugerează o infecție cronică VHB+VHD (Tabelul 5).

Toți pacienții Ag HBs+ trebuie să beneficieze anual de un test serologic pentru identificarea IgG anti-VHD, iar cei cu factori de risc vor trebui testați de 2-3 ori/an. Orice serologie VHD pozitivă impune efectuarea unui test PCR pentru depistarea ARN VHD.

În practica clinică curentă, este dificil de diferențiat coinfecția VHB-VHD de suprainfecția VHD, cu excepția următoarelor două situații:

- Existența unei coinfecții VHB-VHD în stadiul de hepatită acută, cu prezența IgM anti-HBc;
- Evidențierea unei suprainfecții VHD la un pacient infectat cronic cu VHB, care era monitorizat serologic regulat și la care se surprinde la un moment dat o seroconversie (pozitivarea IgG anti-VHD).

Tabelul 5. Diagnosticul serologic / virusologic diferențial între co-infecția VHB+VHD și suprainfecția VHB+VHD

	Co-infecție VHB+VHD	Supra-infecție VHB+VHD
Markeri serologici / virusologici VHB		
AgHBs	+	+
IgM anti-HBC	+	-
IgG anti-HBc	+	+
ADN-VHB	+	+
Markeri serologici / virusologici VHD		
ARN VHD / AgVHD	+	+
IgM anti-VHD	+	+
IgG anti-VHD	+	+

Există câteva situații întâlnite în practica clinică, care impun efectuarea markerilor pentru infecția VHD:
- Un tablou de hepatită acută virală (citoliză hepatică de peste 10 x LSN) la un pacient cunoscut cu infecție cronică VHB
- Un tablou de hepatită acută fulminantă
- O hepatită acută B cu persistența AgHBs, care are o evoluție rapidă către ctonicizare
- O evoluție rapidă a unei hepatitei cronice sau un tablou de ciroză hepatică la un pacient tânăr cu infecție VHB cunoscută

4.5. Evoluție

Hepatita acută datorată unei coinfecții VHB-VHD are un risc de 10-20 de ori mai mare de evoluție către o hepatită fulminantă în comparație cu hepatită acută B.
Suprainfecția VHD la un pacient infectat cronic cu VHB va accelera evoluția spre hepatită cronică activă, ciroză și carcinom hepatocelular.

4.6.Tratament

(a se vedea și capitolul 2. Terapia antivirală)

Interferonul alfa 2a pegylat este singurul tratament antiviral care și-a demonstrat o anumită eficiența asupra VHD, prin reducerea încărcăturii virale VHD. PegInterferonul alfa 2a poate fi adminsitrat ca monoterapie sau în combinație cu un tratament antiviral activ pe VHB din clasa analogilor nucleozidici/nucleotidici (Entecavir, Tenofovir), aceștia din urmă fiind din păcate ineficienți asupra VHD.
Durata minimă a tratamentului este de un an (48 săptămâni), dar din păcate recăderile sunt frecvente după încheierea tratamentului. Noile molecule cu acțiune asupra ciclului viral (inhibitori de pătrundere, inhibitorii de asamblare și inhibitorii de export ai particulelor virale) se află în diferite etape de evaluare în cadrul studiilor clinice. Una dintre aceste noi molecule, MYRCLUDEX se fixează pe receptorul NTCP (transportor de săruri biliare) al membranei bazale a hepatocitului și inhibă pătrunderea VHB și VHD. Într-un studiu pilot de fază II, și-a demonstrat eficacitatea în asociere cu PegInterferonul alfa, permițând controlul încărcăturii virale VHD la aproximativ 50 % din pacienți. Riscul de recădere după încheierea tratamentului rămâne totuși o provocare majoră și pentru aceste noi molecule.

4.7. Profilaxie

Profilaxia hepatitei delta se bazează pe profilaxia hepatitei B, fiindca o bună prevenție a infectării cu VHB, va asigura concomitent și prevenția infecției cu VHD.
Vaccinarea anti-hepatită B oferă protecție dublă, atât împotriva infecției VHB, cât și implicit împotriva infecției VHD.
Nu există un vaccin anti-VHD.

5. HEPATITA VIRALĂ C

5.1. Etiologie

Virusul hepatitei C (VHC) este un virus ARN cu anvelopă, din familia *Flaviviridae*, genul *Hepacavirus*, care a fost identificat în 1989 prin tehnici de biologie moleculară. VHC nu a putut fi încă cultivat pe culturi celulare, dar genomul său a fost identificat și "cartografiat" prin tehnici de biologie moleculară originale, fapt care a permis clonarea acizilor nucleici prezenți în plasma infectată, astfel încât la ora actuală se cunoaște exact secvențialitatea ARN-VHC.
VHC are o mare variabilitate genetică, motiv pentru care nu s-a putut încă prepara un vaccin eficient asupra VHC. Sunt descrise 7 genotipuri distincte de VHC (1-7), care diferă între ele în proporție de 30% din punct de

vedere al secvențelor nucleotiduce. Fiecare genotip are mai multe sub-tipuri, existând în total peste 50 de sub-tipuri diferite. În țara noastră cel mai răspândit genotip de VHC este genotipul 1b.
VHC este un virus cu hepatotropism primar, principala celulă țintă fiind hepatocitul, dar el este în mod secundar și un virus limfotrop, putând infecta și mononuclearele periferice. VHC este un virus oncogen, capabil să producă hepatocarcinom hepatic. El este implicat și în geneza unor limfoproliferări maligne non-hodgkiniene.
VHC are un discret efect citopatogen, astfel încât leziunile hepatocitare sunt produse prin mecansim mixt: acțiunea citopatogenă directă a VHC și leziuni mediate imunologic.
După o hepatită acută C, 65-86% din pacienți rămân cu infecție VHC cronică replicativă, cu viremie detectabilă.

5.2. Epidemiologie

Prevalența infecției VHC
Înainte de introducerea noilor antivirale cu acțiune directă asupra VHC, OMS estima că 3% din populația globului era infectată cu VHC, ceea ce însemna un total de peste 200 milioane de persoane infectate. În Europa se estima că 1-2% din populație era infectată, cu procente mai mari în țările din sudul Europei comparativ cu țările nordice. În țara noastră se estima că 3,2% din populație era infectată cu VHC, ceea ce însemna aproximativ 500.000 persoane infectate, din care 80% aveau viremii VHC detectabile. În România, peste 95% din cazuri sunt produse de genotipul 1b de VHC.
În 2011, seroprevalența VHC (obiectivată prin prezența anticorpilor anti-VHC) în populația generală adultă din Franța era estimată la 0,75 %, iar prevalența în funcție de prezența ARN VHC a fost estimată la 0,42 %, ceea ce corespundea unui număr de 192 700 de persoane infectate cronic cu VHC, cu mențiunea că o treime dintre acestea nu își cunoșteau seropozitivitatea față de VHC. Prevalența infecției VHC a scăzut considerabil datorită accesului la antiviralele cu acțiune directă (AAD), fapt care a permis în Franța, ca începând din 2014 să fie vindecați aproximativ 15 000 de pacienți / an. În 2018, se estima că în Franța erau 120 000 de persoane infectate cronic cu VHC, care încă nu fuseseră tratate cu AAD.
În țările industrializate, se estimează că infecția cu VHC este responsabilă de:
- 20 % din cazurile de hepatită acută
- 70 % din hepatitele cronice
- 40 % din cirozele decompensate
- 60 % din carcinoamele hepatocelulare (CHC)
- 30 % din transplanturile hepatice.

În pofida existenței la ora actuală a unei terapii antivirale care poate vindeca infecția cu VHC, această infecție continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, motiv pentru care OMS si-a propus un obiectiv foarte ambițios pentru anul 2030, acela de a eradica infecția cu VHC prin creșterea accesului populației atât la screening-ul pentru VHC, cât și la noile terapii antivirale din calsa AAD pentru cei infectați. Prin depistarea, tratarea si vindecarea celor infectați se va reduce rezervorul de infecție VHC din natură și se va putea spera la obținerea eradicării infecției VHC.
Distribuția geografică a infecției VHC în lume are mari variații de la o zonă la alta. Există astfel:
- Zone cu prevalență scăzută a infecției cu VHC (< 0,5%): țările din Europa de Nord, Canada, Elveția
- Zone cu prevalență intermediară (1%): SUA, țările Europei de Vest
- Zone cu prevalență înaltă (2-10%): țări din Africa, Asia, America de Sud, Europa de Est (inclusiv România).

Sursa de infecție
Sursa se infecție pentru infecția VHC este reprezentată de omul bolnav cu:
- Hepatită acută cu VHC
- Hepatită cronică cu VHC
- Ciroză hepatică cu VHC
- Carcinom hepatocelular cu VHC.

Căile de transmitere
Căile de transmitere pentru VHC sunt similare cu cele descrise la VHB (a se vedea subcapitolul respectiv), existând însă câteva particularități pentru VHC:
- În majoritatea cazurilor, contaminarea cu VHC se face prin **contact cu sânge infectat:** transfuzii de sânge sau derivate de sânge, consum de droguri pe cale intravenoasă sau intranazală, utilizarea de instrumente sau materiale medicale contaminate cu sânge infectat.
    - Consumatorii de droguri pe cale intravenoasă (CDIV) au o prevalența înaltă a infecție cu VHC (50-90 %) în țările cu nivel economic ridicat, motiv pentru care aceștia rămân principala sursă de infecție, iar utilizarea de droguri pe cale intravenoasă rămâne principala cale de transmutere a VHC în țările dezvoltate.

- Riscul de contaminare post-transfuzională cu VHC în țările dezvoltate a fost aproape eliminat ca urmare a utilizării testelor PCR de identificare a ARN-VHC pentru tot sângele donat. Se estimează că în aceste țări, riscul rezidual de transmitere post-transfuzională este de 1 caz / 6 500 000 unități de sânge donat.

- Riscul de **transmitere sexuală** este considerat extrem de scăzut la cuplurile heterosexuale, dar este însemnat în cazul raporturilor sexuale traumatice (microsângerări), mai ales la bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați (BSB) și mai ales în cazul co-infecției VHC-HIV. Riscul de transmitere a VHC crește atunci când se consumă ocazional droguri pentru intensificarea plăcerii sexuale. La persoanele cu comportament sexual la risc se estimează că riscul de dobândire a infecției cu VHC este de 0,4-1,8% pe an. Riscul de transmitere pe cale sexuală a infecției cu VHC este mai mic decât pentru infecția cu VHB.
- Riscul de contaminare **după înțepătura accidentală în ac contaminat cu sânge** provenit de la o persoană viremică pentru VHC este cuprins între 1-10 % și depinde de nivelul viremiei VHC la pacientul sursă. Pentru VHB riscul de contaminare pe această cale pentru persoanele nevaccinate anti-VHB este mai mare decât pentru VHC (30%), iar pentru infecția HIV acest risc este mai mic decâi pentru VHC (0,5%). Pentru evitarea transmiterii VHC, VHB sau HIV prin expunere profesională accidentală, se impune aplicarea sistematică în toate unitățile de îngrijire atât a măsurilor standard de prevenție a expunerii, cât și a unei conduite specifice în cazul unei expuneri accidentale.
- Riscul de **transmitere verticală** de la mamă la copil este de 5 %, dar poate ajunge la 15-20% în cazul în care mama este coinfectată HIV+VHC. Infecția VHC nu se transmite prin laptele matern.
- Alte căi de transmitere sunt legate de **utilizarea unor materiale nesterilizate pentru manevre invazive cu efracție cutaneo-mucoasă**: endoscopie cu biopsierea mucoasei, piercing, tatuaje, acupunctură, mezoterapie, găurirea lobului urechii, sclerozarea de varice, utilizarea de ace incorect sterilizate sau ace cu utilizare multiplă.
- Modul de contaminare cu VHC rămâne **necunoscut** în 20-30 % din cazuri.

Populațiile la risc pentru a se infecta cu VHC

Populațiile la risc pentru a se infecta cu VHC sunt similare cu cele descrise la infecția VHB:

- Personalul medical: în special petrsonalul din specialitățile chirurgicale, medicină de urgență, stomatologie, laboratoare, centrele de dializă și centrele de transfuzii
- Pacienții politransfuzați, mai ales cei transfuzați înainte de 1995, când testarea sistematică pentru VHC a sângelui de la donatori nu era sistematică și nu erau disponibile încă teste serologice cu o bună sensibilitate și specificitate.
- Pacienții hemodializați, pentru care riscul de infectare este estimat la 30%.
- Pacienții transplantați
- Persoanele care au în familie sau în anturajul apropiat bolnavi cu infecție cronică VHC, cu viremie detectabilă.
- CDIV
- Persoanele cu comportament sexual la risc: sex neprotejat cu parteneri sexuali multipli; antecedente de boli transmise sexual; BSB.
- Persoanele cu tatuaje, body piercing-uri efectuate în condiții improprii
- Deținuții.

5.3. Patogenie

- VHC este un virus ARN alcătuit din capsidă și anvelopă. Replicarea virală și sinteza proteinelor virale se desfășoară în citoplasma celulară, după care virionii nou formați sunt eliminați prin exocitoză în afara celulei. Principala celulă țintă pentru infecția cu HVC este reprezentată de hepatocit.
- Răspunsul imun intrahepatic joacă un rol-cheie în patogenia leziunilor hepatice asociate infecției VHC. Cronicizarea infecției VHC este rezultatul eșecului răspunsului imun al gazdei împotriva VHC. Acest eșec a fost demonstrat mai ales în cazul răspunsului imun celular specific mediat de LTCD4+: la pacienții care evoluează către eliminarea spontană a infecției VHC, răspunsul imun celular specific este puternic, în timp ce la subiecții care dezvoltă o infecție cronică cu VHC răspunsul imun celular specific este slab. Fenomenul de "evadare" a VHC din calea răspunsului imun al gadzei se pare că are la bază cantitatea mare de virusuri produsă zilnic (10^{12} virioni/zi) și marea variabilitate genetică a VHC.
- VHC, fiind un virus puțin citopatogen, gravitatea leziunilor hepatice nu va fi direct proporțională cu intensitatea replicării virale, dar va fi strâns legată de răspunsul imun al gazdei. Printr-un mecanism mediat imunologic vor fi eliminate hepatocitele infectate, dar atunci când răspunsul imun este foarte intens vor fi distruse și numeroase hepatocite neinfectate.

- Histologic, hepatita cronică VHC se caracterizează prin prezența infiltratelor limfoplasmocitare în spațiile porte și prin instalarea unei inflamații lobulare însoțite de leziuni necrotice. Evoluția se va face în timp către constituirea și accentuarea fibrozei hepatice, care poate evolua către ciroză hepatică. Intensitatea fibrozei hepatice reprezintă un semn de gravitate. Steatoza macroveziculară este frecventă, în special în cazul genotipului 3 de VHC și poate evolua în timp către fibroză.
- VHC are limfotropism secundar, putând infecta și limfomononuclearele periferice. Limfoctele B infectate cu VHC vor avea o proliferare clonală, care poate evolua în timp spre o limfoproliferare malignă non-hodgkiniană de celulă B, de obicei extranodală. Limfocitele B infectate pot antrena sinteza de crioglobuline, factor reumatoid și autoanticorpi, care pot explica apariția unor manifestări extrahepatice prin mecanism autoimun in hepatita cronică VHC. La aproximativ 50% din pacienții cu hepatită cronică VHC se decelează crioglobuline, iar crioglobulinemia mixtă esențială (tip II) asociată infecției cronice VHC este considerată un stadiu pre-limfomatos, care poate evolua către un limfom limfoplasmocitoid.

5.4. Tablou clinic. Evoluție naturală. Forme clinice

5.4.1. Hepatita acută C

Perioada de incubație variază de obicei între 15-90 de zile, cu o durată medie în jurul a 30 de zile.
Perioada de stare:

- Se apreciază că 90-95% din cazurile de hepatită acută C sunt paucisimptomatice sau asimptomatice și anicterice, motiv pentru care ele trec de cele mai multe ori neobservate clinic și rămân nediagnosticate, cu toate că valorile ALT sunt mult crescute, atingând valori de peste 10-20 de ori mai mari decât LSN. Astfel, în marea majoritatea a cazurilor infecția cu VHC nu este diagnosticată în timpul infecției acute, diagnosticul stabilindu-se de obicei în stadiul de hepatită cronică VHC, ciroză cu VHC sau carcinom hepatocelular cu VHC.
- Numai 5-10% din cazurile de hepatită acută C sunt simptomatice și icterice, îmbrăcând un tablou clinic similar cu cel al hepatitei acute A sau B (a se vedea tabloul clinic al hepatitelor acute A și B), având însă câteva particularități:
    - Perioadă preicterică scurtă: 1 săptămână
    - Icter prelungit, cu evoluție ondulantă, însoțit de o citoliză hepatică prelungită și ondulantă
    - Evoluție către cronicizare în 85-90% din cazurile de hepatită acută C.
- Îm puținele cazuri în care infecția cu VHC este diagnosticată în faza de hepatită acută C, de obicei diagnosticul este pus în cadrul monitorizării sistematice a ALT și a serologiei VHC la subiecții aflați la risc de contaminare (CDIV,BSB).
- Formele fulminante de hepatită acută C sunt extrem de rare.
- Evoluția naturală a hepatitei acute C (Fig.4) se face către cronicizare în majoritatea cazurilor (65-85%), procentele fiind mai mari la persoanele cu imunosupresie. Numai în 15 - 30 % din cazuri evoluția se face către vindecarea unei hepatite acute C, care este sugerată de persistența timp de 6 luni a viremiei VHC nedetectabile și a ALT cu valori normale.

5.4.2. Hepatita cronică C

VHC reprezintă cea mai frecventă etiologie în rândul hepatitelor cronice. În majoritatea cazurilor hepatita cronică C este asimptomatică.
În **formele asimptomatice**, diagnosticul se stabilește de obicei în urma unui bilanț biologic de rutină, care decelează citoliză hepatică, pornind de la care se vor efectua markerii serologici virali si se vor decela Ac anti-VHC. Orice serologie pozitivă pentru VHC impune efectuarea imediată a unei viremii VHC (ARN-VHC).
În **formele simptomatice** simptomul cel mai frecvent este astenia fizică, care poate determina pacientul să efectueze un bilanț biologic, în urma căruia se poate decela citoliză hepatică, care va impune efectuarea unor markeri serologici virali, ce vor evidenția Ac anti-VHC.
Valoarea normală a ALT nu exclude prezența unor leziuni hepatice, uneori severe, motiv pentru care evaluarea fibrozei hepatice trebuie efectuată sistematic pentru orice caz nou diagnosticat de hepatită cronică C.
Evoluția hepatitei cronice active VHC (Fig.4) se îndreaptă spre **ciroză hepatică** în 20 % din cazuri. Ciroza hepatică apare după un interval de 10-30 de ani de evoluție, în funcție de prezența sau absența unor cofactori agravanți, care grăbesc evoluția către ciroză:

- Sexul masculin
- Consumul de alcool
- Coinfecție HIV-HCV (viremia înaltă HIV și număr mic de LTCD4)
- Co-infecția HVB-HVC

- Imunodepresia
- Steatohepatită
- Durata evoluției infecției VHC
- Vârsta mică la momentul contaminării.

În cazul cirozei, riscul de evoluție către **boală hepatică terminală** este de 6% pe an, iar riscul de evoluție către **carcinomul hepatocelular** (CHC) este între 1-4 % pe an. Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu CHC este de sub 5%. În stadiul de ciroză decompensată, simptomatologia nu diferă de cea a cirozelor de altă etiologie (ex. alcoolică). Se estimează că dintre pacienții ajunși în stadiul de ciroză hepatică sau CHC, 3-4% pe an vor avea nevoie de transplant hepatic.

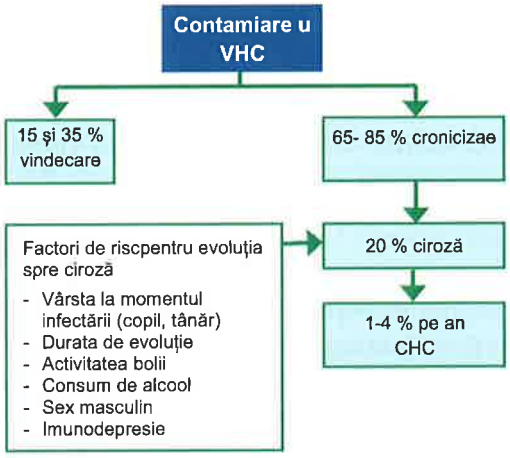


Figura 4. Evoluția naturală a infecției VHC

5.4.3. Manifestări extrahepatice

Hepatita cronică C este o boală sistemică, care afectează în mod primordial ficatul. Ea antrenează astenie fizică, uneori foarte marcată și poate fi însoțită de manifestări extrahepatice.
Lista bolilor cronice extrahepatice care au fost asociate cu infecția VHC s-a extins progresiv de-a lungul anilor, ele putând fi clasificate în 2 mari categorii: boli autoimune și sindroame limfoproliferative cronice.

Bolile cronice cu mecanism imun sau autoimun care pot fi asociate cu infecția VHC sunt:
- Crioglobulinemia mixtă de tip II
- Tiroidita Hashimto și/sau hipotiroidie, cu sau fără anticorpi antitiroidieni (ATPO)
- Glomerulonefrita membrano-proliferativă
- Sindromul Sjögren cu sialadenită limfocitară
- Lichenul plan
- Prurigo nodular
- Porfirie cutanată tardivă sporadică de tip 1
- Vasculita leucocitoclazică
- Hepatită autoimună de tip 2, cu anticorpi anti-LKM1 (*Liver-Kidney Microsomes*)
- Eritemul polimorf
- Artralgii / artrite cu prezența de factor reumatoid
- Periaterita nodoasă
- Diabet de tip 2 (VHC - genotip 3a)

Sindroamele limfoproliferative cronice asociate infecției VHC au următoarele particularități:
- Limfoame maligne non-hodgkiniene (LMNH), cu celulă B, cu localizări extraganglionare. Predomină formele indolente de LMNH, cu agresivitate redusă sau medie, care evoluează uneori către remisiune după vindecarea infecției VHC sub tratament antiviral cu acțiune directă.
- Limfoplasmocitoame
- Limfom gastric Malt

Aproximativ 15-20 % din pacienții cu infecție HIV sunt co-infectați cu VHC. Prezența HIV are un impact negativ asupra evoluției infecției VHC, care constă în:
- Creșterea replicării VHC cu încărcături virale înalte de VHC
- Creșterea riscului de transmitere sexuală, parenterală și materno-fetală a VHC
- Accelerarea progresiei fibrozei hepatice
- Creșterea riscului de evoluție rapidă spre ciroză hepatică și CHC.

5.5. Diagnostic de laborator

5.5.1. Diagnosticul de laborator nespecific în hepatita acută C

Sindromul de citoliză hepatică

În hepatita acută C, creşterea ALT şi AST este în general moderată, cu valori care de obicei nu depăşesc un nivel de 10-15 ori mai mare decât LSN. Media valorilor ALT / AST este mai mică în hepatita acuta C faţă de hepatita acută A. Citoliza hepatică poate fi prelungită, lent regresivă şi uneori are o evoluţie ondulantă.

Sindromul de colestază însoţeşte de regulă sindromul de citoliză hepatică, colestaza fiind de cele mai multe ori anicterică.

Spre deosebire de hepatita acută C, în hepatita cronică C valorile ALT sunt în general puţin crescute, variind între 1,5-3 ori peste LSN şi au o evoluţie fluctuantă, cu episoade repetate de citoliză, mai mult sau mai puţin prelungite.

5.5.2. Diagnosticul de laborator specific (etiologic) în hepatita acută C

5.5.2.1. Diagnostic serologic

Diagnosticul serologic se bazează pe identificarea anticorpilor anti-VHC (AcVHC) prin teste ELISA de generaţia a 3-a, cu sensibilitate înaltă, ceea ce înseamnă un risc extrem de mic de rezultate fals negative.

Pot apare uneori rezutate fals-pozitive la testele ELISA pentru VHC, principalele cauze fiind bolile autoimune (prezenţa factorului reumatoid) sau alte infecţii virale.

În cazul unui rezultat neconcludent la un test ELISA se recomandă repetarea acestuia, efectuarea unui test serologic de confirmare RIBA (*Recombinant Immunoblot Assay*), precum şi efectuarea unui test PCR pentru decelarea ARN-VHC.

Într-o hepatită acută C, seroconversia de la Ac anti-HVC negativi la Ac anti-HCV pozitivi are loc tardiv, după:

- Un interval de până la 12 săptămâni de la momentul contaminării
- Un interval de 15-30 de zile după atingerea vârfului valorilor transaminazelor.

Astfel, în timpul evoluţiei hepatitei acute C, în timp ce pacientul este simptomatic şi are citoliză hepatică de peste 10 ori mai mare decât LSN, AcVHC sunt absenţi. Înainte de momentul apariţiei seroconversiei, diagnosticul de hepatită acută C se bazează pe:

- Excludera altor cauze virale de hepatită acută: markeri serologici negativi pentru hepatita acută A (absenţa IgM anti-VHA), pentru hepatita acută B (AgHBs negativ, IgM anti-HBc negativ), pentru hepatita acută E (IgM anti-VHE negativ), pentrru primoinfecia CMV (IgM anti-CMV negativ) si pentru primoinfecia EBV (IgM anti-VCA-EBV negativi)
- ARN-VHC pozitiv

În cazul în care hepatita acută C a fost diagnosticată înainte de apariţia seroconvesriei se recomandă repetarea periodică a serologiei VHC pentru a surprinde apariţia seroconversiei.

Având în vedere seroconversia tardivă din hepatita acută C, după o expunerea accidentală la sânge sau lichide biologice se recomandă efectuarea sistematică a unui test ELISA pentru identificarea AcVHC la 3-4 luni după accidentul de expunere.

Depistarea întâmplătoare a AcVHC arată ca pacientul a avut un contact anterior cu VHC, dar nu poate diferenţia între ele următoarele 3 situaţii:

- Infecţia a fost dobândită în trecut şi este actualmente vindecată
- Infecţia a fost dobândită în trecut şi s-a cronicizat
- Infecţia a fost tratată cu antivirale cu acţiune directa (AAD) şi s-a vindecat

În plus, descoperirea întâmplătoare a AcVHC nu ne poate spune dacă infecţia este replicativă sau non-replicativă, dacă pacientul este contagios sau non-contagios, motiv pentru care este absolut necesară efectuarea unei viremii VHC imediat după decelarea AcVHC la un bilant de rutină.

Testele serologice actuale nu permit diferenţierea între pacienţii cu infecţie cronică VHC, persoanele imunizate natural după o hepatită acută C şi/sau persoanele vindecate de infecţia cu VHC după tratament antiviral cu AAD, deoarece toate aceste 3 categorii de pacienţi vor avea AcVHC pozitivi. În schimb, viremia VHC determinată prin teste de biologie moleculară (PCR) va fi pozitivă la pacienţii cu hepatită cronică VHC şi negativă la cei imunizaţi natural sau la cei vindecaţi după un tratament antiviral cu AAD.

Anticorpii anti-VHC detectaţi prin testele ELISA nu sunt anticorpi protectori, motiv pentru care este posibilă o nouă contaminare cu VHC după vindecarea spontană sau după terapia antivirală cu AAD a unei prime hepatite C.

Se recomandă medicilor din toate specialităţile să contribuie la efectuarea unui screening serologic pentru VHC cât mai larg în populaţia generală a ţării noastre, în vederea diagnsotciării unui număr cât mai mare de pacienţi şi a creşterii accesului acestora la noile terapii antivirale, care actualmente asigură vindecarea infecţiei.

Screeningul serologic pentru VHC trebuie efectuat cu prioritate grupelor populaționale aflate la risc pentru a fi contaminate cu VHC:

- Personalul medical
- Pacienții cu valori persistent crescute ale ALT și AST de etiologie neprecizată
- Pacienți cu astenie fizică persistentă de etiologie neprecizată
- CDIV
- Pacienții care au primit transfuzii înainte de 1995
- Pacienții dializați
- Persoanele cu comportament sexual la risc (parteneri sexuali multipli, BSB)
- Partenerii sexuali ai pacienților cunoscuți cu infecție VHC
- Persoanele cu antecedente de boli sexual transmisibile.
- Pacienții seropozitivi HIV
- Persoanele cu tatuaje, piercing-uri etc

5.5.2.2. Teste de biologie moleculară

Din cauza limitelor serologiei VHC, testele de biologie moleculară sunt foarte utile în diagnosticul infecției VHC,

Teste de amplificare genică (PCR)

- RT-PCR (*Real-time-PCR*) pentru decelarea ARN-VHC este realizată actualmente cu teste cantitative foarte sensibile, cu un prag de detecție < 12 UI/ml. Aceste teste detectează și cuantifică ARN-VHC din plasma pacientului infectat.
- Într-o hepatită acută C, ARN-VHC poate fi detectat în plasma pacientului după 1 săptămână de la contaminare, spre deosebire de AcVHC, care apar tardiv, după 12 săptămâni de la momentul contaminării.
- Atunci când la un pacient se decelează AcVHC trebuie efectuată sistematic o viremie VHC, penrtru a confirma sau infirma o infecție cronică cu VHC.
- PCR permite diferențierea între:
  - O infecție activă cu VHC - când viremia VHC este pozitivă
  - O infecție VHC vindecată - când viremia VHC este negativă
- PCR permite diagnosticarea unei reinfecții cu VHC după vindecarea unei prime infecții VHC.
- PCR permit confirmarea sau infirmarea diagnosticului de infecție VHC atunci când testele ELISA au rezultate incerte sau discordante.
- PCR permite diagnosticarea infecției VHC la nou-născutul infectat vertical de la o mamă cu infecție VHC. În această situație diagnosticul serologic nu este de ajutor, deoarece nou-născutul va avea AcVHC transferați pasiv (transplacentar) de la mamă, motiv pentru care prezența AcVHC la nou-născut nu este suficientă pentru a afirma că nou-născutul este infectat.
- Testele PCR permit monitorizarea eficienței tratamentului antiviral. Cuantificarea în dinamică a încărcăturii virale sub terapia antivirală permite urmărirea curbei descendente a încărcăturii virale în primele săptămâni de tratament.
- Cazurile de infecție VHC cu serologie negativă și PCR pozitiv sunt extrem de rare, putând fi observate în următoarele situații:
  - în cazul unei infecții acute / recente cu VHC, când seroconversia încă nu a avut loc
  - la pacienții coinfectați HCV+HIV, atunci când infecția HIV este într-un stadiu avansat de evoluție.

Genotiparea VHC

În cazul în care prin PCR se detectează ARN-VHC se poate solicita determinarea genotipului de VHC. Există 7 genotipuri diferite, fiecare cu mai multe subtipuri și cu o anumită distribuție geografică. Determinarea genotipului este mai puțin importantă având în vedere că generațiile noi de antivirale din clasa AAD au o activitate pan-genotipică. În țara noastră predomină net genotipul 1b, motiv pentru care genotiparea nu este necesară înainte de inițierea terapiei antivirale. Genotiparea rămâne însă utilă la pacienții din grupele de risc pentru reinfecția cu alt genotip de VHC (CDIV, BSB). Genotipul 3 este asociat unui risc mai ridicat de steatoză hepatică

Teste de identificare a rezistenței VHC la antivirale

Testele de identificare a rezistenței VHC la antivirale sunt teste de biologie moleculară dificil de realizat, care nu sunt bine standardizate. Ele sunt recomandate și utile numai după eșecul terapeutic la un prim tratament antiviral cu AAD, în scopul identificării mutațiilor de rezistență la noile antivirale (AAD) și pentru a alege antiviralul potrivit pentru retratament.

5.6. Evaluarea pacientului cu hepatită cronică C

Bilanțul pacientului cu hepatită cronică C are scopul de a evalua gravitatea bolii hepatice, de a depista comorbiditățile și manifestările extrahepatice.

5.6.1. Bilanțul biologic inițial

Bilanțul inițial al bolii hepatice presupune dozarea transaminazelor (ALT, AST), cuantificarea încărcăturii virale prin PCR, determinarea genotipului VHC, hemograma (numărul de trombocite), GGT, creatinina, rata de filtrare glomerulară, TP/CP sau INR, albuminemia și alfafetoproteina (AFP).

5.6.2. Evaluarea fibrozei hepatice

Evaluarea gravității bolii hepatice trebuie efectuată sistematic, imediat după diagnosticarea unei infecții cronice cu VHC, pentru a depista precoce semnele de ciroză hepatică.

Vor fi utilizate metode neinvazive de diagnosticare a fibrozei hepatice:

- Elastografie cu măsurarea elasticității hepatice
- Fibroscan
- Teste sanguine: APRI®, FIB-4 ®, FibroTest®, Fibromax®, Hepascore®.

Chiar dacă ciroza hepatică este clinic evidentă, metodele neinvazive de diagnosticare a fibrozei hepatice trebuie efectuate în vederea aprecierii prognosticului.

Puncția-biopsie hepatică (PBH) nu mai este recomandată în cazul hepatitei cronice C fără comorbidități. Atunci când apar discordanțe între rezultatele metodelor neinvazive, pentru monitorizarea pacientului va fi luat în considerare rezultatul care indică nivelul cel mai ridicat de fibroză.

La pacienții care prezintă o valoare a rigidității hepatice > 20 kPa și un nivel al trombocitelor < 150 000/mm3 este absolut necesară efectuarea unei endoscopii digestive superioare (EDS) în vederea depistării varicelor esofagiene. În absența varicelor esofagiene este suficient ca pacienții să fie monitorizați anual prin măsurarea elasticității hepatice și numărătoarea trombocitelor.

La pacienții cu ciroză hepatică cu VHC trebuie efectuat screeningul pentru CHC la fiecare 6 luni prin ecografie abdominală și AFP.

5.6.3. Depistarea unei alte cauze de afectare hepatică

La un pacient cu hepatită cronică VHC se recomandă depistarea și tratarea celorlalte hepatopatii hepatice și a bolilor extrahepatice co-existente, precum și depistarea și eliminarea factoriilor care pot accelera evoluția naturală a hepatitei C către ciroză hepatică și CHC: diabetul zaharat, obezitatea, dislipidemia, bolile autoimune, bolile metabolice.

În acest scop, la orice pacient cu hepatită cronică C trebuie efectuate următoarele evaluări:

- Evaluarea consumul de alcool și în cazul unui consum excesiv de alcool se va recomanda sevrajul, oferind pacientului asistență medicală de specialitate în acest sens.
- Markerii serologici virali pentru:
    - VHB (Ag HBs, AcHBc, AcHBs, viremie VHB)
    - VHD (IgG anti-VHD, IgM anti-VHD, AgVHD, viremie VHD)
    - VHA (IgG anti-VHA),
    - Serologie HIV

La pacienții seronegativi pentru VHB și VHA se va recomanda vaccinarea anti-VHA și anti-VHB.

În timpul tratamentului antiviral al hepatitei C cu AAD, dacă pacientul este co-infectat cu VHB (Ag HBs+ sau IgGHBc pozitivi) există riscul de reactivare a infecției cu VHB, care poate îmbrăca aspectul unei hepatite acute, uneori severă.

5.6.4. Evaluarea medicației concomitente înainte de inițierea terapiei antivirale anti-VHC cu AAD

Din cauza interacțiunilor medicamentoase dintre terapia AAD și alte clase de medicamente este necesară o anamneză atentă în vederea identificării tuturor medicamentelor din schema terapeutică obișnuită a pacientului, inclusiv automedicația și medicația naturistă.

În timpul terapiei antivirale cu AAD este contraindicat ceaiul de sunătoare și sucul de grapfrut, deoarece ele antrenează o scădere a concentrației plasmatice a antiviralelor AAD și implicit o scădere a eficienței acestora.

Este recomandată verificarea interacțiunilor medicamentoase între tratamentul antiviral cu AAD și fiecare din medicamentele aflate în co-medicația curentă a pacientului. Această verificare poate fi efectuată cu ușurință pe site-ul web www.hep-druginteractions.org.

Se recomandă instruirea pacientului în vederea unei bune aderențe la tratament, a respectării posologiei și a modului de adminsitrare precum și în vederea evitării interacțiunilor medicamentoase. Pacientul trebuie sfătuit să își anunțe medicul curant ori de câte ori are nevoie de un nou medicament în timpul terapiei antivirale cu AAD.

5.7. Diagnostic pozitiv de hepatită acută C

Fiind asimptomatică și anictерică în marea majoritate a cazurilor, hepatita acută C trece de obicei neobservată și nediagnosticată, astfel încât infecția cu VHC este depistată de obicei în stadiul de hepatită cronică sau ciroză hepatică.
Atunci când este simptomatică, diagnosticul pozitiv de hepatită acută C se bazează pe următoarele categorii de argumente:

Argumente epidemiologice:
Pacient aparținând unei grupe populaționale la risc pentru infecția cu VHC:
- CDIV
- Pacient transfuzat recent
- Cadru medical
- Comportament sexual la risc (BSB)

Argumente clinice:
- Incubația medie 30 de zile
- Perioada preictерică scurtă
- Tablou clinic similar cu cel al celorlalte hepatite acute virale

Modificări nespecifice de laborator:
- Citoliză hepatică de peste 10 ori mai mare decât LSN, care atinge însă valori maxime mai mici decât în hepatita acută A și B. În hepatita acută C citoliza este deseori persistentă, fiind lent regresivă.
- Sindrom de colestază discretă
- Scăderea ușoară a concentrației de protrombină, formele severe și fulminante de hepatită acută C fiind rarisime.

Modificări specifice de laborator:
- Deoarece seroconversia în hepatita acută C survine tardiv în evoluția bolii, atunci când se suspectează o hepatita acută C se efectuează viremia VHC, care dacă este pozitivă confirmă diagnosticul de hepatită acută C la un pacient cu citoliză hepatică de peste 10 ori mai mare decât LSN, care nu are AcVHC și nici markeri serologici pentru alte hepatite acute virale.

5.8. Tratamentul antiviral în infecția cu VHC

(a se vedea și capitolul 2. Terapia antivirală)

În hepatita cronică cu VHC obiectivul tratamentului antiviral este vindecarea infecției VHC, obiectivată prin apariția unui răspuns virusologic susținut, sinonim cu eradicarea infecției VHC din organism. Vindecarea este definită prin viremia VHC negativă (ARN-VHC nedetectabil) la 12 săptămâni după încheierea tratamentului antiviral.
În prezent, tratamentele antivirale pentru hepatita C permit vindecarea din punct de vedere virusologic a peste 95 % din pacienți. Este pentru prima dată când un tratament permite eradicarea definitivă a unei infecții virale cronice.
Vindecarea din punct de vedere virusologic a hepatitei cronice C este urmată de regresia progresivă a fibrozei hepatice, dar nu este sinonimă cu vindecarea bolii hepatice, mai ales dacă boala hepatică era ajunsă în stadiul de ciroză hepatică în momentul inițierii tratamentului antiviral.
După obținerea vindecării virusologice, pacienții cirotici trebuie să fie în continuare permanent monitorizați deoarece riscul de evoluție către CHC se menține, mai ales atunci când sunt prezenți și co-factori de morbiditate hepatică (steatohepatita non-alcoolică-NASH).

5.8.1. Antiviralele cu acțiune directă (AAD)

Cunoașterea aprofundată a mecanismului replicării virale a VHC a permis dezvoltarea unor AAD care țintesc în mod specific etape ale ciclului de replicare al VHC.
Moleculele disponibile în prezent țintesc proteinele-cheie ale replicării virale: proteaza NS3/4A, polimeraza NS5b și proteina NS5A.
Având în vedere marea variabilitate genetică a VHC este necesară asocierea a două molecule cu mecanisme de acțiune și ținte diferite, fapt ce va crește eficiența antivirală și va reduce riscul de apariție a mutațiilor de rezistență la AAD.
Tabelele 6 și 7 descriu formele de prezentare, mecanismele de acțiune, modul de administrare și efectele secundare ale moleculelor AAD active pe VHC. În prezent se preferă molecule cu acțiune pan-genotipică, care să fie active asupra tuturor genotipurilor de VHC.

Tabelul 6. **Moleculele antivirale cu acțiune directă pe VHC (AAD) – forme de prezentare, mecanisme de acțiune și posologie**

Medicamente	Mecanism de acțiune	Forme de prezentare
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	Inhibitor al polimerazei NS5B și Inhibitor al proteinei NS5A	Comprimate: Sofosbuvir 400 mg și Velpatasvir 100 mg
Glecaprevir + Pibrenstavir (Maviret®)	Inhibitori ai proteazei NS3/4A și Inhibitor al proteine NS5A	Comprimate: Glencaprevir 100 mg și Pibrentasvir 40 mg
Sofosbuvir + Velpatasvir + Voxilaprevir (Vosevi®)	Inhibitori ai polimerazei S5B, Inhibitor al proteinei NS5A și Inhibitor al proteazei NS3/4A	Comprimate: Sofosbuvir+ 400 mg, Velpatasvir 100 mg și Voxilaprevir 100 mg
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	Inhibitor proteaza NS2/4A și Inhibitor al proteinei NS5A	Comprimate: Gazoprevir 100 mg și Elbasvir 50 mg
Sofosbuvir (Sovaldi®)	Inhibitor al polimerazei NS5B	Comprimate: Sofosbuvir 400 mg
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	Inhibitor al polimerazei NS5B Inhibitor al proteinei NS5A	Comprimate: Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg
Ombitasvir/r + Paritaprevir+ Dasabuvir (Viekirax-Exviera®)	Inhibitor de NS5A + Inhibitor al proteazei NS3/4A Inhibitor al polimerazei NS5B	Comprimate Ombitasvir 12,5 mg + Paritaprevir 75 mg / ritonavir 50 mg Comprimate: Dasabuvir 250 mg
Ribavirină	Analog nucleozidic al guanozinei	Comprimate cu 200 sau 400 mg

5.8.2. Indicații pentru tratamentul infecției cronice cu VHC

Inițial, în momentul lansării primelor molecule AAD în terapia infecției VHC au fost tratați cu prioritate pacienții cu boli hepatice avansate (F4), după care au fost tratați progresiv pacienții cu grade mai reduse de fibroză. În prezent, în țara noastră au acces la terapia antivirală modernă cu AAD toți pacienții cu infecție cronică VHC, indiferent de gradul de fibroză, atât cei naivi la terapia antivirală, cât și cei non-responderi la un tratament antiviral anterior, atât pacienții cu boală hepatică incipientă, cât și cei boală hepatică avansată (ciroză compensată sau decompensată).

În ultimele protocoale ale Casei Naționale de Asigurări de Sănătate din țara noastră pentru terapia hepatitei C, au fost disponbile următoarele molecule:

- Sofosbuvir / Ledipasvir (Harvoni®)
- Ombitasvir + Paritaprevir+ Ritonavir (Viekirax/Exviera®)
- Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)

În următorul protocol terapeutic din România (așteptat in septembrie 2021) vor fi introduse si moleculele AAD pangenotipice.

Toate aceste molecule se administrează per os, durata tratamentului fiind cuprinsă între 8-12 săptămâni, iar rata de succes terapeutic (vindecare a infecției VHC) este de peste 95%.

OMS și-a propus pentru anul 2030 eradicarea înfecției VHC la nivel global, prin depistarea activă a tuturor persoanelor infectate cu VHC și tratarea lor cu noile molecule antivirale, care asigură o rată de vindecare de peste 95%.

Țara noastră a aderat la această strategie a OMS, motiv pentru care medicii din toate specialitățile trebuie să contribuie la o intensificare a screeningului pentru infecția VHC a populației generale, atât din mediul urban, cât și din mediul rural, în vederea depistării tuturor persoanelor infectate. În același timp trebuie asigurat un acces universal la noile terapii antivirale tuturor persoanelor infectate, indiferent de nivelul fibrozei hepatice. Numai în acest fel, prin tratarea și vindecarea tuturor persoanelor infectate se poate spera la eliminarea tuturor surselor de infecție, la eliminarea circulației VHC din natură și în final la eradicarea infecției VHC.

5.8.3. Opțiuni terapeutice recomandate

Moleculele din primele generații de AAD sunt active numai pe anumite genotipuri virale (tabelul 6 și 7), ceea ce presupune efectuarea genotipării virale și cunoașterea genotipului VHC înainte de inițierea terapiei și de alegerea unor anumite molecule AAD. În țara noastră predomină net genotipul 1b de VHC (95% din cazuri), motiv pentru care nu este necesară genotiparea VHC înainte de inițierea terapiei antivirale, cu excepția pacienților care au factori de risc pentru a fi infectați cu alte genotipuri (CDIV, BSB).

Noile generații de AAD sunt pangenotipice, fiind active pe toate genotipurile de VHC.

Moleculele de AAD se administrează în diverse combinații, pe cale orală, tratamentele fiind de scurtă durată (8-12 săptămâni), fără a fi necesară asocierea cu ribavirina sau cu PegInterferonul alfa. Pentru multe din

schemele terapeutice actuale este posibilă o administrare simplă, cu 1 tabletă pe zi, ceea ce creşte foarte mult aderenţa pacientului la tratament şi scade riscul de apariţie a mutaţiilor de rezistenţă.
Eficacitatea schemelor terapeutice cu AAD (exprimată în rate de vindecare ale infecţiei VHC) este înaltă, fiind cuprinsă între 95-98 %.
Epclusa® *(Sofosbuvir / Velpatasvir)* se administrează per os, 1 comprimat / zi, timp de 12 săptămâni. Eficacitatea este de 98 % pentru genotipul 1, 2, 4, 5 şi 6 şi de 95 % pentru genotipul 3. Efectele secundare se rezumă la astenie fizică tranzitorie şi cefalee uşoară. În cazul în care boala hepatică este în stadiul de ciroză hepatică, se recomandă asocierea ribavirinei.
Maviret® *(Glecaprevir / Pibrentasvir)* se administrează per os, 3 comprimate / zi, în timpul meselor, timp de 8-16 săptămâni. Eficacitatea este de 97,5 %. Maviretul este eficient şi la pacienţii aflaţi în eşec la un tratament anterior. Efectele secundare se rezumă la o astenie fizică tranzitorie şi la cefalee uşoară.
Zepatier® *(Grazoprevir + Elbasvir):* se administrează per os, 1 comprimat / zi, timp de 12 săptămâni şi are o eficacitate > 94 %. El este indicat numai pentru pacienţii infectaţi cu genotipurile 1b şi 4, care nu au ciroză hepatică. Efectele secundare se rezumă la cefalee.
Viekirax / Exviera ® *(Ombitasvir/r + Paritaprevir+ Dasabuvir)* reprezintă o asociere de 3 AAD cu mecanisme de acţiune diferite, cu potenţă antivirală înaltă, activă numai pe genotipurile 1 şi 4 de VHC, care se administrează per os astfel: *Ombitasvir/r + Paritaprevir* - 2 comprimate, într-o singură priză pe zi şi dasabuvir 1 comprimat x 2 /zi.
Harvoni® (*Sofosbuvir + Ledipasvir*) este recomandat numai pentru genotipurile 1,4,5,6 şi se administrează per os, 1 comprimat /zi, timp de 12 săptămâni.
Adăugarea ribavirinei este recomandată numai în anumite situaţii particulare: ciroză hepatică decompensată, retratament după un eşec terapeutic anterior la AAD.

Tabelul 7. Recomandări pentru tratamentul pacienţilor care nu au fost trataţi anterior cu antivirale din clasa AAD

Medicamente	Mod de administrare	Indicaţii prioritare	Durata	Efecte secundare
Sofosbuvir + Velpatasvir (Epclusa®)	1 comprimat / zi	De primă intenţie pentru tratamentul pangenotipic	12 săptămâni	Astenie Cefalee uşoară
Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®)	3 comprimate/ zi, intr-o sngură priză / zi	De primă intenţie pentru tratamentul pangenotipic	8-16 săptămâni 3-8 săpt în absenţa cirozei 3-12 săpt, în caz de ciroză 5-16 săpt, pentru G3 + ciroză	Astenie Cefalee uşoară
Grazoprevir + Elbasvir (Zepatier®)	1 comprimat / zi	Numai pentru G1b şi G4	12 săptămâni	Cefalee uşoară
Sofosbuvir + Velpatasvir +Voxilaprevir (Vosevi®)	1 comprimat / zi	În caz de eşec la un tratament anterior cu AAD	12 săptămâni	Astenie Cefalee uşoară Diaree şi greaţă
Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)	1 comprimat / zi	Numai pentru G 1,4,5,6	12 săptămâni	Astenie, cefalee
Ombitasvir/r + Paritaprevir + Dasabuvir (Viekirax-Exviera®)	2 comprimate, odata pe zi 1 comprimat x 2 /zi	Numai pentru G 1,4	8-12 săptămâni	Astenie Cefalee uşoară Diaree şi greaţă

5.8.4. Evaluarea pacientului în timpul şi după tratamentul cu AAD

Evaluare virusologică
În timpul tratamentului, evaluarea încărcăturii VHC trebuie realizată obligatoriu înainte de iniţierea tratamentului şi după 12 săptămâni de la încheierea acestuia. Răspunsul virusologic susţinut (RVS) este atestat de o încărcătură virală nedetectabilă la 12 săptămâni (RVS12) după încheierea tratamentului. Nu au fost raportate recăderi după obţinerea RVS12, motiv pentru care nu este necesară repetarea viremiilor VHC după obţinerea RVS12.

Evaluare biologică
Pe durata tratamentului, la fiecare 4 săptămâni se efectuează o vizita medicală, cu o anamneză atentă pentru a ne asigura de aderența pacientului la terapie și de respectarea posologiei, precum și de absența efectelor adverse și de absența interacțiunilor medicamentoase. În cazul administrării ribavirinei, este necesară efectuarea periodică a hemogramei și a ureei și creatininei. Funcția renală trebuie monitorizată obligatoriu în timpul tratamentului cu Sofosbuvir.

Conduita în cazul coinfecției cu VHB
La bolnavii coinfectați VHB+VHC, în cursul tratamentului cu AAD al infecției VHC, există riscul de reactivare a VHB. Atunci când infecția VHB este replicativă (ADN VHB detectabil), este de preferat să inițiem mai întâi tratamentul antivital cu analogi nucleozidici/nucleotodici pentru VHB și să inițiem tratamentul cu AAD împotriva hepatitei C după ce viremia VHB a devenit nedetectabilă, pentru a evita reactivarea VHB sub tratamentul anti-VHC.

Sevrajul de alcool / doroguri
Chiar dacă consumul de alcool nu trebuie să constituie o contraindicație pentru tratamentul cu AAD al infecției VHC, reducerea drastică a consumului de alcool (de preferat renunțare la consumul de alcool) este extrem de importantă înainte de a lua în calcul un tratament anti-VHC. Consumul de alcool trebuie evaluat sistematic la fiecare vizită medicală. Consumul excesiv de alcool este definit conform criteriilor OMS astfel:

- > 21 de pahare / săptămână la bărbați
- >14 pahare / săptămână la femei
- > 6 pahare la o singură ocazie.

Pacienții dependenți de alcool vor fi tratați pentru dependență.
La consumatorii de droguri, vor fi depuse eforturi pentru obținerea unui sevraj sau a unei substituții, dar consumul de droguri nu constitue o contraindicație pentru terapia antivirală a VHC. Acești pacienți au nevoie de o abordare terapeutică multidisciplinară.

Educația terapeutică
Pacienții trebuie informați înaintea începerii terapiei antivirale că pentru obținerea eradicării virale este foarte important să existe o aderență maximă la tratament, să respecte posologia și modul de administrare, să evite ceaiul de sunătoare și sucul de *grapefruit*, să vină la toate vizitele de monitorizare. La pacienții aflați într-o situație socio-economică dificilă (consumatorii de droguri, deținuții) este necesar un suport material și psihologic din partea familiei, autorităților, asociațiilor de pacienți. Educația terapeutică trebuie să facă parte din tratamentul medical al pacienților cu hepatită cronică C. La pacienți consumatori activi de droguri, care nu renunță la cosnum sau care reiau consumul după vindecarea infecției VHC, există riscul de recontaminare cu alt genotip de VHC, precum și riscul de interacțiuni medicamentoase între moleculele de AAD și droguri. La pacienții care continuă să consume alcool sau droguri, tratamentul antivitral cu AAD pentru VHC este posibil, dar se impune o evaluare prealabilă de către un medic specialist toxicolog sau psihiatru, în special pentru a evalua dacă pacientul este motivat pentru a face tratamentul și dacă are capacitatea de a se prezenta regulat la vizitele medicale din timpul tratamentului.

Evaluarea pacientului după obținerea vindecării infecției VHC (RVS)
După o vindecare a infecției VHC confirmată prin obținerea RVS, pacienții fără ciroză hepatică care au valori normale ale ALT și nu au alte comorbidități hepatice nu mai necesită o monitorizare deosebită după finalizarea tratamentului.
Pacienții vindecați de infecția VHC care își păstrează obiceiurile cu risc de achiziție a VHC (consumatori activi de droguri, comportamente sexuale la risc) vor beneficia anual de un test PCR pentru ARN-VHC, în vederea depistării unei posibile reinfectări cu VHC.
Pacienții cirotici care au obținut răspuns virusologic după terapia cu AAD trebuie monitorizați permanent în vederea depistării unui eventual CHC (ecografie si AFP la 6 luni) și pentru monitorizarea hipertensiunii portale (ecografie, endoscopie digestivă superioară), în special atunci când sunt prezenți și unii cofactori de morbiditate hepatică (consum de alcool, diabet zaharat, sindrom metabolic).

Evaluarea pacientului în absența unui tratament antiviral
Acești bolnavi vor beneficia, anual de evaluarea clinică, biologică (ALT, AST, bilirubina, fisfataza alcalină, GGT, AFP, trombocite, albumime, INR), virusologică (viremie VHC) și a fibrozei hepatice prin metode neinvazive.

5.8.5. Tratamentul pacienților cu eșec terapeutic la prima schemă terapeutică cu AAD (Tabel 8)
Cauzele posibile de eșec la prima schemă terapeutică cu AAD sunt reprezentate de: aderența scăzută la tratament, interacțiunile medicamentoase, încheierea prematură a tratamentului, reinfectarea sau rezistența virusului la AAD. Înainte de a lua în considerare un nou tratament trebuie atent investigate aceste cauze de eșec.

Detectarea mutațiilor de rezistență („*Resistance Associated Substitution*" - *RAS*) trebuie luată în considerare numai după o analiză sistematică. Retratamentul pacienților la care s-au decelat mutații de rezistență la AAD ar trebui efectuat numai în centre dedicate, de către echipe multidisciplinare de experți (boli infectioase, virusologie, laborator). La ora actuală, nu există teste comerciale standardizate care să permită depistarea RAS. Detectarea RAS se poate dovedi tehnic dificilă, mai ales pentru anumite genotipuri și subtipuri și trebuie efectuată numai în laboratoare de referință.
Testele de rezistență disponibile în prezent sunt:

- Secvențierea directă (*populational sequencing*)
- Secvențierea cu debit înalt (*deep sequencing*).

Pentru pacienții care au prezentat eșec terapeutic la AAD există numeroase opțiuni. În cazul în care testul de rezistență nu este disponibil, combinația triplă sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi®) este opțiunea de primă intenție. Schema terapeutică este simplă, 1 comprimat pe zi, timp de 12 săptămâni, iar eficacitatea este între 96-98 %.

Tabelul 8. Recomandări de tratament la pacienții cu eșec terapeutic la prima schemă terapeutică cu AAD

Medicamente	Mod de administrare	Indicații de primă intenție	Durata
Eșec la un tratamentului care nu conținea un inhibitor de NS5A			
Sofosbuvir+Velpatasvir +Voxilaprevir (Vosevi®)	1 comprimat/zi	Pangenotipic	12 săptămâni
Glecaprevir + Pibrentasvir (Maviret®)	3 comprimate, într-o singură priză pe zi	Pangenotipic	12 săptămâni
Eșec la un tratament care conținea un inhibitor de NS5A			
Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir (Vosevi®)	1 comprimat / zi		12 săptămâni
Sofosbuvir+Velpatasvir+Voxilaprevir (Vosevi®) + ribavirină	1 comprimat / zi	Genotip 3	12 săptămâni

5.8.6. Tratamentul antiviral al hepatitei acute C

Tratamentul non-etiologic al hepatitei acute C respectă aceleași principii expuse la tratamentul hepatitei acute A (a se vedea subcapitolul respectiv).
În caz de suspiciune de hepatită acută C, detectarea ARN-VHC trebuie să facă parte din evaluarea inițială. Evaluarea încărcăturii virale și a genotipului viral sunt necesare pentru o decizie terapeutică corectă.
Tratamentul hepatitei acute C este recomandat la toți pacienții cu risc ridicat de a transmite infecția VHC (CDIV și BSB). Tratamentul poate fi luat în discuție după 1 luna de monitorizare a hepatitei acute C, atunci când încărcătura virală VHC nu scade cu cel puțin 2 log sau începând din săptămâna 12-a de monitorizare, dacă încărcătura virală VHC se menține pozitivă.
Tratamentul hepatitei acute C trebuie asociat cu o conștientizare a pacientului asupra existenței riscului de re-contaminare, precum și asupra măsurilor necesare în vederea evitării acestui risc: facilitarea accesului la materiale de unică folosință și la tratamentul de substituție (opiacee cu doze adaptate).
Schemele de tratament recomandate sunt identice cu cele recomandate în infecția cronică VHC.

5.9. Profilaxie

Din păcate, pentru VHC nu există încă un vaccin eficient și nici imunoglobuline specifice, cu care să se asigure o profilaxie specifică.
Profilaxia infecției VHC se bazează numai pe măsuri de profilaxie nespecifică.

Testarea sângelui de la donatori
În țara noastră, testarea sângelui de la donatorii pentru infecția VHC a fost introdusă la începutul anilor "90. Donatorii care prezintă valori ridicate ale transaminazelor sau anticorpi anti-VHC nu sunt admiși pentru a dona sânge. În țările dezvoltate se efetuează sistematic un PCR pentru decelarea ARN-VHC în toate unitățile de sânge donat. Derivatele de sânge rezultate din fracționare plasmatică sunt supuse procedeelor de inactivare virală

Dezinfectarea corectă a endoscoapelor și a altor instrumente / materiale utilizate pentru manevre invazive
Endoscoapele trebuie mai întâi atent curățate în interior și exterior și apoi vor fi introduse integral în substanța dezinfectantă (acid peracetic). Pensele de biopsie trebuie să fie de unică folosință sau trebuie sterilizate în autoclav.

Măsuri de profilaxie pentru consumatorii de droguri IV
Prevenirea transmiterii VHC la CDIV se bazează pe sevraj, pe substituție și pe furnizarea de seringi de unică folosință și/sau de kit-uri profilactice.

Măsuri de profilaxia pentru persoanele cu comportament sexual la risc
Riscul de transmitere heterosexuală a VHC este scăzut și de obicei nu se recomandă utilizarea prezervativelor decât în perioada menstruală și în cazul existenței unor leziuni genitale (ex.herpes genital), care pot constitui porți de intrare pentru VHC. Pe de altă parte, la bărbații care practică sex cu bărbații, în cazul persoanelor cu parteneri sexuali multipli și în cazul raporturilor sexuale traumatice, riscul de transmitere este ridicat și utilizarea prezervativelor este necesară.

Măsuri pentru profilaxia transmiterii intrafamiliale a VHC
O persoană infectată cu VHC va evita utilizarea în comun cu alte persoane a obiectelor de toaletă care au risc de a fi contaminate cu picături de sânge: lame / aparate de ras, periuțe de dinți, materiale de detartraj dentar, unghiere, forfecuțe de unghii, materiale pentru epilat etc.
Se recomandă evitarea frecventării saloanelor de infrumusețare (frizerii, coafor, manechiură, pedichiură) în care condițiile de igienă sunt precare.
Se recomandă evitarea efectuării de tatuaje, piercing-uri, puncțiionarea lobului urechii, iar atunci când aceste proceduri nu pot fi evitate ele trebuie efectuate în centre în care se utilizează instrumente de unică folosință și se respectă regulile de asepsie.

6. HEPATITA VIRALĂ E

6.1. Etiologie

Virusul hepatitei E (VHE) este un virus ARN, fără anvelopă, care aparține familiei ***Hepeviridae.*** Virusurile din familia Hepeviridae sunt similare morfologic cu cele din familia *Caliciviridae*. Ele pot infecta mamiferele, păsările și peștii. Tulpinile care pot infecta omul aparțin genului *Orthohepevirus,* care are 4 specii (A,B,C,D). Numai virusurile din specia A pot infecta omul, iar în cadrul acestei specii există 8 genotipuri distincte de VHE (1-8).

VHE este un virus hepatotrop, excretat în cantitate mare în materiile fecale. El este mai fragil decât VHA în mediul exterior, fiind mai puțin contagios decât acesta din urmă.

VHE pare a avea un efect citopatogen direct.

6.2. Epidemiologie

Genotipurile 1 și 2 de VHE infectează numai oamenii, iar transmiterea se face pe cale digestivă, fecal-orală, în special prin consum de apă contaminată, cu apariția de epidemii hidrice explozive în sezoanele ploioase ale anului, în țările cu enedmicitate mare pentru VHE (Asia, Afria, America de Sud). La nivel mondial se raportează anual peste 20 milioane de cazuri de hepatită E și 70.000 decese asociate VHE. Boala afectează predominent adultul tânăr, are o evoluție scurtă, autolimitantă, nu cronicizează, dar la femeile gravide îmbracă deseori forme severe (fulminante) cu mortalitate de peste 25%.
Genotipurile 1 și 2 sunt responsabile de marile epidemii de hepatită E (Tabelul 9), raportate în zonele cu enemicitate înaltă:

- Asia - în special India, unde VHE este responsabil de 30-60 % din hepatitele acute.
- Africa
- America de Sud – în special Mexic

Europa de Vest și America de Nord sunt considerate țări cu endemicitate redusă pentru VHE.
Turiști care dezvoltă o hepatită acută la întoacerea din zone endemice pentru genotipurile 1 și 2 de VHE trebuie obligatoriu testați serologic pentru VHE.
Având în vedere eliminarea masivă a VHE prin fecale, riscul de trasmitere interumană există, dar pentru VHE predomină net transmiterea prin ingestia de apă contaminată. Sunt descrise cazuri de tramsitere a VHE la bărbați care practică sex cu bărbații.
Genotipurile 3 și 4 de VHE sunt endemice la animale, în special la porcii domestici și mistreți, de la care VHE se poate transmite la om. Genotipurile 3 și 4 de VHE sunt endemice în unele țări în curs de dezvoltare, dar și în unele țări dezvoltate. În Europa, genotipurile 3 și 4 de VHE sunt responsabile actualmente de majoritatea cazurilor de hepatită acută, fiind raportate anual peste 2 milioane de cazuri autohtone / an. Gazda primară și sursa de infecție este reprezentată în principal de porcul domestic și porcul mistreț.
Genotipurile 3 și 4 de VHE se transmit pe cale digestivă, în special prin consum de carne de porc insuficient preparată termic (Tabelul 9). Majoritatea cazurilor sunt zoonoze, transmise de la porc la om. Sunt afectați mai ales bărbații cu vârsta peste 50 de ani. Există diferențe mari de incidență între țări și de la an la an. Genotipurile 3 și 4 sunt responsabile mai ales de cazurile sporadice de hepatită acută E si de mici focare epidmice. Anual se raportează multiple focare de infecție VHE în Europa.
Au fost descrise și cazuri de transmitere de la o persoană la alta, prin transfuzii de sânge sau prin transplant de organe sau pe cale verticală de la mamă la făt.

Pentru **genotipurile 5 și 6** au fost raportate cazuri numai la porcii mistreți.

Genotipurile 7 și 8 au fost identificate în special la cămilă, dar genotipul 7 a fost identificat și la oamenii care consumă în mod regulat lapte sau carne de cămilă.

Receptivitatea la infecția cu VHE este generală, fiind însă mai mare la adolescenți, tineri și la gravide.
Imunitatea după boală este insuficientă și nu previne reinfecția, aceasta din urmă fiind posbilă, dar rămâne de obicei subclinică.

6.3. Tablou clinic

6.3.1. Hepatita acută cu VHE

Hepatita acută E poate îmbrăca tablouri clinice variate, de la formele asimptomatice la formele fulminante.
Incubația este cuprinsă între 2-6 săptămâni (15-60 zile).
În hepatita acută E predomină net formele asimptomatice.
În formele simptomatice boala debutează cu febră, mialgii, greață și astenie fizică, după care apare icterul însoțit de dureri abdominale, hepatomegalie și valori crescute ale ALT.

- *Hepatita acută cu genotipurile 1 și 2* de VHE este de obicei asimptomatică sau paucisimptomatică, îmbrăcând forme ușoare și autolimitante de boală, fără risc de cronicizare, cu tablou clinic și evoluție similară hepatitei acute cu VHA, cu excepția femeilor gravide, la care riscul de a dezvolta forme fulminante de boală este de 20-40% (Tabelul 9). Formele colestatice de boală sunt mai frecvente decât la hepatita acută A.
- *Hepatita acută cu genotipurile 3 și 4* de VHE:
    - La pacienți imunocompetenți este de obicei silențioasă clinic, fiind simptomatică în numai 5-10% din cazuri, când îmbracă forme benigne de boală, autolimitante, fără risc de cronicizare.
    - Pacienții cu boli hepatice cronice subiacente pot dezvolta forme mai severe de boală, până la forme fulminante.
    - Pacienții imunodeprimați care dezvoltă o hepatită acută E au risc de evoluție spre cronicizare (Tabelul 9).

VHE (în special genotipul 3) pare a fi responsabil și de unele **manifestări extrahepatice:**

- Manifestări neurologice: sindromul Guillain Barré, poliradiculonevrite, amiotrofia neuralgică, encefalite, mielite
- Renale: glomerulonefrite membrano-proliferative
- Hematologice: trombocitopenie

EASL a recomandat în 2018 testarea pentru VHE a pacienților cu amiotrofie neuralgică, sindrom Guiilain Barre, encefalomielite de etiologie neprecizată (nivel de recomandare B1). De asemnea, EASL recomandă ca la paoienții cu hepatită acută sau cronică cu VHE să fie atent monitorizată funcția renală și să se determine periodic proteinuria.

6.3.2. Hepatita cronică cu VHE

Pacienții imunodeprimați (transplantați, hemopatii maligne, infecție HIV/SIDA, pacienții aflați sub chimioterapie, terapii biologice sau alte terapii imunosupresoare) deseori nu reușesc să realizeze clereance-ul viral spontan al VHE, având un risc crescut să evolueze către cronicizare, cu peristența unei citolize hepatice ușoare și a replicării virale (Tabelul 9). După o hepatită acută E se suspectează cronicizarea atunci când ARN-VHE este detectabil în sânge mai mult de 3-6 luni.
Din acest motiv, la pacienții imunodeprimați care au o citoliză hepatică persistentă de etiologie necunoscută se recomandă testarea serologică pentru VHE.

6.4. Diagnostic de laborator

6.4.1. Diagnosticul de laborator nespecific

În hepatita acută cu VHE, sindromul de citoliză hepatică este întotdeauna prezent, valorile ALT fiind crescute la valori de peste 10 ori mai mari decât LSN. Valorile ALT cresc înainte de apariția primelor simptome clinice.

6.4.2. Diagnosticul de laborator specific (etiologic)

Diagnosticul serologic
Testele comercializate în prezent sunt teste ELISA care permit depistarea anticorpilor anti-VHE IgG și IgM, care apar după 2-6 săptămâni de la momentul contaminării.
La pacienții imunodeprimați cu hepatită cronică VHE, Ac anti-VHE sunt deseori nedetectabili, motiv pentru care singurul test de diagnostic disponibil rămâne detectarea ARN-VHE prin PCR.

În trecut erau testați serologic pentru VHE numai pacienții cu suspiciune de hepatită acută care călătoriseră recent în țări endemice pentru genotipurile 1 și 2 de VHE (Asia, Africa).
Deoarece actualmente majoritatea infecțiilor cu VHE sunt dobândite în țara de origine, EASL a recomandat în 2018 (nivel de recomamdare A1) ca toti pacienții cu tablou de hepatită acută să fie testați serologic pentru VHE. Astfel recomandările actuale pentru testarea serologică VHE sunt:

- Pentru pacienții imunocompetenți:
  - Orice pacient cu valori crescute ale ALT/ AST de etiologie necunoscută
  - Orice hepatită acută de cauză neprecizată
  - Orice decompensare de cauză necunoscută a unei boli hepatice cronice
  - Orice pacient cu amiotrofie neuralgică, sindrom Guillain Barre, encefalomielită de cauză neprecizată
  - Orice pacient cu simptomatologie neurologică și citoliză hepatică de etiologie necunoscută
  - Orice pacient recent transfuzat cu ALT crescute, deoarece este posbilă transmiterea VHE prin sânge sau derivate de sânge
- Pentru pacienții imunodeprimați:
  - Toate indicațiile de la pacienții imunocompetenți
  - Orice creștere a ALT de etiologie necunoscută

Diagnostic prin tehnici de biologie moleculară
ARN-VHE este decelabil în sânge și fecale la aproximativ 3 săptămâni după momentul infectării, înainte de instalarea simptomelor, înainte de creșterea valorilor ALT și înainte de apariția Ac anti-VHE IgM și IgG..
Detectarea prin PCR a ARN-VHE în probele biologice (fecale, sânge) este mai greu accesibilă și încă nu este utilizată în practica clinică curentă.
Există posibilitatea identificării AgVHE, a cărui prezență semnifică infecție acută / recentă.
EASL a recomandat în 2018 următorul algoritm de interpretare a testelor de diagnostic etiologic pentru infecția cu VHE:

- Markerii care semnifică infecție acută / recentă cu VHE:
  - ARN-VHE în sânge sau fecale
  - ARN-VHE în sânge sau fecale + Ac anti-VHE IgM
  - ARN-VHE în sânge sau fecale + Ac anti-VHE IgM + Ac anti-VHE IgG
  - Ac anti-VHE IgM + Ac anti-VHE IgG cu titru care crește în dinamică
  - Ag VHE
  - ARN-VHE în sânge sau fecale + Ac anti-VHE IgG (reinfecție)
- Markerii care semnifică infecție cronică cu VHE
  - ARN-VHE persistent în sange mai mult de 3 luni după o hepatită acută E
  - AgVHE
- Infecție VHE în trecut:
  - Ac anti-VHE IgG.

6.5. Evoluție

Evoluția hepatitei acute E este de obicei benignă, cu vindecare spontană.
Hepatitele acute severe (fulminante), cu mortalitate ridicată (20-40 %) sunt întâlnite aproape exclusiv la femeile gravide, mai ales dacă infecția survine în ultimul trimestru de sarcină sau la pacienții cu hepatopatii cronice subiacente. Femeile gravide care călătoresc în zone endemice trebuie să fie informate despre necesitatea respectării cu strictețe a măsurilor de igienă personală și alimentară. Riscul fetal există numai în formele grave.
Evoluția către cronicizare a hepatitei acute cu genotip 3 de VHE a fost descrisă la pacienții imunodeprimați (în special după transplant de organe și la cei aflați sub tratament imunosupresor).

6.6. Tratament

Hepatitele acute cu VHE ușoare și medii nu necesită un tratament etiologic.
Principiile tratamentului non-etiologic în hepatita acută E sunt similare cu cele descrise la hepatta acută A și B (a se vedea subcapitolele respective).
Femeile gravide care dezvoltă o formă severă de hepatită acută cu genotipurile 1 și 2 de VHE trebuie spitalizate de preferat în secții ATI, pentru a avea rapid acces la transplant hepatic daca evoluția va fi fulminantă.
La pacienții imunodeprimați, prima abordare terapeutică constă în reducerea imunosupresiei.
În formele severe de hepatită acută E, în formele cronice sau cele cu prognostic rezervat, survenite la pacienții cu boli hepatice subiacente se ia în discuție un tratamentul etiologic cu ribavirina administrată per os timp de 3 luni (nivel de recomandare C2). Ribavirina este contraindicată la femeia gravidă.

Dacă la sfârșitul celor 3 luni de tratament cu ribavirină, ARN-VHE nu s-a negativat în sânge și în scaun se recomandă continuarea monoterapiei cu Ribavirină încă 3 luni (nivel de recomandare C2). În cazul în care viremia VHE rămâne pozitivă după 6 luni de tratament cu ribavirină se recomandă un tratament de 3 luni cu PegInterferon alfa (nivel de recomandare C2). În cazul recăderilor survenite după un răspuns inițial favorabil la ribavirină se recomandă PegInterferon alfa timp de 3 luni.

Tabelul 9. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale infecției cu diferitele genotipuri de VHE

Genotipuri	VHE - Genotip 1 și 2	VHE – genotip 3 și 4
Rezervor de infecție	Rezervor exclusiv uman	Zoonoză Rezervor animal: porcul domestic și porcul mistreț, alte specii de animale, Rareori – sursa de infecție este omul.
Transmitere	• În majoritatea cazurilor: digestivă, fecaloralăprin consum de apă contaminată (epidemii hidrice explozive în sezonul ploios) • Sunt citate câteva cazuri de transmitere nozocomială, materno-fetală și de la persoană la persoană	• În majoritatea cazurilor transmitere digestivă, prin consum de carne contaminată, insuficient preparată termic (carne de porc domestic sau porc mistreț, carne de căprioară etc) • Sunt citate câteva cazuri de transmitere prin transfuzii
Distribuție geografică	Țări în curs de dezvoltare: • Asia de Sud-Est – genotip 1 • Africa și America de sud (Mexic) - genotip 2	Distribuție mondială - pentru genotip 3 Asia - pentru genotip 4
Particularitățile persoanelor afectate	Tineri Femei gravide Turiști în țări endemice	Bărbați de vârstă mijlocie sau vârstnici Pacienți cu boli hepatice subiacente – genotip 3 Pacienți imunodeprimați – genotip 3
Boală umană	• Predomină formele asimptomatice sau formele ușoare de hepatită acută, asemănătoare hepatitei A, cu evoliție autolimitantă, fără risc de cronicizare • La gravide – risc crescut de forme fulminante	• Predomină formele ușoare și medii de hepatită acută • Risc de hepatită severă, chiar fulminantă la pacienții cu hepatopatie ctonică preexistentă • Risc de cronicizare la pacienții imunodeprimați (transplantați, pacienți aflați sub terapii imunosupresoare).

6.7. Profilaxie

6.7.1. Profilaxia specifică

Există un vaccin anti-VHE cu o eficiență cuprinsă între 94-100 % și toleranță bună, care a fost comercializat numai în China, unde este indicat pentru pacienții cu risc crescut de dobândre a infecției VHE.

Nu există imunoglobuline specifice anti-VHE.

6.7.2. Profilaxia nespecifică

- *Profilaxia nespecifică a infecției cu genotipurile 1 și 2 de VHE*

Pentru profilaxia hepatitelor acute produse de gentipurile 1 și 2 de VHE se recomandă educația sanitară a turiștilor care intenționează să viziteze zone endemice din Asia, Africa sau America de sud:

- Respectarea cu strictețe regulilor de igienă personală și alimentară
- Să evite consumul de apă neîmbuteliată
- Să evite consumul de gheață, de băuturi preparate cu o apă a cărei sursă nu este cunoscută
- Femeile gravide trebuie sfătuite să nu călătorească în timpul sarcinii în zone endemice pentru VHE.
- Screningul pentru VHE al sângelui de la donatori prin metde serologice sau prin PCR pentru detecția ARN-VHE.

- *Profilaxia nespecifică a infecției cu genotipurile 3,4,7 de VHE*

Pentru profilaxia hepatitelor acute produse de genotipurile 3, 4 și 7 de VHE se recomandă (în special pentru pacienții imunodeprimați și pentru cei cu boli hepatice cronice) următoarele măsuri:

- Prepararea termică la peste 70^0C a cărnii de porc domestic, porc mistreț, căprioară, vânat, cămilă, crustacee
- Respectarea măsurilor de igienă personală și alimentară
- Evitarea consumului de lapte / carne de cămilă (pentru genotipul 7)
- Screningul pentru VHE al sângelui de la donatori prin metde serologice sau prin PCR pentru detecția ARN-VHE.

7. HEPATITA CU VIRUSUL HEPATITEI G (VHG)

7.1. Etiologie

VHG a fost descoperit în 1995 și este un virus ARN cu anvelopă, înrudit cu flavivirusurile și apropiat de virusurile GB, mai ales de virusul GB-C. Deși prin numele său VHG face parte din grupul virusurilor hepatitice, implicarea sa în patologia umană nu este încă complet stabilită. Rolul său intrinsec în apariția hepatitelor autentice rămâne incert, motiv pentru care denumirea actuală a virusului nu pare potrivită. VHG a fost regăsit alături de VHC și uneori de VHB în unele cazuri de hepatită cronică, dar interpretarea acestor co-infecții din punct de vedere fiziopatologic rămâne neclară.

7.2. Epidemiologie

VHG este prezent pe întreg globul, dar există zone cu endemicitate înaltă (Africa de Vest). Calea principală de transmitere pare a fi prin sânge, dar sunt posibile și transmiterea pe cale sexuală și materno-fetală.

7.3. Tablou clinic și diagnostic

Majoritatea cazurilor de infecție acută cu VHG au fost descrise post-transfuzional. Au fost raportate cazuri de tablouri clinice de hepatită acută, în prezența ARN-VHG, dar implicația VHG rămâne incertă.
Diagnosticul se bazează pe detectarea ARN-VHG prin PCR, dar accesul la această metodă de diagnostic nu este de uz curent.

Bibliografie

1. Haut Conseil de la Sante Publique. Avis du 13 fevrier 2009 relatif aux recommandations de vaccination preventive ciblee lțhepatie A. Haut Conseil de la Sante Publique. Avis du 13 fevrier 2009 relatif a la vaccination autour dțun (ou de plusieurs) cas dțhepatite A.
2. Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Dussaix E, Hoen B et al. Guide pour l investigation, la prevention et l appui a la gestion des cas d hepatite aigues A. Disponible a www.invs.santepubliquefrance.fr
3. EASL 2017 – Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virsu infection. European Association for the study of the liver. J Hrpatol 2017, Apr 18,
4. Seto WK, Lo YR, Pawlotsky JM, Yuen MF. Chronic hepatitis B virus infection. Lancet 2018, nov, 24; 392 (10161)Ş2313-2324.
5. Yuen MF, Chen DS, Dusheiko GM; Janssen HLA, Lau DTY, Locamini SA et al. Hepatitis B virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2018 jun 7;4:18035.
6. C. Pioche et al. Estimation de la prevalence de l hepatite C en population generale, France Metropolitane. Bulletin Epidemiologique Hebdomadaire. Mai 2016.
7. Prise en charge therapeutique et suivi de l ensemble des personnes infectees par le virus de l hepatite C. Rapport de recomandations 2016 sous la direction du Pr. Daniel Dhumeaux.
8. Recomandations pour l elimnation de l hepatite C en France. AFEF, 2018
9. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty yaers after. J Hepatol 2009; 50:1043-50.
10. Romeo R, Perbelini R. Hepatitis Delta virus. Making the point from virus isolation up to 2014. World J Hepatol.2015 Oct 8; 7 (22):2389-95.
11. Pascales S, Negro F. Hepatitis D virus. Aan uodate. Liver Int. 2011; 31:7-21.
12. Kamar N, Malet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis B virus infection. N Engl J Med 2012;367: 2447-8.
13. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcel RH. Cuurent concepts: hepatitis E. N Engl J Med 2012;367:1237-1244.
14. Stapleton JT, Foung S et all. The GB viruses: a review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. J Gen Virol 2011;92: 233-46.
15. Rehetnyak V, Karlovich TI et all. Hepatitis G virus. World J Gastroneterol 2008;14:4725-34.
16. Chen H-Y et al. Prevalence and burden of heptitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut.2018;0:1-10.
17. EASL Clinical Practice Guidelines- Hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005
18. EASL Recomandation on treatment of Hepatitis C. 2020
19. V. Aramă – Curs de Boli Infecțioase pentru studentii anului VI, Facultatea de Medicină – UMF Carol Davila (nepublicat).
20. www.insp.gov.ro
21. www.cnas.ro

Capitolul 11. INFECȚIA CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Conf. Univ. Dr. Anca Cristiana Oprea

1. INTRODUCERE, ISTORIC ŞI DEFINIŢII

Infecţia cu virusul imunodeficienţei umane continuă să reprezinte una dintre cele mai frecvente şi mai grave infecţii virale din întreaga lume. La nivel de sănătate publică, infecţia HIV/SIDA este una dintre bolile cu cel mai devastator impact şi cu distribuţia cea mai inegală în populaţia globului.

În 1981, în *Morbidity and Mortality Weekly Report* au fost raportate în SUA un număr neobişnuit de mare de cazuri de pneumonie cu *Pneumocystis carinii (denumit în prezent P.jirovecii)* şi de sarcom Kaposi, în special la tinerii homosexuali. Deoarece toţi aceşti pacienţi prezentau un deficit imun celular, evidenţiat prin scăderea numărului de limfocite T helper (CD4), s-a ridicat pentru prima dată suspiciunea existenţei unui agent infecţios, transmis probabil pe cale sexuală, care determină un sindrom de imunodeficienţă dobândită.

Virusul imunodeficienţei umane (HIV), agentul etiologic al sindromului de imunodeficienţă umană dobândită (SIDA) este virusul cel mai complex şi mai studiat din toată istoria medicinii. El a fost izolat în anul 1983 de către Francoise Barre - Sinoussi si Luc Montagnier de la Institutul Pasteur din Paris, fiind numit iniţial LAV (*Lymphadenopaty Associated Virus).*

În anul 1984, grupul de cercetători condus de Robert Gallo a comunicat izolarea unui virus de la pacienţi cu SIDA şi a stabilit legătura de cauzalitate între acest virus şi boala SIDA, denumindu-l HTLV-III (*Human T-cell lymphotropic virus type III*), datorită asemănării lui cu alte 2 retrovirusuri umane (HTLV-I si HTLV-II).

Începând din 1986 a fost adoptată nomenclatura actuală ``HIV`` pentru a denumi virusul imunodeficienţei umane. În anul 2008 a fost decernat premiul Nobel pentru descoperirea HIV echipei de la Institutul Pasteur din Paris.

HIV produce o infecţie cronică, cu alterarea lentă dar progresivă a imunităţii celulare, cu alterarea mecanismelor de apărare ale gazdei şi apariţia unor manifestări clinice variabile, de la infecţia HIV asimptomatică până la infecţiile oportuniste şi bolile maligne definitorii pentru SIDA.

2. ETIOLOGIE

HIV face parte din familia *retrovirusurilor,* subfamilia *lentivirusurilor* şi este un virus ARN care posedă o enzimă numită *reverstranscriptază* (RT), care favorizează transcrierea ARN-ului viral în ADN proviral, acesta din urmă fiind apoi integrat în genomul celulei gazdă.

Au fost descrise 2 subtipuri diferite de HIV:

- HIV-1 izolat în 1983, este responsabil la nivel mondial de majoritatea cazurilor de SIDA
- HIV-2 identificat în 1986, care are patogenitate mai redusă, fiind răspândit mai ales în Africa de Vest. În infecţia cu HIV-2 replicarea virală este mai scăzută, ceea ce face ca riscul de transmitere al infecţiei să fie mai mic, iar progresia bolii să fie mai lentă.

Similaritatea genetică între HIV-1 şi HIV-2 este de 40 - 50 %, iar între diferitele tulpini de HIV-1 similaritatea este de peste 85% [1,2].

În cadrul tipului 1, cele mai multe izolate virale alcătuiesc grupul **M** (major) al genului, iar alte izolate, ce prezintă diferenţe de până la 50% faţă de izolatele din grupul M, sunt cuprinse în grupurile **O** (outlier) şi **N** (figura 1). Aceste subtipuri au răspândire geografică diferită.

În România, conform datelor publicate de C. Apetrei în 1998, predomină subtipul F. În America de Nord şi Europa subtipul dominant este B, în Africa este subtipul C, iar în Asia domină subtipurile E, C şi B. Datorită variabilităţii genetice existente în cadrul tipului 1, variantele recombinante de virus sunt din ce în ce mai răspândite în întreaga lume. Acestea sunt fie specifice fiecărui individ, situaţie în care se numesc forme recombinante unice (URF), fie sunt comune mai multor indivizi, având deci o circulaţie epidemiologică semnificativă geografic, situaţie în care se numesc forme recombinante circulante (CRF) [1,2,3].

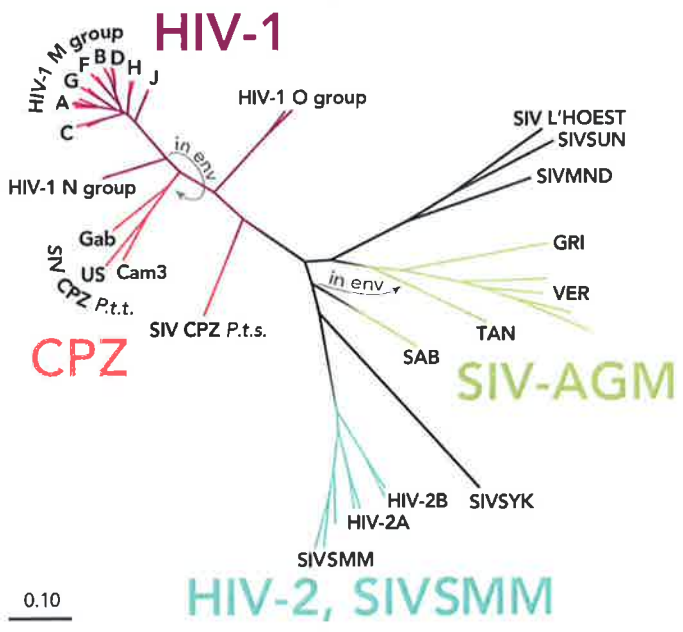


Figura 1. Arborele filogenetic al HIV-1 şi HIV- 2 şi câteva izolate virale de la cimpanzei. În grupul M HIV-1 sunt reprezentate cele 8 subtipuri virale
(*https://upload.wikimedia.org*)

2.1. Originea şi evoluţia virusului imunodeficienţei umane (HIV)

Rezultatele studiilor de genetică moleculară şi anumite similitudini între HIV şi virusurile siminene (SIV) sugerează faptul că HIV a fost transmis de la maimuţă la om. HIV-1 pare să provină de la o specie de cimpanzeu din Africa centrală, denumită *Pan troglodytes troglodytes,* iar HIV-2 provine de la o altă specie de primate din Africa de vest, cunoscută sub numele de maimuţa *Cercocebus atys* [4].
Prima secvenţă HIV-1 (ZR 59) a fost izolată din plasma unui adult originar din Congo, plasmă care fusese stocată din 1959 [5].
Rata de mutaţii a HIV este foarte mare, estimându-se că secvenţele genomului de la diverse tulpini ale HIV-1 au o rată de divergenţă în jur de 1% pe an. Aceasta se explică prin rata mare a replicării virale din infecţia HIV, care favorizează o rată înaltă de erori în procesul de transcriere a ARN-ului viral în ADN proviral, sub acţiunea reverstranscriptazei.
Luând în considerare aceşti factori se poate estima că momentul transmiterii virusului de la maimuţă la om se situează undeva înainte de anul 1940. Din cauza importantei sale variabilităţi antigenice, HIV poate eluda răspunsul imun specific al gazdei, fapt ce constituie în continuare o problemă majoră în calea elaborări unor vaccinuri eficiente [1,2].

2.2. Structura HIV-1

Virionul matur HIV este o particulă de formă icosaedrică, cu un diametru de aproximativ 110 nm, care prezintă pe suprafaţa sa numeroase proeminenţe alcătuite din glicoproteinele (gp) virale de suprafaţă, gp 120 şi gp 41 (figura 2). De la interior către exterior virionul HIV este alcătuit din:

- Genom viral, compus din 2 molecule de ARN monocatenar
- Proteinele p7, p9, legate de genomul viral şi implicate în reglarea expresiei genelor
- Enzimele necesare replicării şi integrării genomului viral: *reverstranscriptaza, integraza, proteaza şi ribonucleaza H*
- Nucleocapsida de formă conică şi cu structură proteică, alcatuită din 2 proteine:
  - p24 - proteina majoră a capsidei (la interior)
  - p17 - proteina matriceală ce înconjoară miezul viral şi căptuşeşte suprafaţa internă a anvelopei, jucând un rol de factor stabilizant al particulei virale
- Anvelopa este alcătuită din proteine virale şi proteine ale celulei gazdă, incluse într-un bistrat lipidic ce provine din membrana celulei gazdă, din care s-a desprins particula virală prin înmugurire.

Gp120 şi *gp41* sunt cele 2 glicoproteine majore ale anvelopei, care prin modul lor de ataşare capătă aspectul unui şurub. Proteinele celulei gazdă din anvelopa virală sunt variate, de semnalat fiind în special moleculele complexului major de histocompatibilitate (MHC) de clasă I şi II.

Gp120 este dispusă sub forma unor structuri *în buton*, plasate la 9-10 nm deasupra stratului lipidic şi reprezintă **antigenul viral major**, care conţine domeniile responsabile de legarea virusului la receptorul CD4 al celulelor susceptibile de a fi infectate cu HIV.
Gp41 este o proteină transmembranară, care ancorează gp120 la învelişul viral şi este responsabilă de fuziunea membranei virale cu membrana celulei gazdă. Gp 41 mai este denumită şi **factor fuzogen**. Fuziunea mediată de gp 41 are rol în penetrarea miezului viral în interiorul celulei gazdă [1,2].

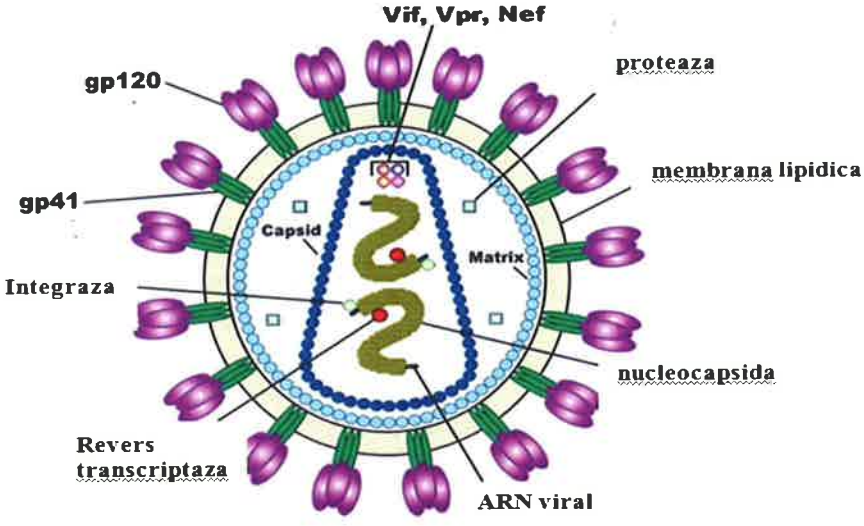


Figura 2. Reprezentare schematică a virusului HIV-1

2.3. Genomul HIV-1

Genele structurale majore ale HIV sunt genele *gag*, *pol* şi *env*, iar genele reglatorii sunt genele *tat, rev, nef, vif, vpr* şi *vpu*. Spre deosebire de HIV-1, HIV-2 nu are gena *vpu*, în schimb are o genă *vpx*, absentă în genomul HIV-1. Proteinele codificate de aceste gene ale virusului HIV-1 sunt prezentate în figura 3. Ele îndeplinesc roluri importante în desfăşurarea ciclului replicativ viral şi totodată sunt responsabile de anumite efecte patogene ale HIV. Secvenţele non-codante sunt situate la fiecare extremitate a ADN-ului proviral, fiind numite secvenţe repetitive LTR (*Long Terminal Repeat*), care permit integrarea provirusului în genomul celulei gazdă.

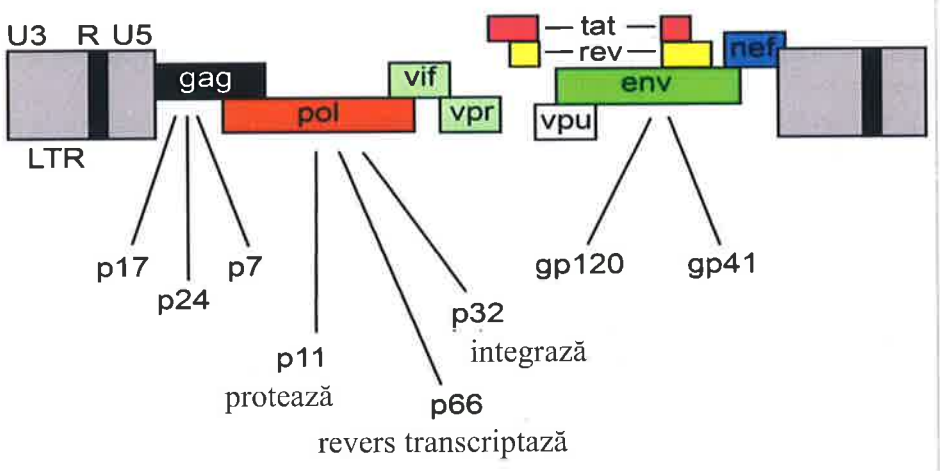


Figura 3. Genomul HIV-1 (conţine 3 gene structurale şi 6 gene reglatoare)
https://hivbook.com/tag/structure-of-hiv-1

2.4. Ciclul replicativ al HIV-1

Replicarea începe imediat după pătrunderea virusului în organism şi parcurge mai multe etape (figura 4):

- **Ataşarea virusului la suprafaţa celulei gazdă**
  Prin legarea specifică între gp120 (din anvelopa virală) şi receptorii CD4 de pe suprafaţa celulei gazdă se produce o transformare conformaţională la nivelul anvelopei virale, care favorizează legarea virionului de anumiţi coreceptori (CCR5, CXCR4).
  Aceşti coreceptori au fost identificaţi în anul 1996 şi sunt receptori pentru chemokine:
  - CCR5 se leagă de virusuri non-sinciţio-inductoare (R5), care au tropism pentru macrofage
  - CXCR4 se leagă de virusuri sinciţio-inductoare (R4), care apar în general în stadiile avansate de boală.

Există şi virusuri cu tropism dual, care pot utiliza ambii coreceptori R5/X4 (D/M) sau virusuri mixte (populaţii virale ce conţin atât virusuri R5, cât şi X4).
Deleţia naturală survenită la nivelul perechii de baze 32 din gena CCR5 (mutaţia delta 32), dă naştere unei forme modificate a coreceptorului CCR5, care nu ajunge la suprafaţa celulară. Homozigoţii cu mutaţia delta 32 (1-2% din populaţia caucaziană) sunt practic rezistenţi la infecţia cu HIV.

- **Fuziunea virusului cu celula gazdă**
  După legarea gp120 de receptorul CD4 şi de coreceptorii CCR5 / CXCR4 se produce o modificare conformaţională la nivelul gp 41, care se deschide şi evidenţiază 3 domenii de fuziune cu rol de "harpon" pentru membrana lipidică a celulei ţintă.
- **Internalizarea virusului în celula gazdă**
  După fuziunea membranei celulare cu cea virală (mediată de gp 41), virusul pătruns în celulă suferă un proces de decapsidare şi la nivelul citoplasmei celulei gazdă se eliberează ARN-ul viral, reverstranscriptaza şi integraza.
- **Reverstranscrierea ARN viral în ADN dublu catenar sub acţiunea reverstranscriptazei**
  Din ARN-ul viral monocatenar, sub acţiunea ribonucleazei se formează o moleculă hibridă de ARN-ADN, iar apoi prin intervenţia reverstranscriptazei se formează un ADN dublu catenar proviral. ADN-ul este flancat de două secvenţe LTR (*Long Terminal Repeats*), care permit integrarea ADN proviral în ADN-ul celulei gazdă.
- **Integrarea ADN-ului dublu catenar în genomul celulei gazdă sub forma de provirus sub acţiunea integrazei**
  După integrare, ADN-ul proviral poate rămâne în stare latentă până când se produce un semnal activator, care va iniţia transcrierea sa. În absenţa acestui semnal activator, în celula gazdă pătrund particule virale incomplete, nereplicative, nepatogene, ceea ce corespunde stadiului de latenţă primară a virusului.
  În afara monocitelor, macrofagelor şi a celulelor microgliale, limfocitele CD4 infectate latent şi care conţin ADN proviral neintegrat, reprezintă un rezervor celular de infecţie important, care împiedică eradicarea infecţiei HIV în pofida unui tratament antiretroviral activ.
- **Transcrierea ADN proviral în ARN viral mesager sub acţiunea ARN polimerazei 2**
  Această etapă este controlată de proteinele reglatoare codificate de genele *tat* şi *rev* şi conduce la eliberarea de ARN viral mesager (ARNm) în citoplasmă.
- **Translaţia cu sinteză de proteine virale.**
  ARNm este tradus în proteine virale, care suferă modificări în compartimentele citosolice specifice. În urma acestor modificări, ARN-ul genomic viral, proteinele structurale şi enzimele HIV sunt asamblate în particulele virale imature.
- **Asamblarea proteinelor virale cu ARN viral şi înmugurirea virionilor pe suprafaţa celulei gazdă**
  Sub acţiunea proteazei virale se produce un clivaj al precursorilor proteici *gag-pol* cu formarea virionilor maturi [1,2,3].
  Noii virioni eliberaţi îşi dobândesc anvelopa lipidică din membrana celulei gazdă, se vor desprinde de la suprafaţa acesteia şi vor infecta alte celule (figura 5).

Replicarea virală este un proces foarte dinamic, în fiecare zi putându-se produce şi elibera 10^9 particule virale. Fiecare etapă a ciclului replicativ reprezintă o ţintă pentru medicaţia antiretrovirală.

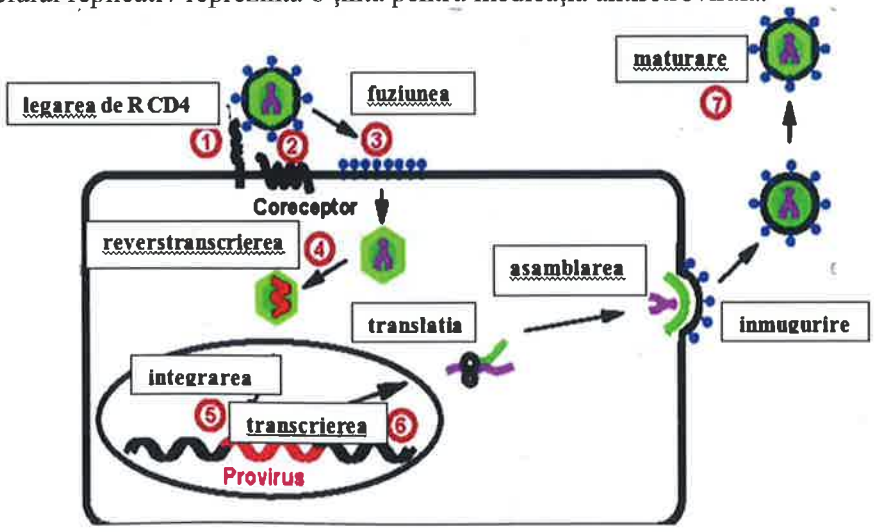


Figura 4. Ciclul replicativ al HIV-1 - reprezentare schematică

Figura 5. Imaginea unei particule HIV care înmugurește pe suprafața celulei
(HR Gelderblom, Human Retroviruses and AIDS, 1997)

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Epidemiologia infecției HIV pe plan mondial

Infecţia HIV este o pandemie care afectează cu diferenţe mari de prevalenţă toate ţările lumii. Zonele cele mai afectate sunt Africa sub-sahariană şi Asia de SE, care însumează aproximativ 90% din totalul pacienţilor infectaţi.
Conform datelor UNAIDS, numărul estimat al persoanelor infectate cu HIV pe glob la sfârşitul anului 2019 a fost de 38 milioane (36,2 milioane adulţi şi 1,8 milioane copii), din care 2,5 milioane de cazuri în Europa (figura 6). În Asia centrală şi Europa de Est au fost diagnosticate 1.7 milioane de cazuri. În Federaţia Rusă şi Ucraina au fost diagnosticate peste 90% din cazurile noi [6].
În Europa de Est şi Asia centrală, 99% din cazurile noi de infecţie HIV aparţin următoarelor populaţii la risc: consumatorii de droguri injectabile, bărbaţii care au relaţii sexuale cu persoanele de acelaşi sex (MSM).

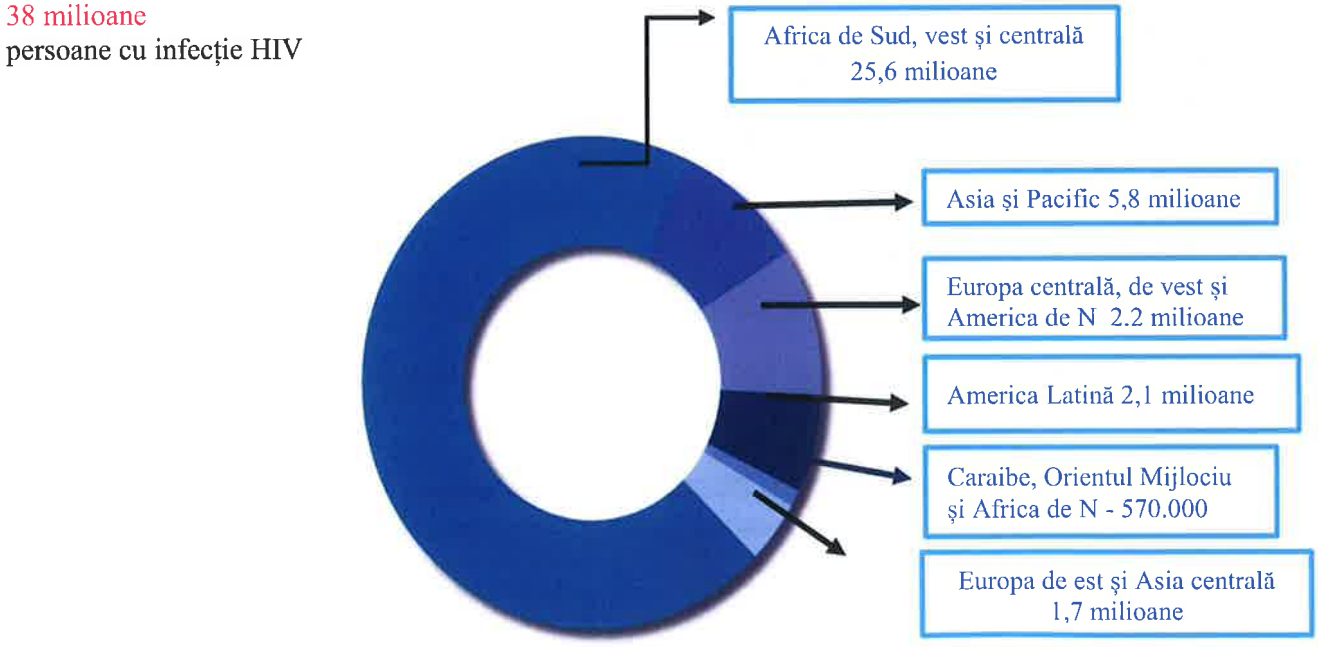


Figura 6. Distribuția persoanelor infectate cu HIV în funcție de regiunile OMS (Organizația Mondială a Sănătății) *https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet*

În anul 2019 au fost diagnosticate 1,7 milioane (1,2 - 2,2) cazuri noi de infecţie HIV, ceea ce reprezintă o scădere cu 40% faţă de vârful epidemiei din anul 1998, când fuseseră înregistrate 2,8 milioane de cazuri noi. La persoanele de sex feminin s-au înregistrat 48% din cazurile noi de infecţie HIV. În fiecare săptămână, aproximativ 5.500 de femei tinere, cu vârste între 15-24 de ani se infectează cu HIV.

În anul 2019 au fost raportate 690.000 de decese, ceea ce reprezintă o scădere cu 60% față de vârful de mortalitate din anul 2004, când s-au raportat 1,1 milioane de decese.
În anul 2019, pe plan global numai 81% dintre persoanele cu infecție HIV își cunoșteau statusul serologic, 67% se aflau sub tratament antiretroviral, iar dintre aceștia din urmă 59% aveau viremie nedetectabilă.

3.2. Epidemiologia infecției HIV-SIDA în România

Din punct de vedere istoric, epidemia HIV în România se caracterizează prin existența unui lot mare și omogen de copii, în prezent ajunși adulți tineri, care au fost infectați pe cale parenterală cu HIV-1, subtipul F în primii lor ani de viață, în perioada 1987-1990. Marea majoritate a acestor copii au fost instituționalizați sau polispitalizați în perioada 1987-1990 și au contactat probabil infecția HIV prin utilizarea de ace și seringi contaminate, transfuzii de sânge sau derivate de sânge infectate.
La 31 decembrie 2019 (tabelul 1), în România erau înregistrate un total cumulativ de 24.936 de cazuri de infecție HIV/SIDA, din care 9.990 proveneau din cohorta de copii cu infecție HIV, infectați pe cale parenterală.

Tabelul 1. Situația epidemiologică a infecției HIV-SIDA în România la 31 decembrie 2019
(http://www.cnlas.ro)

Total cazuri HIV-SIDA (perioada 1985-2019)	**24.936**
Total decese datorate HIV-SIDA (perioada 1985-2019)	7.687
Total cazuri HIV-SIDA în viață	16.486
Nr cazuri noi în anul 2019	794

Primul pacient adult cu infecție HIV a fost diagnosticat în România în anul 1885, la un angajat CFR care se ocupa cu întreținerea vagoanelor de dormit pe rutele internaționale.
Deși calea heterosexuală de transmitere a infecției HIV este încă predominantă în țara noastră (aproximativ 60%), începând cu anul 2011 s-a remarcat o creștere importantă a numărului de cazuri de infecție HIV la consumatorii de droguri injectabile (în special de heroină și etnobotanice). Această modificare a epidemiologiei HIV în România s-a datorat faptului că drogurile etnobotanice determină o adicție importantă și necesită multiple injectări (6-10 ori/zi), favorizând în acest mod transmiterea HIV și a altor virusuri cu cale de transmitere parenterală.
În țara noastră, conform datelor actualizate periodic de către *Centrul Național de Luptă anti-SIDA* (CNLAS), în perioada 1 ianuarie 2011 - 31 decembrie 2019 s-a înregistrat un număr total de 1.477 cazuri de infecție HIV la consumatorii de droguri injectabile, majoritatea provenind din București sau din județele limitrofe.
Începând cu anul 2016, numărul de cazuri noi raportate la bărbații care au relații sexuale cu persoane de același sex a fost mai mare decât cel al utilizatorilor de droguri injectabile [7].
În anul 2019, 35% din cazurile noi de infecție HIV au aparținut populațiilor la risc (24% bărbați care au relații sexuale cu persoane de același sex și 11% consumatori de droguri injectabile).
În România există în continuare un număr mare de supraviețuitori de lungă durată (peste 5.500), cu vârste cuprinse între 27-30 ani, care provin din cohorta de copii infectați pe cale parenterală la sfârșitul anilor `80, ajunși între timp adulți.
Cele mai multe cazuri de infecție HIV din țara noastră se încadrează în grupa de vârstă 30 - 34 de ani (6.542 cazuri), unde sunt cuprinși o mare parte din cei care au aparținut cohortei pediatrice.

3.3. Căile de transmitere

- **Calea de transmitere sexuală**

Cea mai frecventă cale de transmitere a infecției HIV este calea sexuală, poarta de intrare fiind mucoasa genitală sau anală. Existența unor leziuni cutaneomucoase în zona genitală (ulcerații genitale, herpes genital etc) favorizează transmiterea virusului, reprezentând adevărate porți de intrare pentru HIV. Riscul de transmitere a HIV prin contact heterosexual este de 0,04 - 0,2%, prin contact homosexual pasiv de 1,4 %, iar prin contact homosexual activ de 0,1% [8]. Circumcizia scade riscul de transmitere a HIV la bărbați.

- **Calea de transmitere parenterală, prin sânge și/sau derivate de sânge**

Datorită dezvoltării metodelor de testare și prelucrare a sângelui, riscul de contaminare cu HIV pe cale parenterală a scăzut foarte mult. Totuși riscul de transmitere pe această cale rămâne ridicat la utilizatorii de droguri injectabile, din cauza folosirii în comun a acelor și seringilor, precum și a condițiilor improprii de injectare. Riscul de transmitere a HIV după o transfuzie cu sânge contaminat este de 93%. Utilizatorii de droguri injectabile care folosesc aceleași seringi au un risc de transmitere a HIV de 0,6%, iar pe cale percutană riscul este de 0,2% [8]. Cu cât viremia HIV este mai mare, cu atât crește riscul de transmitere a infecției HIV.

- **Cale de transmitere verticală (materno-fetală)**

Transmiterea materno-fetală se poate produce fie intrauterin (mai rar), fie în timpul travaliului (cel mai frecvent), fie după naștere (prin alăptare). Riscul de transmitere a infecției HIV la nou- născuții din mame care

nu au primit tratament antiretroviral pe parcursul sarcinii este de 15-35%. Laptele matern și în special colostrul pot contribui la transmiterea infecției HIV la nou-născut.
În situația în care mama este nedetectabilă pe tot parcursul sarcinii, iar copilul primește imediat după naștere tratament antiretroviral de prevenire a transmiterii perinatale a HIV, riscul de transmitere materno-fetală scade la < 0,1%, chiar în condițiile unei nașteri pe cale naturală [9].

4. CLASIFICAREA INFECȚIEI HIV

În anul 1993, Centrul de control și prevenire al bolilor din Atlanta (CDC) a publicat în MMWR (*Mortality și Morbidity Weekly Report*) o clasificare a infecției HIV care se bazează pe caracteristicile clinice și imunologice ale pacientului cu infecție HIV, clasificare care se mai folosește și în prezent (tabelul 2).

Tabelul 2. Clasificarea infecției HIV la adulți și adolescenți >13 ani, conform CDC Atlanta 1993 [10]

Nr. limfocite CD4, %	Categorii clinice		
	A Asimptomatic, Infecție acută HIV, PGL	B Simptomatic (fără criterii A sau C)	C Boli indicatoare de SIDA
1 > 500/mm^3 (>25%) Fără imunodepresie	A1	B1	C1
2 200-499/mm^3 (15-25%) Imunodepresie moderată	A2	B2	C2
3 < 200/mm^3 (<15%) Imunodepresie severă	A3	B3	C3

Categoriile clinice conform acestei clasificări sunt următoarele :

Categoria A

- Infecție asimptomatică
- Limfadenopatie generalizată persistentă (PGL)
- Infecție acută HIV

Categoria B cuprinde bolnavii cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă niciuna din manifestările clinice care intră în categoria C. Manifestările clinice care aparțin categoriei B sunt:

- Angiomatoza bacilară
- Candidoza oro-faringiană
- Candidoza vulvo-vaginală cronică (durata >1 lună)
- Leucoplakia păroasă a limbii
- Boală inflamatorie pelvină
- Purpură trombocitopenică idiopatică
- Neuropatie periferică
- Herpes zoster (cu prindere > 1 dermatom)
- Semne constituționale: febră sau diaree cu durata >1 lună

Categoria C include afecțiunile indicatoare (definitorii) de SIDA:

- Candidoza traheală, bronșică sau pulmonară
- Candidoza esofagiană
- Cancerul invaziv de col uterin
- Coccidoidomicoza - diseminată sau extrapulmonară
- Cryptococoza extrapulmonară
- Criptosporidioza intestinală cronică cu durata >1 luna
- Corioretinita cu CMV
- Infecția cu CMV (cu excepția afectării splenice, hepatice sau ganglionare)
- Encefalopatia HIV
- Herpes simplex (ulcerație cronică cu durata > 1 luna)
- Histoplasmoza diseminată sau extrapulmonară
- Isosporidiaza cronică
- Infecția cu *Mycobacterium tuberculosis*
- Infecțiile cu micobacterii atipice (*Mycobacterium avium intracelulare, Mycobacterium kansasii)*
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă
- Limfom Burkitt
- Limfom primar cerebral

- Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumonii bacteriene recurente (> 2 episoade/an)
- Sarcom Kaposi
- Sepsis recurent cu *Salmonella spp*
- Toxoplasmoza cerebrală
- Sindromul de emaciere HIV

În anul 2008, CDC a revizuit clasificarea Infecției HIV pentru simplificarea raportării epidemiologice și a monitorizării infecției HIV/SIDA. Clasificarea cuprinde 4 stadii (tabelul 3).

Tabelul 3. Clasificarea infecției HIV pentru adulți și adolescenții >13 ani, conform CDC, 2008 [11]

Stadiul	Afecțiune indicatoare de SIDA	Nr. limfocite CD4/mm^3
1	Nu prezintă	< 500/mm^3 (>29%)
2	Nu prezintă	200 – 499/mm^3 (14-28%)
3	Boala definitorie de SIDA documentată	< 200/mm^3 (<14%)
Nedeterminat	Infecția HIV este confirmată prin date de laborator, dar nu există date cu privire la o afecțiune indicatoare de SIDA	Nu există informații disponibile cu privire la statusul imunologic

5. PATOGENIA INFECȚIEI HIV

HIV infectează, alterează funcțional și deprimă un subset de limfocite T care exprimă pe suprafața lor molecule CD4 (o proteină membranară de 55 Kda), fapt ce conduce la o depleție progresivă, cantitativă și calitativă a limfocitelor T CD4+. Interacțiunea dintre virusul HIV și sistemul imun al gazdei este un proces complex, fapt evidențiat de ratele variabile de progresie a bolii la pacienții cu infecție HIV.

Celulele umane țintă pentru HIV sunt celulele care posedă pe suprafața lor receptorul CD4. Limfocitele T helper (Th) și celulele liniei monocitare CD4+ sunt principalele ținte ale virusului. Alte celule ce pot fi infectate cu HIV sunt: celulele dendritice circulante, celulele Langerhans epidermale, celulele microgliale din creier, astrocitele și oligodendrocitele.

După pătrunderea HIV în celule are loc migrarea celulelor infectate către ganglionii limfatici regionali, urmată de o diseminare hematogenă în diverse țesuturi limfoide, acestea din urmă jucând un rol cheie în diseminarea infecției HIV (figura 7). Destul de repede în evoluția bolii se produce și o depleție masivă a limfocitelor CD4 de la nivel intestinal.

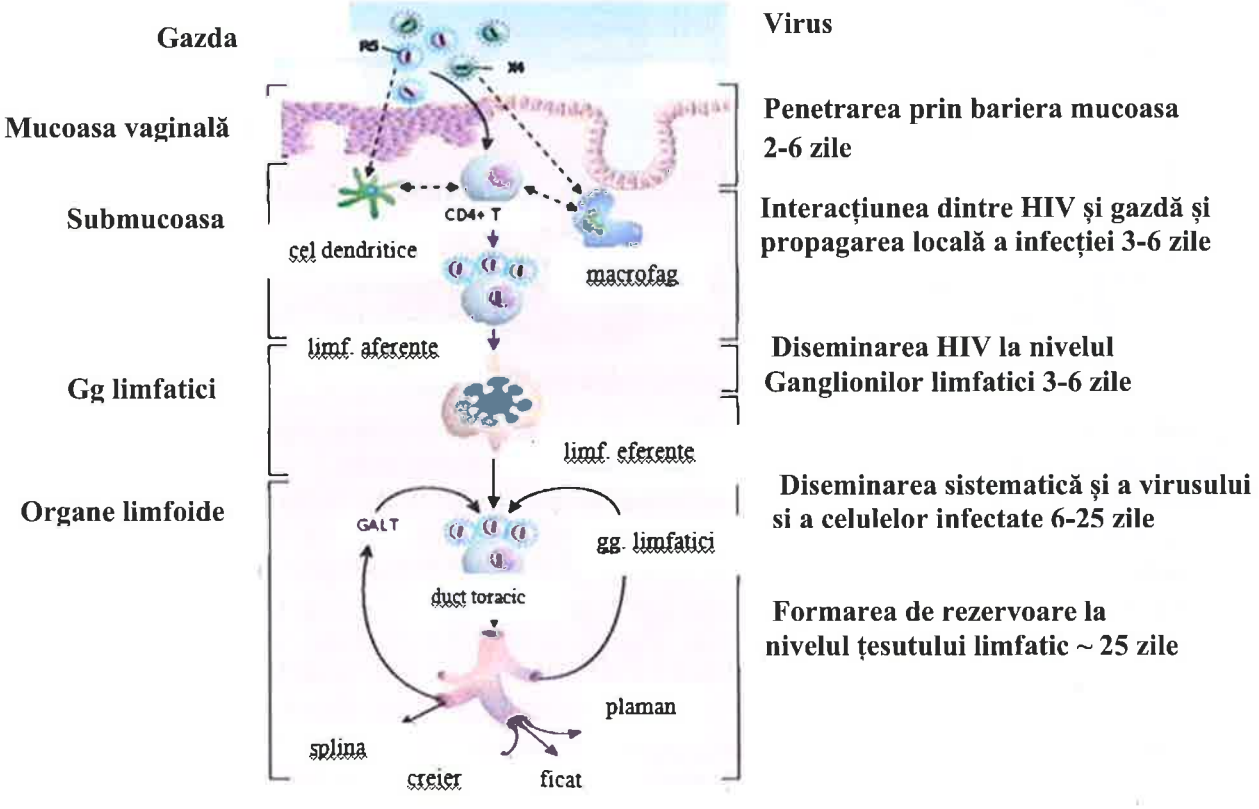


Figura 7. Fazele inițiale ale infecției HIV și diseminarea virusului în organism

Celulele dendritice derivate din măduva şi celulele Langerhans pot să reţină virusul pe suprafaţa lor o perioadă îndelungată.
Fenomenul de persistenţă virală se explică prin constituirea unor rezervoare ce conţin celule infectate latent, cunoscute sub numele de "sanctuare virale": ganglionii limfatici intestinali, SNC, tractul genito-urinar, miocardul (miocite), retina. Terapia antiretrovirală (ART) penetrează greu în aceste sanctuare virale, astfel încât replicarea virală poate să continue în sanctuare.
La majoritatea indivizilor, infecţia HIV devine o infecţie persistentă, prin eludarea răspunsului în anticorpi al gazdei de către virus. Anticorpi specifici contra unor proteine virale ale HIV pot fi detectaţi în plasma pacienţilor în primele săptămâni după momentul infectării cu HIV, dar ei nu au efect neutralizant. După câteva săptămâni se sintetizează şi anticorpi cu efect neutralizant, dar capacitatea lor de a elimina virusul circulant este redusă. Datorită presiunii de selecţie exercitate de către aceşti anticorpi asupra HIV, în plasmă apar destul de rapid variante genetice noi, care scapă de sub controlul sistemului imun umoral. Apariţia secvenţelor virale diferite în plasma pacienţilor este favorizată de mutaţiile ce apar în procesul de reverstranscriere, de replicarea virală înaltă şi de persistenţa infecţiei HIV [1,2,3].
Limfocitele CD8 citotoxice au rolul de a restricţiona replicarea virală, dar ele sunt incapabile să blocheze complet replicarea HIV (figura 8). Incapacitatea mecanismelor imune celulare de a controla infecţia HIV se datorează:

- Deficitului cantitativ al LT CD8+: număr redus de limfocite CD8, care apare în mod secundar scăderii numărului de LT CD4+.
- Deficitului calitativ al LT CD8+: maturare insuficientă, proliferare redusă, sinteza insuficientă de factor supresor solubil.

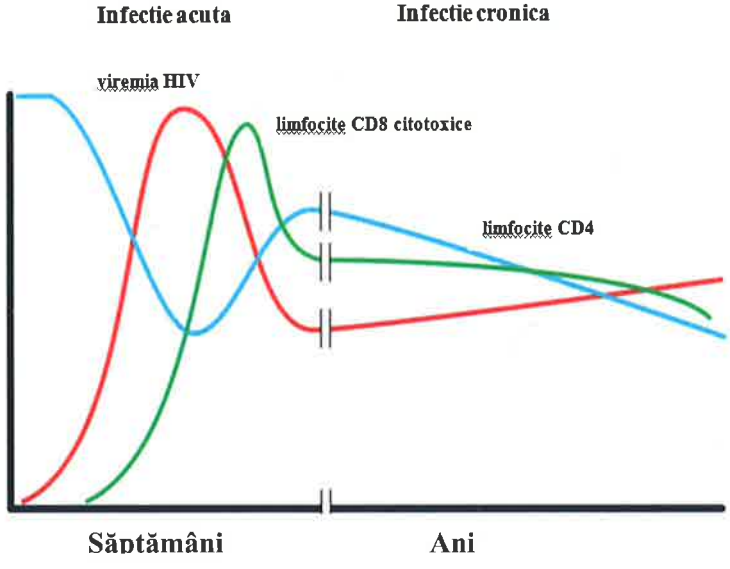


Figura 8. Dinamica apariţiei anticorpilor în infecţia HIV
Depleţia limfocitelor CD4 nu este influenţată de răspunsul imun anti-HIV [3]

5.1. Mecanismele potenţiale care stau la baza depleţiei limfocitelor T CD4+ [2,3]

- ***Efectul citopatic direct*** al HIV asupra LTCD4+ a fost sugerat de existenţa unei corelaţii directe între nivelul înalt al replicării virale şi scăderea rapidă a numărului de limfocite T CD4+. Există şi un efect citopatic indirect, care se produce prin acumularea ADN-ului viral neintegrat, fapt ce determină alterarea funcţiei celulare şi moartea celulei infectate.
- ***Apoptoza*** este mecanismul major al morţii celulare în infecţia HIV. Apoptoza sau moartea celulară programată este declanşată în momentul ataşării HIV la nivelul receptorului de pe membrana celulară, fără a fi necesară penetrarea intracelulară a virusului. Stimularea cronică a sistemului imun produsă de infecţia HIV contribuie indirect la pierderea celulelor CD4+ neinfectate, prin sensibilizarea lor în iniţierea apoptozei. Apoptoza se poate datora şi unor semnale intracelulare aberante favorizate de HIV.
- ***Formarea de sincitii*** este dependentă de molecula de adeziune leucocitară LFA-1, prezentă în LTCD4+ infectate *in vitro* cu HIV. Glicoproteinele anvelopei HIV-1, exprimate pe suprafaţa celulelor infectate pot interacţiona cu moleculele CD4 prezente pe suprafaţa altor celule neinfectate. Fuziunea acestor celule duce

la formarea unor celule gigante multinucleate numite "sinciţii". Formarea sinciţiilor este un mecanism prin care câteva celule infectate cu HIV-1 pot favoriza distrugerea altor celule CD4+ neinfectate. Variantele sinciţio-inductoare ale HIV sunt asociate cu un declin accelerat al numărului de LT CD4+. Studiile au arătat că indivizii infectaţi cu tulpini sinciţio – inductoare (SI) de HIV-1, progresează mai rapid spre SIDA decât cei infectaţi cu tulpini non-sinciţio-inductoare (NSI).

- ***Mecanisme autoimune***
  Datorită mimetismului molecular între proteinele virale gp120 / gp41 şi moleculele MHC I, II este declanşată producerea de autoanticorpi faţă de moleculele MHC ale celulelor organismului gazdă, cu alterarea procesului de prezentare a antigenului.
  Gp120 / gp41 poate „mima" imunoglobulinele G-A2, producerea lor fiind astfel oprită înainte de a se atinge pragul care declanşează feed-backul negativ de supraproducţie normală.
- ***Producţia scăzută de limfocite CD4*** la nivelul timusului.
  Acest fenomen poate fi explicat prin infectarea precursorilor celulelor T şi a celulelor timice epiteliale, fapt ce are ca efect atât depleţia, cât şi reducerea proliferării celulelor timice.
- ***ADCC*** (citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi).
  Proteinele virale solubile (în special gp120) se pot lega de moleculele CD4 de pe suprafaţa limfocitelor T şi monocito-macrofagelor neinfectate prin nişte legături de mare afinitate. Particulele virale şi/sau proteinele virale se pot de asemenea lega direct de celulele dendritice. Anticorpii specifici HIV recunosc aceste structuri virale şi declanşează distrugerea acestora prin ADCC.
- ***Turnoverul celular crescut*** este favorizat de activarea imună datorată replicării virale persistente.
- ***Redistribuţia limfocitelor CD4*** de la nivelul sângelui periferic în ţesutul limfatic.

Efectele nocive observate în infecţia HIV se datorează atât deficitului imun (scăderea progresivă a numărului de limfocite TCD4+), cât şi unor fenomene de activare imună ce favorizează apariţia unui sindrom de inflamaţie cronică. Pe lângă afecţiunile definitorii pentru SIDA, din cauza sindromului de inflamaţie cronică, la pacienţii cu infecţie HIV există un risc mai mare de apariţie a unor boli cronice (tulburări cognitive, ateroscleroza, afecţiuni cardiovasculare, osteoporoza, agravarea evoluţiei unor afecţiuni hepatice), precum şi o accelerare a proceselor de îmbătrânire (Fig.9).

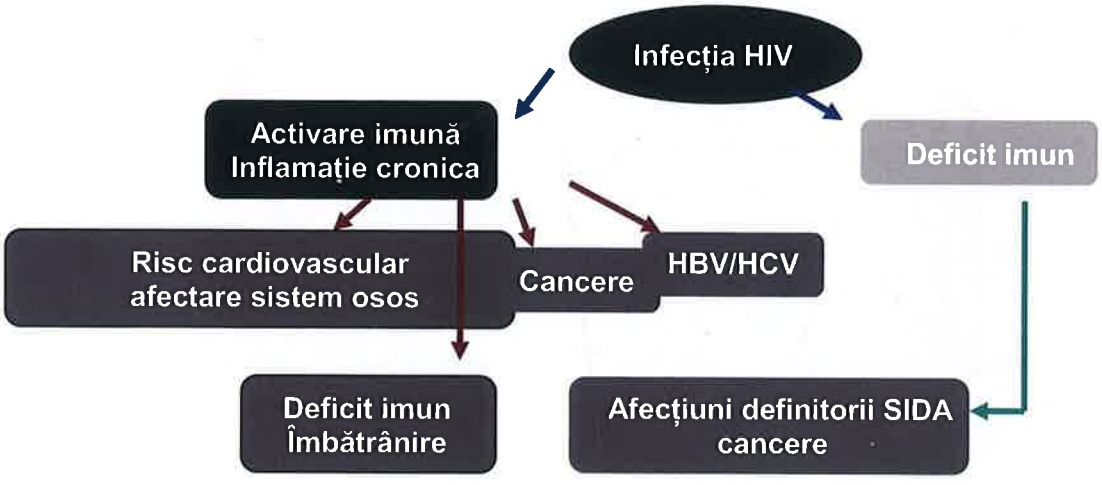


Figura 9. Mecanisme patogenice în infecţia HIV

Activarea imună este favorizată şi de translocarea unor produşi bacterieni (LPS) ca urmare a scăderii masive a numărului de LTCD4, precum şi a pierderii integrităţii barierei mucoasei intestinale. Astfel se produce stimularea sintezei de citokine proinflamatorii de tip IL1, IL6, TNF alfa, care vor favoriza fenomenele inflamatorii. Alte mecanisme prin care se poate produce activarea imună sistemică sunt producerea în exces de proteine virale (gp 120, nef), precum şi reactivarea virusului CMV.

5.2. Istoria naturală a infecţiei HIV

Înainte de era terapiei antiretrovirale, evoluţia naturală a infecţiei HIV cuprindea 4 stadii evolutive (figura 10).

- Infecţia acută HIV
- Infecţia HIV asimptomatică
- Infecţia HIV simptomatică
- Infecţia HIV avansată (SIDA)

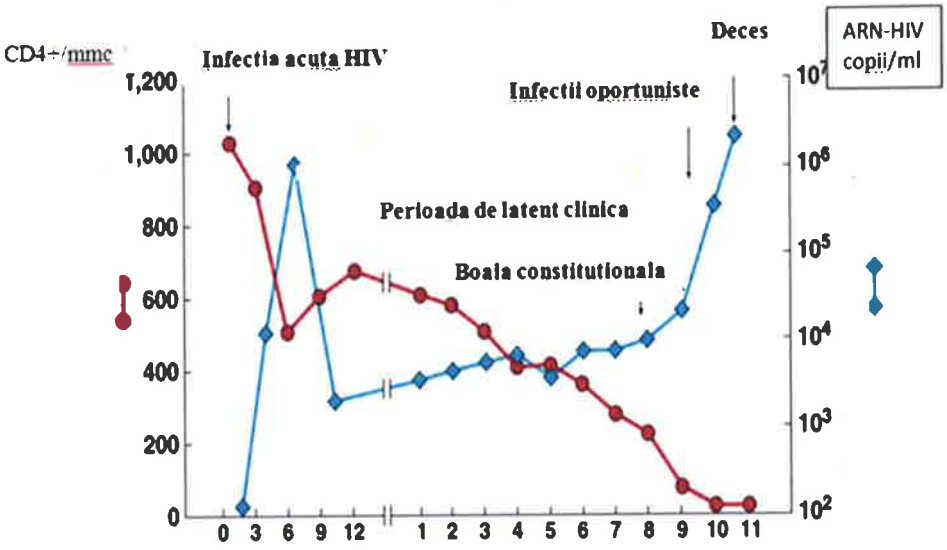


Figura 10. Istoria naturală a infecției HIV
(Fauci AS et al, Ann. Intern. Med. 14:684, 1986)

S-a observat că există variații importante în ceea ce privește viteza de progresie a infecției HIV către SIDA și deces (figura 11). Astfel, există din punct de vedere evolutiv următoarele categorii de pacienți:

- „*Progresori rapizi*": pacienți la care boala evoluează în timp relativ scurt (< 5 ani) spre SIDA.
- „*Non-progresori pe termen lung*": pacienți care pot rămâne asimptomatici și cu un status imunologic bun pe o perioadă foarte lungă (8-10 ani), în absența terapiei antiretrovirale. Se estimează că „non-progresorii" reprezintă 5-8% din totalul pacienților cu infecție HIV.
- „*Elite controllers*": model evolutiv foarte rar întâlnit, în care pacienții au viremii HIV nedetectabile și un status imunologic normal.

În absența terapiei antiretrovirale, intervalul mediu de timp dintre primoinfecția HIV și stadiului SIDA este de 7-10 ani, iar intervalul mediu de timp dintre instalarea SIDA și deces este de 2 ani.

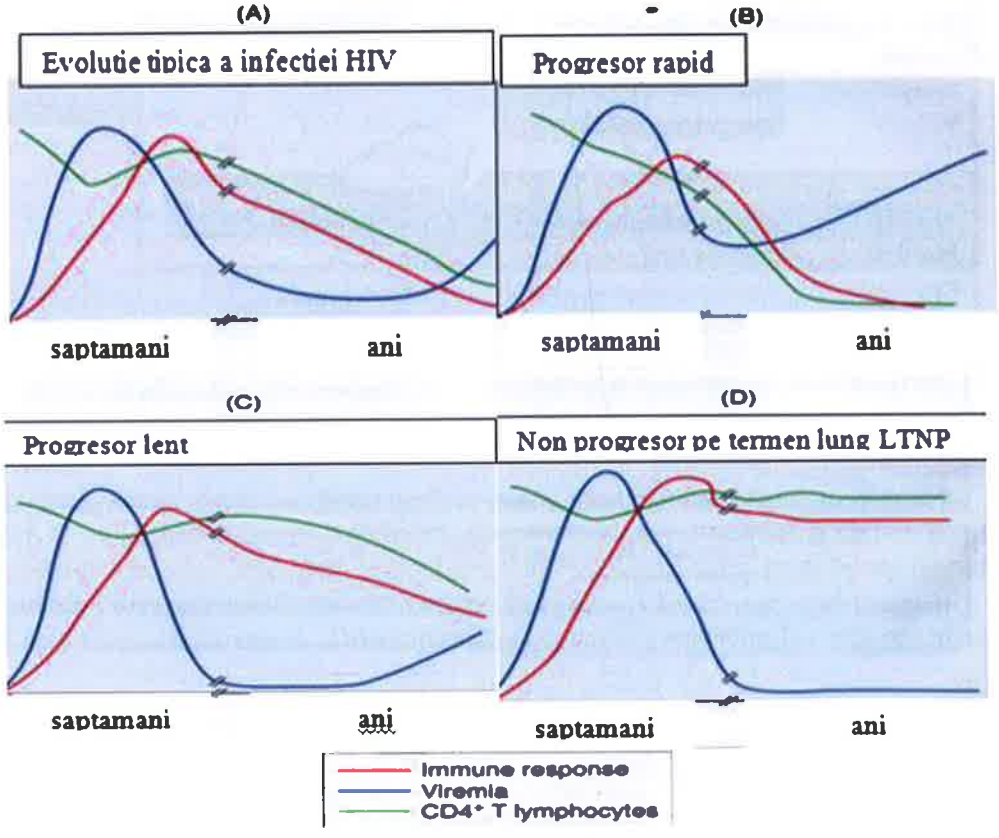


Figura 11. Tipuri de evoluție clinică în infecția HIV

6. MANIFESTĂRI CLINICE ÎN INFECȚIA HIV

6.1. Infecția acută cu HIV sau sindromul retroviral acut sau primoinfecția HIV

Sindromul retroviral acut se caracterizează printr-un tablou clinic polimorf, nespecific și tranzitor, de tip *"mononucleozic-like"* (similar cu mononucleoza infecțioasă) sau *"flu-like* (similar cu gripa), însoțit de un nivel seric crescut al viremiei HIV și de un număr scăzut de limfocite CD4.
Sindromul retroviral acut apare la 50-70% dintre pacienții infectați HIV, instalându-se după 2-4 săptămâni de la momentul expunerii și având o durată variabilă (zile-săptămâni).
Cele mai frecvente manifestări clinice, în ordinea descrescătoare a frecvenței sunt: febra (96%), astenia (78%), poliadenopatia (76%), faringita (70%), exantemul de tip maculo-papulos sau urticarian (70%), artralgiile, mialgiile (54%) și cefalea (54%). Manifestările clinice mai rar observate sunt: diareea, greața, candidoza orală, ulcerațiile bucale sau genitale, hepatosplenomegalia, meningita seroasă acută, encefalita, neuropatiile periferice și sindromul Guillan-Barre.
Confirmarea diagnosticului în timpul sindromului retroviral acut se poate face numai prin:

- teste ELISA de generația a 4-a, care detectează și antigenul p24 și care pot decela infecția HIV înainte de seroconversie.
- identificarea ARN-HIV în ser (prin PCR).
- decelarea antigenul p24 în ser sau LCR (în 78% din cazuri).

În sindromul retroviral acut se produce o scădere importantă a numărului de limfocite CD4 și a raportului CD4/CD8, care ulterior vor crește, dar nu vor mai atinge valorile inițiale.
Deseori se observă trombocitopenie (45%) și leucopenie (38%).
Riscul de transmitere a infecției HIV în această perioadă este foarte crescut deoarece:

- viremia HIV are valori foarte mari
- persoana nu își cunoaște încă diagnosticul, deoarece se află în perioada de "fereastra serologică" (înainte de seroconversie), motiv pentru care își continuă comportamentul la risc.
- manifestările clinice sunt nespecifice ("flu-like" sau "mononucleosis-like"), trecând deseori neobservate sau etichetate ca o infecție virală banală.

6.2. Stadiul de infecție HIV asimptomatică

În stadiul de infecție HIV asimptomatică, deși pacientul nu prezintă simptomatologie clinică, replicarea virala continuă. Unii pacienți pot prezenta o simptomatologie clinică nespecifică: stare subfebrilă, astenie sau diaree intermitentă.

6.3. Sindromul de limfadenopatie generalizată persistentă (PGL)

Sindromul de limfadenopatie generalizată persistentă (PGL) este observat la 50-70 % din pacienții infectați HIV și se manifestă prin apariția de limfadenopatii în mai mult de 2 zone anatomice distincte, cu excepția regiunii inghinale. Cel mai frecvent afectate sunt grupele ganglionare laterocervicale, submandibulare și occipitale. Adenopatiile persistă de obicei peste 3 luni și nu au o altă cauză. Patogenia acestui sindrom se leagă de infectarea rapidă cu HIV a limfocitelor CD4 de la nivelul ganglionilor limfatici, după infecția acută.

6.4. Stadii timpurii (incipiente) "*early stage*" și mijlocii "*middle stage*" ale infecției HIV

După apariția anticorpilor anti-HIV, nivelul viremiei HIV din sângele periferic începe să scadă prin clearance-ul viral realizat sub acțiunea sistemului imun. Astfel, viremia HIV va scădea până la un anumit nivel, denumit "*set point*", care va rămâne stabil luni sau ani de zile.
Termenul de "*set point*" desemnează un nivel relativ constant al viremiei HIV, nivel care rezultă dintr-un raport echilibrat între multiplicarea virală și distrugerea virală.
Stadiul timpuriu și stadiul mijlociu din infecția HIV încep odată cu stabilirea acestui "*set point*" și se încheie în momentul în care apar semne de imunodepresie severă, aceasta constând în scăderea numărului de LTCD4+ de la un nivel normal la sub 200 limfocite/mm^3.
Durata medie a acestei perioade este de 7-10 ani, dar poate exista o mare variație individuală, care depinde de mai mulți factori: calea de transmitere a infecției HIV, vârsta la care apare infecția HIV, tipul și virulența HIV, co-infecția cu virusuri hepatitice sau cu infecții cu transmitere sexuală.

Manifestările clinice întâlnite în "early stage" și "middle stage" din infecția HIV sunt:

- *Manifestări la nivelul cavității bucale:*
  - Candidoză oro-faringiană - determinată de obicei de *C.albicans* (Fig.12a) și mai rar de *C.glabrata* sau *C.krusei.*
  - Leucoplachie păroasă a limbii - asociată cu reactivarea infecției cu EBV (Fig.12b)
  - Ulcerații bucale (Fig.13a și Fig.13b)
  - Gingivite severe, periodontite necrozante

- *Manifestări dermatologice:*
  - Herpes Zoster (Fig.14a și Fig.14b)
  - Dermatita seboreică
  - Prurigo
  - Molluscum contagiosum (Fig.15a și Fig.15b)
  - Infecții cutanate: foliculite bacteriene, foliculia eozinofilică
  - Infecții ale unghiilor: onicomicoze
  - Scabia norvegiană
  - Angiomatoza bacilară
- *Infecții bacteriene:*
  - Pneumonii cu bacterii comune (*Str. pneumoniae, H.influenzae*) sau mai puțin comune, dar cu potențial evolutiv mai sever (*Pseudomonas aeruginosa, Staphilococcus aureus, Nocardia asteroides, Rhodococcus ecqui,* enterobacteriacee).
- *Tulburări hematologice*: anemie, leucopenie, trombocitopenie
- *Tulburări renale*: nefropatia asociată infecției HIV
- *Manifestări generale:*
  - Febră persistentă, mai mult de 3 - 4 săptămâni, în absența altor cauze de febră.
  - Scădere ponderală cu peste 10% din greutatea anterioară
  - Diaree peste o lună
  - Transpirații nocturne
  - Astenie fizică
  - Limfadenopatie generalizată, importantă, nedureroasă, care regresează atunci când infecția HIV începe să avanseze, probabil datorită faptului că replicarea virală acută duce la o distrugere gradată a arhitecturii foliculilor limfatici.
- *Afecțiuni cardio-vasculare*: cardiomiopatia HIV, hipertensiunea pulmonară
- *Afectarea hepatică* este relativ frecventă, putând avea următoarele cauze:
  - Coinfecții cu virusuri hepatitice B,C sau D
  - Cauze neinfecțioase: postmedicamentoase, steatoză hepatică non-alcoolică NAFLD
- *Manifestări imunologice*:
  - Artrite reactive
  - Anergia cutanată începe să apară atunci când numărul de LT CD4 scade sub 400/mm^3.
- *Manifestări neurologice*:
  - Neuropatie periferică
  - Poliradiculopatie inflamatorie demielinizantă
  - Mononevrita multiplex
  - Mielopatie vacuolară
  - Tulburări neuro-cognitive
- *Tulburări psihice*: depresie, anxietate
- *Tulburări endocrine*: hipogonadism, deficit de sinteză testosteron

Figura 12a. Candidoza orofaringiană **12b. Leucoplachie păroasă a limbii**
(Colecție Spital de Boli Infecțioase și Tropicale Victor Babeș, București)

Figura 13a. **13b.**

Ulcerații la nivelul limbii și al gingiilor la un pacient cu infecție HIV

(Colecție Spital de Boli Infecțioase și Tropicale Victor Babeș, București)

Figura 14a. **Figura 14b.**

Herpes zoster varicelizat cu distribuție pe mai multe dermatoame la o adolescentă cu infecție HIV

(Colecție Spital de Boli Infecțioase și Tropicale Victor Babeș, București)

Figura 15a. **Figura 15b.**

Molluscum contagiosum

(Colecție Spital de Boli Infecțioase și Tropicale Victor Babeș, București)

6.5. Infecția HIV avansată (SIDA)

În acest stadiu, în care apar manifestările clinice indicatoare de SIDA (infecții oportuniste și neoplazii), numărul de limfocite CD4 este scăzut (sub 200/mm^3), iar viremia HIV are valori înalte.

Introducerea terapiei antiretrovirale înalt active (1995) a modificat istoria naturală a bolii și a determinat scăderea importantă a numărului de infecții oportuniste, fapt ce a condus la scăderea mortalității și la creșterea speranței de viață a pacienților cu infecție HIV.

Actualmente, în epoca terapiei antiretrovirale eficiente, infecțiile oportuniste apar rar, afectând numai pacienții aflați într-una din următoarele 2 situații:

- Pacienți diagnosticați tardiv, în stadiul de SIDA, cu imunodepresie severă
- Pacienți aflați în eșec terapeutic, prin lipsa de aderență la terapia antiretrovirală, fapt ce favorizează selecția de mutante virale HIV rezistente la antiretrovirale.

Infecțiile oportuniste se localizează mai frecvent la nivelul aparatului respirator, tubului digestiv și sistemului nervos central.

6.5.1. Manifestări respiratorii indicatoare de SIDA

Bolnavii imunodeprimați pot dezvolta afecțiuni pulmonare de o mare varietate etiologică și clinico-radiologică, predominând net pneumoniile de cauză infecțioasă.

Agenți etiologici implicați în afecțiunile respiratorii indicatoare de SIDA sunt:

- **Fungi:**
  - *Pneumocystis jirovecii (PCP)* reprezintă cea mai frecventă etiologie fungică a pneumoniilor la pacienții cu SIDA.
  - *Coccidioides spp*
  - *Aspergillus spp*
  - *Histoplasma capsulatum*
  - *Cryptococcus neoformans*
- **Micobacterii:**
  - *Mycobacterium tuberculosis* este cel mai frecvent implicat.
  - Micobacteriile atipice (MAC): *Mycobacterium avium intracelulare, M. kansasi* sunt mai rar implicate, fiind prezente în special la pacienții cu imunodepresii foarte severe.
- **Bacterii:**
  - *Streptococcus pneumoniae,*
  - *Haemophilus influenzae,*
  - *Pseudomonas aeruginosa.*

  În SIDA apar pneumonii bacteriene recurente, cu mai mult de 2 episoade /an.
- **Virusuri:** pneumonia CMV
- **Cauze neinfecțioase:**
  - Sarcomul Kaposi (SK) pulmonary
  - Limfomul malign non-Hodgkinian (LMNH) cu afectare pulmonară.

6.5.1.1. Pneumonia cu Pneumocytis jirovecii (PCP) reprezenta înaintea erei terapiei antiretrovirale cea mai frecventă infecție oportunistă din SIDA, constituind la vremea respectivă o cauză majoră de deces.

Tabloul clinic constă în triada clasică: tuse seacă, febră și dispnee de tip expirator. Pacientul prezintă sindrom funcțional respirator, hipoxemie importantă, dar la examenul obiectiv pulmonar nu se decelează modificări patologice auscultatorii. Saturația în oxigen a sângelui arterial este scăzută.

Examenul radiologic poate fi normal la debut, dar ulterior se evidențiază un infiltrat interstițial perihilar bilateral, cu afectarea câmpurilor pulmonare mijlocii, in formă de "fluture", de obicei fără adenopatie hilară. Infiltratul interstițial progresează spre infiltrat alveolar difuz, cu afectarea lobilor superiori. În formele severe pot să apară complicații grave cum ar fi: pneumotorax, pneumomediastin, leziuni cavitare sau chistice, leziuni nodulare, reacții pleurale.

Bilanțul biologic arată o creștere a lactatdehidrogenazei (LDH) și o scădere marcată a numărului de limfocite CD4 ($<200/mm^3$).

Diagnosticul etiologic de certitudine se bazează pe evidențierea chistilor de *P. jirovecii* în lichidul de lavaj bronhioloalveolar prin colorații speciale de impregnare argentică (*Gomori-Grocott*). Se pot utiliza și tehnici PCR pentru detectarea secvențelor nucleotidice specifice ADN-ului *P. jirovecii.*

Metode mai noi de diagnostic presupun evidențierea nivelurilor serice de *S-adenosylmethionina* (substanță utilizată exclusiv de *P. jirovecii*) și de *beta D glucan* (component al peretelui celular la o mare varietate de fungi).

Tratamentul etiologic se face cu cotrimoxazol (sulfametoxazol-trimetoprim) sau în caz de alergie sau intoleranță la acesta cu pentamidina (iv) sau atovaquona.

Profilaxia pneumoniei cu *P. jirovecii* se face cu cotrimoxazol, care este recomandat la toți pacienții care au numărul limfocitelor CD4 $< 200/mm^3$.

6.5.1.2. Tuberculoza pulmonară

În România, infecția cu *Mycobacterium tuberculosis* continuă să reprezinte încă o cauză foarte importantă de morbiditate și mortalitate, fiind deseori prima manifestare clinică în infecția HIV. Tuberculoza pulmonară activă apare relativ devreme în cursul infecției HIV, având manifestări variate în funcție de numărul limfocitelor CD4+. Astfel:

- La pacienţii cu status imunologic bun:
  - Aspectul radiologic este cel tipic, cu localizarea infecţiei pulmonare în lobii superiori şi apariţia de caverne.
  - IDR-ul la PPD este pozitiv (> 5 mm)
  - Bacilii acido-alcoolo rezistenţi (BAAR) sunt deseori izolaţi din spută.
- La pacienţii cu imunodepresie severă:
  - Aspectul radiologic este atipic, asemănător infecţiei primare, cu limfadenopatie hilară sau mediastinală şi pleurezie.
  - IDR-ul la PPD este deseori negativ,
  - BAAR sunt rareori izolaţi din spută.
- La pacienţii cu imunodepresie foarte severă creşte riscul de tuberculoză diseminată şi/sau extrapulmonară:
  - *Tuberculoza diseminată* este frecventă, dar rămâne adesea nediagnosticată intravitam, fiind descoperită necroptic. Pacienţii cu miliara prezintă febră intermitentă şi semne de afectare meningeală sau seroasă. Riscul de apariţie a tuberculozei multi-drogrezistente (MDR- rezistenţă la hidrazidă şi rifampicină) sau cu spectru de rezistenţă extins (XDR) este mai mare la pacienţii seropozitivi HIV, faţă de cei seronegativi.
  - Tuberculoza extrapulmonară are incidenţă crescută la pacienţii cu infecţie HIV (70%) faţă de cei seronegativi HIV (15%).

6.5.1.3. Infecţia cu micobacterii atipice

Micobacteriile atipice (MAC) determină cel mai frecvent o infecţie diseminată, manifestată prin febră, transpiraţii nocturne, pierdere în greutate, dureri abdominale, hepatosplenomegalie şi anemie. Localizarea pulmonară este caracterizată prin infiltrate difuze pulmonare, caverne sau leziuni endobronşice. Alte localizări posibile ale infecţiei cu micobacterii atipice sunt: pericardita, abcesele de ţesuturi moi, abcesele profunde, leziunile cutanate, limfadenita, osteomielite, afectarea SNC. Diagnosticul etiologic de certitudine se stabileşte prin tehnici de biologie moleculară (PCR).

6.5.2. Manifestări digestive indicatoare de SIDA

În infecţia HIV afectarea digestivă se poate produce la nivelul oricărui segment al tubului digestiv (esofag, stomac, intestin, tract biliar). Diareea este una dintre cele mai frecvente manifestări clinice la pacienţii cu SIDA şi poate fi determinată de o multitudine de agenţi etiologici (protozoare, virusuri, bacterii).

Agenţi etiologici incriminaţi în afecţiunile digestive indicatoare de SIDA sunt:

- **Fungi**
  - Esofagita cu *Candida albicans*
- **Virusuri:**
  - Esofagita cu CMV sau HSV
  - Enterocolita cu CMV
  - Angiocolecistita CMV
- **Protozoare**
  - Enterocolita cronică cu *Cryptosporidium parvum*
  - Enterocolita cu *Isospora belli*
  - Enterocolita cu *Microsporidium* spp
  - Colecistita cu *Cryptosporidium parvum*
- **Mycobacterii:**
  - Tuberculoza intestinală
  - Enterocolita cu micobacterii atipice (MAC)
- **Cauze neinfecţioase:**
  - Sarcom Kaposi gastric sau intestinal
  - Limfomul malign non-Hodgkinian cu afectare intestinală.

6.5.2.1. Esofagita micotică este cea mai frecventă cauză de disfagie la pacienţi cu infecţie HIV şi imunodepresie severă (limfocite CD4 < 200 /mm^3*). Pacienţii acuză disfagie, odinofagie şi durere retrosternală, iar marea lor majoritate prezintă concomitent şi candidoză orofaringiană.
Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin endoscopie digestivă superioară, care evidenţiază multiple plăci alb-gălbui, cu aspect brânzos. Diagnosticul definitiv se stabileşte prin biopsie de mucoasă esofagiană, cu identificare de *Candida albicans.*

6.5.2.2. Enterocolita CMV apare la 5-10% dintre pacienţii cu SIDA şi imunodepresie severă (limfocite CD4+ < 50/mm^3) şi se manifestă prin diaree, dureri abdominale, scădere ponderală, anorexie şi febră. Examenul endoscopic evidenţiază hemoragii difuze în submucoasă şi ulceraţii mucoase, dar în 10% din cazuri mucoasa poate avea un aspect macroscopic normal.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe examenul histopatologic, care evidenţiază prezenţa de celule gigante cu incluziuni intranucleare mari şi halou clar **("ochi de bufniţă")** specifice infecţiei CMV. În paralel este importantă excluderea altor etiologii infecţioase ale enterocolitei.

6.5.2.3. Enterocolita cronică cu C. parvum apare în special la pacienţii aflaţi în stadii avansate ale infecţiei HIV şi se manifestă prin diaree cronică apoasă, care conduce la fenomene de malabsorbţie, malnutriţie, deshidratare şi caşexie. Infecţia este localizată în special la nivelul jejunului, dar la persoanele imunodeprimate ea poate fi decelată pe întreg epiteliul tractului gastro-intestinal şi respirator, de la faringe, sinusuri şi plămân, până la rect. Afectări secundare cu *C. parvum* au fost descrise la nivelul pancreasului, vezicii biliare şi căilor biliare. Pentru identificarea oochiştilor din materiile fecale se utilizează tehnici speciale: Ziehl-Neelsen modificat, coloraţii cu auramină şi rhodamină, tehnici de imunofluorescenţă indirectă şi imunoenzimatice. Nu se cunoaşte încă un tratament etiologic eficient.

6.5.3. Manifestări neurologice indicatoare de SIDA

Agenţi etiologici incriminaţi în afecţiunile neurologice indicatoare de SIDA sunt:

- **Fungi:**
  - Meningita cu *Cryptococcus neoformans*
- **Virusuri:**
  - Encefalopatia (demenţa) produsă de virusul HIV
  - Leucoencefalopatia multifocală progresivă produsă de virusul JC
  - Encefalita, mielita, ventriculita, corioretinita produse de CMV
- **Protozoare:**
  - Toxoplasmoza cerebrală
- **Micobacterii:**
  - Meningoencefalita tuberculoasă
  - Tuberculoame
- **Boli maligne:**
  - Limfomul primar cerebral

6.5.3.1. Meningita cu Cryptococcus neoformans

Ea apare la pacienţii cu imunodepresie severă (CD4+ < 100/mm^3) şi este determinată în special de serotipul A (*C. neoformans* var grubii).

C. neoformans pătrunde în organism pe cale aerogenă şi poate persista la nivelul macrofagelor alveolare. În condiţii de imunodepresie severă se produce diseminarea hematogenă cu posibilitatea apariţiei de afectări organice multiple: cerebrală, cutanată, articulară, digestivă, renală.

Afectarea meningocerebrală reprezintă localizarea cea mai frecventă a infecţiei cu *C. neoformans* şi se poate produce prin reactivarea unei infecţii latente. Debutul este insidios, cu febră, cefalee, astenie, dureri oculare, artralgii, mialgii care se accentuează progresiv. Sindromul meningian apare numai în 30-40% din cazuri.

Leziunile cutanate din infecţia cu *C. neoformans* pot îmbrăca următoarele aspecte clinice: leziuni papulo-nodulare, similare cu cele din molluscum contagiosum; leziuni ulcerative; leziuni cu aspect ulceronecrotic (figura 16).

Diagnosticul pozitiv se stabileşte prin evidenţierea fungilor cu capsula foarte groasă pe frotiurile din LCR colorate cu tuş de China.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin: izolarea *C. neoformans* în culturi, pe medii pentru fungi (Sabouraud); decelarea antigenului polizaharidic capsular al *C. neoformans* în LCR (titru >1/8). Meningita cu *C.neoformans* netratată etiologic are o evoluţie letală. Pacienţii care prezintă la debut alterări ale stării de conştienţă au un prognostic mai rezervat decât cei cu stare de conştienţă normală la debut.

Figura 16. Leziuni cutanate de tip papulos şi ulcerat la pacienţi cu cryptococcoza diseminată
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.3.2. Toxoplasmoza cerebrală

Toxoplasmoza cerebrală este cea mai frecventa cauză a leziunilor cerebrale focale la pacienţii cu infecţie HIV. Infecţia cu *Toxoplasma gondii* (protozoar intracelular) se produce la om prin înghiţirea oochiştilor ca urmare a contactului apropiat cu dejectele de pisică, consumului de carne infestată şi insuficient preparată termic. După infecţia acută, *Toxoplasma gondii* poate persista în organism sub formă latentă în creier, muşchi sau plămân. La persoanele imunodeprimate (limfocite CD4<100/mm^3) se poate produce o reactivare a infecţiei latente cu *T. gondii*.

Debutul clinic în formele cu abcese cerebrale multiple este cu semne neurologice focale: hemipareze, paralizii de nerci cranieni, tulburări de vorbire, convulsii focale sau generalizate şi/sau alterarea stării de conştienţă.

Diagnosticul prezumtiv de toxoplasmoză cerebrală se poate stabili în absenţa biopsiei cerebrale pe următoarele date clinice:

- Debut recent cu semne neurologice focale;
- Teste serologice: prezenţa de anticorpi anti *T. gondii* (IgG) în ser şi/sau LCR
- Aspect neuroimagistic caracteristic: leziuni focale cerebrale multiple, bilaterale (70-80% din cazuri), cu efect de masă, cu captare inelară a substanţei de contrast („*ring enhancement*") şi edem perilezional important (figura 17 şi figura 18) şi răspuns favorabil la terapia specifică antiparazitară. Localizarea predilectă este la nivelul ganglionilor bazali şi la joncţiunea dintre substanţa albă şi cenuşie.

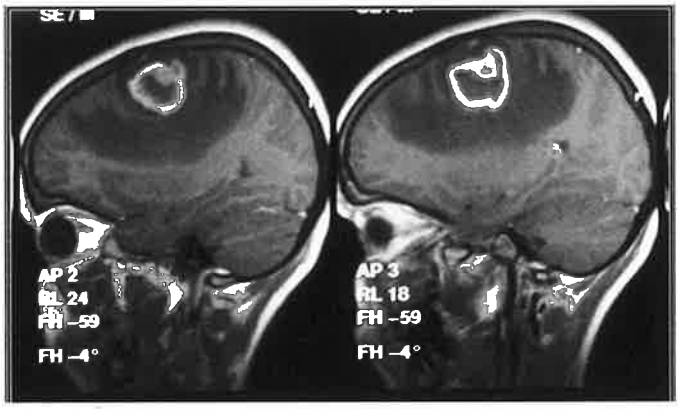


Figura 17. RMI cerebral la o adolescentă cu toxoplasmoză cerebrală
Procese înlocuitoare de spaţiu la nivel infra şi supratentorial cu aspect tipic
Proces înlocuitor de spaţiu situat frontal stâng cu efect de masă, edem perilezional, încărcare periferică (inelară) a substanţei de contrast
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

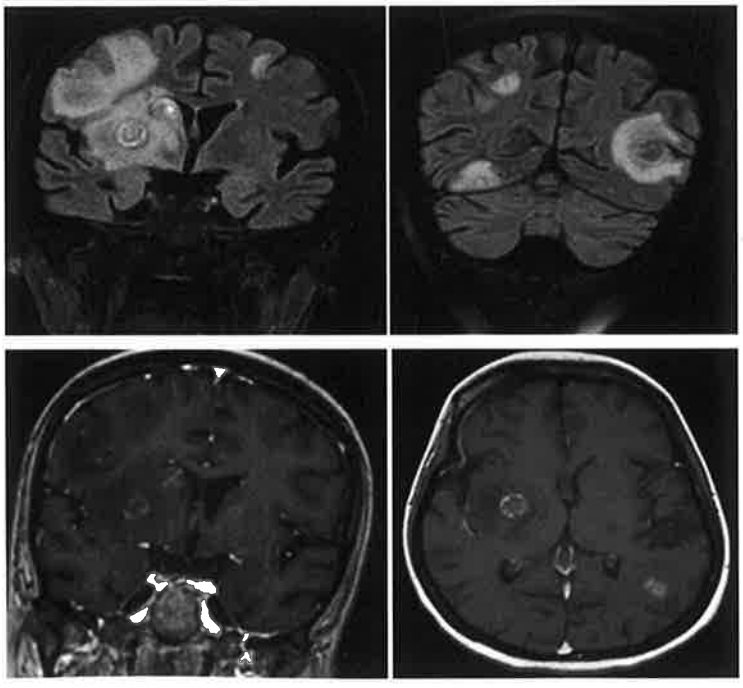


Figura 18. RMI cerebral la o pacientă de 24 de ani cu infecţie HIV şi multiple abcese cerebrale toxoplasmozice
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.3.3. Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML)

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (PML) este boală demielinizantă extrem de severă a SNC şi se produce prin infectarea oligodendrocitelor şi astrocitelor de către un papovavirus din subfamilia *Polyomaviridae*, denumit virus *JC*, după iniţialele pacientului *John Cunningham*, de la care a fost izolat pentru prima oară în 1992.

Manifestările clinice din PML apar de obicei în afebrilitate şi constau în: deficite motorii (pareze, paralizii), tulburări de vorbire, tulburări de vedere, tulburări cognitive, ataxie (la cei cu afectare cerebeloasă), distonie, disartrie (la cei cu leziuni de ganglioni bazali). Alterarea statusului mental (tulburări de comportament, memorie, dislexie, discalculie) se produce mai rapid la pacienţii cu PML, comparativ cu cei cu encefalopatia HIV şi se asociază cu semne neurologice focale.

RMN cerebral este investigaţia neuro-imagistică de elecţie, care evidenţiază în general leziuni multiple, asimetrice, localizate în substanţa albă, hiperintense în secvenţele ponderate T2 şi FLAIR şi hipointense în T1 (figura 19).

Datorită faptului că biopsia cerebrală este o metodă de diagnostic invazivă, la stabilirea diagnosticului poate contribui şi detectarea ADN-JCV în LCR prin PCR.

Prognosticul este rezervat din cauza faptului că nu există un tratament etiologic eficient. Terapia antiretrovirală eficientă prelungeşte durata de supravieţuire la majoritatea pacienţilor.

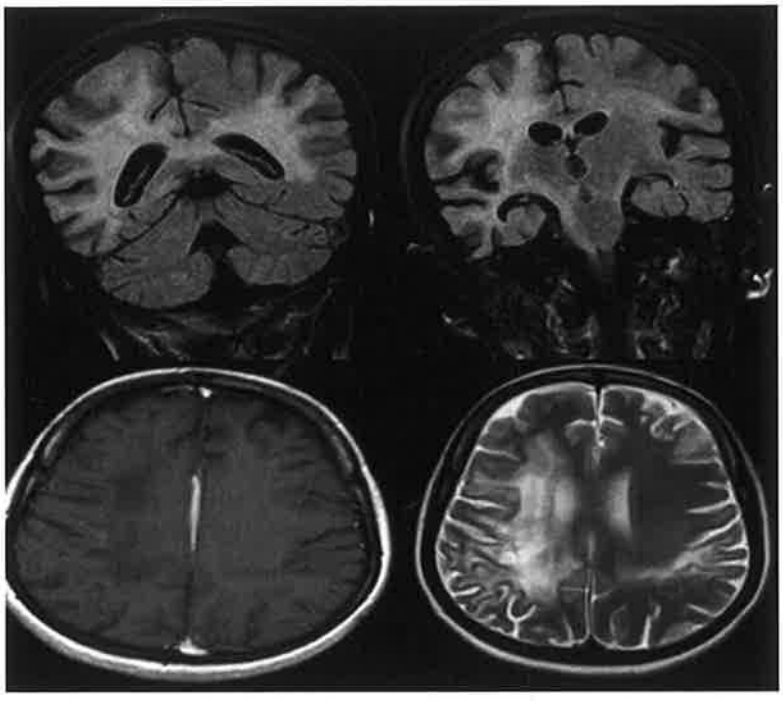


Figura 19. RMI cerebral - Leziuni demielinizante, asimetrice, localizate periventricular, hiperintense în secvenţele ponderateT2 şi hipointense în T1, la o pacientă cu leucoencefalopatie multifocală progresivă,
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.3.4. Encefalita CMV

Encefalita CMV poate fi difuză (frecvent) sau focală (rar).

Tabloul clinic este alcătuit din manifestări clinice variate: tulburări cognitive, deficite motorii şi alterarea stării de conştienţă.

Examenul neuro-imagistic poate evidenţia arii de hipersemnal în T2 la nivelul substanţei albe, predominant periventricular.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe biopsia cerebrală, care evidenţiază aspectul histopatologic caracteristic pentru CMV: celule gigante, cu incluzii mari intranucleare ("în ochi de bufniţă") (figura 20). Evidenţierea ADN-CMV în plasmă sau LCR prin PCR are valoare diagnostică numai atunci când există semne clinice şi imagistice sugestive pentru encefalită.

Tratamentul etiologic cu ganciclovir sau foscarnet este eficient atunci când este administrat precoce.

Figura 20. Modificări histopatologice specifice CMV - în "*Ochi de bufniță*", evidențiate în colorația Giemsa: celule gigante cu incluziuni intranucleare mari și halou clar
(după V.Aramă. Infecția cu virus citomegalic. Editura Medicală, 2010

6.5.3.5. Corioretinita CMV
Corioretinita CMV este cea mai frecventă retinopatie întâlnită la pacienții cu infecție HIV și apare în special la pacienții cu imunodepresie severă (limfocite CD4+ <50/mm^3). Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale active, retinita CMV era deseori manifestarea clinică care conducea la diagnosticul de SIDA. După introducerea terapiei antiretrovirale active, incidența corioretinitei CMV a scăzut semnificativ.
Manifestările clinice cele mai frecvente sunt: scăderea acuității vizuale sau a câmpului vizual și apariția de puncte luminoase în câmpul vizual. Retinita CMV este inițial unilaterală, dar poate progresa și către celălalt ochi. Uneori, cecitatea este cea care conduce la diagnosticul de SIDA, la pacienții care se prezintă tardiv la medic, în stadiile avansate ale infecției HIV. Retinita CMV se poate asocia și cu alte afectări CMV (cerebrală, digestivă etc).
Examenul fundului de ochi arată modificări patognomonice pentru retina CMV, comparate cu "*ketchup cu brânză*", care constau în arii de atrofie retiniană albicioase sau gălbui, ce alternează cu leziuni retiniene hemoragice, perivasculare, dispuse la centrul sau la periferia retinei (figura 21) În lipsa tratamentului antiviral specific, leziunile evoluează și pot conduce la orbire în 2-3 săptămâni.

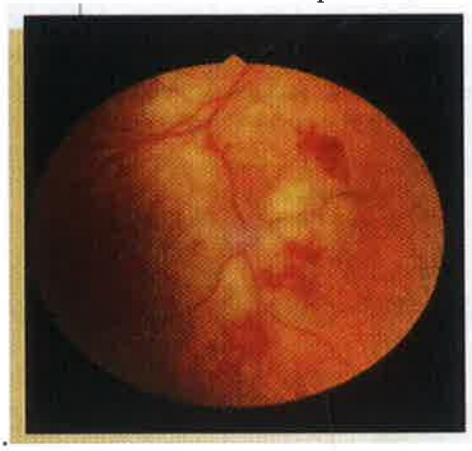


Figura 21. Retinita CMV – leziuni specifice la nivelul fundului de ochi "*ketchup cu brânză*": zone de atrofie retiniană (alb-gălbui) care alternează cu zone de hemoragii retiniene
(după V.Aramă. Infecția cu virus citomegalic. Editura Medicală, 2010)

6.5.3.6. Encefalopatia HIV
Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale, encefalopatie HIV (demența HIV) era una dintre cele mai frecvente afecțiuni indicatoare de SIDA. După introducerea terapiei antiretrovirale active incidența acestei afecțiuni a scăzut foarte mult.
Criteriile OMS pentru definirea encefalopatiei HIV sunt:
- declinul memoriei recente
- declinul capacităților intelectuale
- prezența infecției HIV
- absența unui sindrom cerebral acut (delirium tremens)
- excluderea altor boli neurologice (infecții oportuniste, tumori).

Examenul LCR la pacienții cu encefalopatie HIV poate evidenția o pleiocitoză moderată (creștere a numărului de celule nucleate din LCR) și o ușoară creștere a proteinorahiei. La pacienții aflați în stadii avansate de boală, nivelele de ARN-HIV în LCR sunt crescute și se poate detecta în LCR și antigenul p24.

CT cerebral evidenţiază modificări caracteristice (figura 22):

- lărgirea spaţiului subarahnoidian şi a ventriculilor
- calcificări subcorticale şi ale ganglionilor bazali
- hipodensitatea substanţei albe.

La pacienţii cu encefalopatie HIV trebuie utilizate molecule antiretrovirale cu scor crescut de penetrabilitate în LCR.

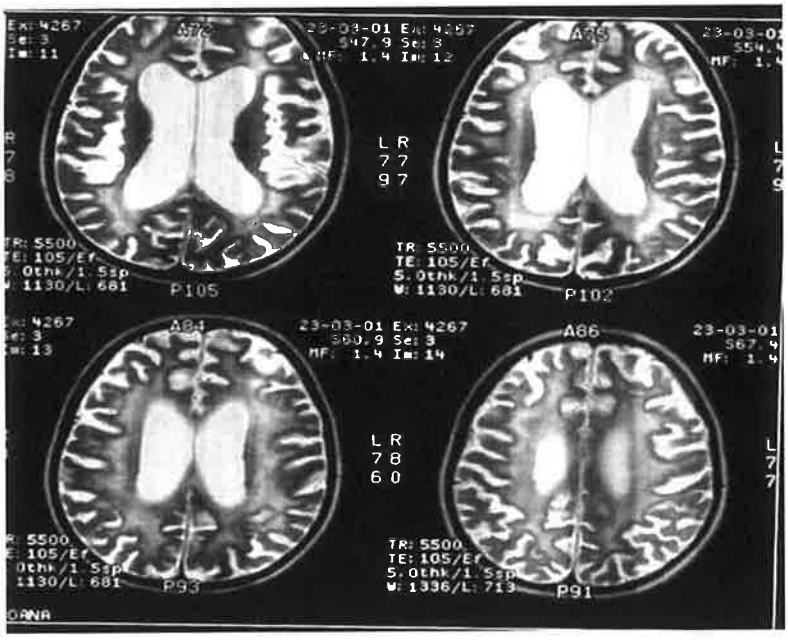


Figura 22. RMI cerebral la un copil cu encefalopatie HIV
Atrofie corticală difuză, dilatare marcată a ventriculilor lărgirea spaţiului subarahnoidian, adâncirea şanţurilor cerebrale, demielinizare periventriculară
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.3.7. Limfomul primar cerebral este o variantă de limfom malign non-Hodgkinian cu celula mare sau imunoblastic, care se asociază deseori cu reactivarea virusului Epstein – Barr (EBV).
Manifestările clinice sunt variabile în funcţie de localizarea tumorii. Confuzia este un semn precoce, prezent la peste 60% din pacienţi, care precede în general deficitele neurologice focale. Pacientul mai poate prezenta cefalee, convulsii şi semne de hipertensiune intracraniană.
RMN cerebral evidenţiază în general o leziune unică hipointensă în T1 şi hiperintensă în T2, localizată în substanţa albă periventriculară, care captează omogen substanţa de contrast (figura 23 a şi figura 23 b) şi are în general un edem perilezional redus. La pacienţii cu infecţie HIV, spre deosebire de cei fără imunodepresie, leziunile pot fi şi multiple.
Diagnosticul diferenţial se face cel mai adesea cu toxoplasmoza cerebrală (tabelul 4).
Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin examen histologic, dar datorită localizării tumorii, biopsia cerebrală nu este întotdeauna posibilă. În cazurile în care se poate practica puncţia lombară, se poate utiliza pentru diagnostic detectarea ADN-EBV în LCR prin PCR.

Tabelul 4. Aspecte neuro-imagistice în limfomul cerebral comparativ cu toxoplasmoza cerebrală

Limfom primar cerebral	Toxoplasmoză cerebrală
Leziune solitară sau mai puţin de 5 leziuni	Peste 5 leziuni cerebrale
Localizare periventriculară cu infiltrare subependimală	Localizări multiple corticale şi la nivelul ganglionilor bazali
Leziunea depăşeşte linia mediană	Leziunile nu depăşesc linia mediană
Captare omogenă a substanţei de contrast	Captare tipică inelară în *„ring enhancement"*
Edem perilezional moderat sau redus	Edem perilezional important

Tratamentul se face cu cure combinate de chimio şi radioterapie.
Deşi limfomul primar cerebral este o afecţiune severă, cu prognostic rezervat, atunci când diagnosticul este stabilit precoce, iar chimioterapia adecvată asociată cu terapia antiretrovirală sunt instituite precoce se poate prelungi (salva) viaţa pacientului. Pentru obţinerea unui răspuns terapeutic eficient este important să se ţină seama de interacţiunile medicamentoase între chimioterapie şi terapia antiretrovirală.

Figura 23a. RMI cerebral la o pacientă cu limfom primar cerebral: Leziune unică situată temporo-pariet stâng cu hipersemnal FLAIR, contur neregulat.
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

Figura 23b. Zona de hiposemnal T1 cu priza substanţei de contrast predominant periferic
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.4. Alte tipuri de neoplazii definitorii de SIDA

În SIDA, pe lângă infecţiile oportuniste pot apărea următoarele neoplazii: sarcomul Kaposi, limfomul non-Hodgkin, cancerul invaziv de col uterin.
Neoplaziile asociate HIV continuă să rămână o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate, în special la persoanele care nu îşi cunosc statusul serologic sau la cele care au o aderenţă scăzută la tratamentul antiretroviral.

Sarcomul Kaposi (SK)
HHV8 este un gamma-herpesvirus, similar în proporţie de 40% cu EBV, care este implicat în patogenia SK. Acest virus este prezent în peste 95% din leziunile de SK şi este considerat factorul primar şi esenţial care conduce la dezvoltarea tumorii. Sarcomul Kaposi survenit la bolnavii cu SIDA are o evoluţie agresivă, accelerată şi imprevizibilă, leziunile putând avea orice localizare în organism.
SK cutanat debutează de obicei prin apariţia de formaţiuni nodulare ferme, cu dimensiuni cuprinse între 0,5-2 cm, iniţial de culoare violacee, care ulterior poate deveni brună. Leziunile cutanate pot fi plate sau reliefate (plăci sau noduli) şi pot conflua, formând mase tumorale care se extind progresiv. Edemul se instalează rapid, din cauza perturbărilor vasculare cauzate de aceste leziuni, precum şi din cauza existenţei factorilor de creştere vasculari. Localizările cele mai frecvente ale SK sunt la nivelul feţei, gâtului, pe vârful nasului şi la nivelul membrelor inferioare (figura 24a). Uneori prima leziune poate fi localizată la nivelul cavităţii bucale (figura 24b).
SK cu localizare viscerală este frecvent întâlnit la pacienţii cu infecţie HIV, putând afecta orice aparat sau sistem.
Evoluţia SK poate fi favorabilă chiar şi în formele severe, cu prindere vicerală dacă la terapia antiretrovirală se asociază un tratament citostatic cu doxorubicina liposomală.

Figura 24a. Leziuni cutanate multiple de sarcom Kaposi
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropic Victor Babeş, Bucureşti)

Figura 24b. Leziuni de SK la nivelul palatului la un tânăr cu infecţie HIV
(Colecţie Spital de Boli Infecţioase şi Tropicale Victor Babeş, Bucureşti)

6.5.5. Sindromul de emaciere HIV (Wasting sindrom)

Conform criteriilor CDC Atlanta din 1993, criteriile de definire pentru sindromul de emaciere HIV sunt:

- scădere ponderală cu peste 10% din greutatea inițială
- diaree cronică cu cel puțin 2 scaune/zi, pe o perioadă de cel puțin 30 zile
- astenie fizică
- febră prelungită și inexplicabilă, pe o durată de cel puțin o lună.

Pentru ca aceste criterii să definească sindromul de emaciere HIV, ele trebuie să apară în absența altor infecții oportuniste, tumori sau stări morbide care ar putea determina o simptomatologie asemănătoare. Mecanismele implicate în malabsorbție la pacienții cu infecție HIV sunt: scăderea suprafeței vilozitare, imaturitatea epiteliului vilozitar, efectele directe ale agenților patogeni intestinali, hipoproliferarea enterocitelor, deficitul de dizaharidază și hipoaciditatea gastrică.

6.5.6. Tratamentul infecțiilor oportuniste

(a se vedea și capitolele Terapia anti-virală, anti-fungică și anti-parazitară)

Tratamentul infecțiilor oportuniste din SIDA este prezentat în tabelul 5.

Tabelul 5. Tratamentul infecțiilor oportuniste [12]

Infecția oportunistă din SIDA	Tratament de atac și/sau întreținere Durata	Alternative terapeutice	Profilaxie primară
Pneumonia cu *P.jirovecii*	Cotrimoxazol (TMP+SMZ): 15 mg Trimetoprim (TMP) / kgc, iv sau po, 21 zile + corticoterapie (prednison de preferat cu 15 - 30 min înainte de inițierea TMP- SMZ)	Primachina + clindamicina Pentamidina Atovaquona Dapsona	La pacienții cu CD4<200/mm^3: cotrimoxazol 480 mg /zi
Meningita cu C. neoformans	Tratament de atac: Amfotericina B liposomală (3-4 mg /kg/zi) sau deoxycholat + 5 flucitozina* 25 mg/kc po, 14 zile. Tratament întreținere: fluconazol 400 mg/zi, timp de 8 săptămâni, până când CD4 >100/mm^3	Fluconazol în doze mari (1200 mg) po sau iv	
Esofagita cu *C. albicans*	Ziua 1: Fluconazole 400 mg/zi Apoi: Fluconazole 200 mg/zi, 10 - 14 zile	În formele rezistente: Voriconazol 200mg x 2/zi Posaconazole 400mgx2/zi Caspofungin, iv : Zi 1: 70 mg /zi Apoi: 50 mg /zi	
Toxoplasmoza cerebrală	Pirimetamina : Zi 1- 200 mg/zi, po Apoi la G ≥ 60 kg: 75 mg /zi, po < 60 kg: 50 mg /zi, po + Sulfadiazina: G ≥ 60 kg: 3000 mg x 2/zi, po G < 60 kg: 2000 mg x 2/zi, po + Ac folinic 10-15 mg/zi, po Tratament de atac: 6 săptămâni Tratament de întreținere: 6 luni	Cotrimoxazol (10 mgTMP/kgc) Pirimetamina + clindamicina Pirimetamina + azitromicina Pirimetamina + atovaquona	La pacienții cu CD4 <100/mm^3 cotrimoxazol 480 mg /zi
Corioretinita CMV	Ganciclovir, iv, 5mg/kg x 2/zi, 3 săptămâni Foscarnet, iv, 90 mg/kc x 2/zi Valganciclovir, po, 900 mg x 2/zi	Ganciclovir iv Foscarnet	
Esofagita CMV Colita CMV Encefalita CMV	Ganciclovir, iv, 5 mg/kg/zi, la 12 ore, (14-21 zile), apoi 5 mg/kg/ zi Foscarnet, iv, 90 mg/kg/zi, la 12 ore (14 - 21 zile), apoi 90–120 mg/kg/zi	Valaciclovir po	
Infecția cu *M. tuberculosis*	2 luni: HIN + RMP + PZM + EMB Apoi: HIN + RMP: - 6 luni în TB pulmonară - 9 -12 luni în TB extrapulmonară	Terapie individualizată în formele MDR sau XDR	HIN la persoanele expuse, cu forme latente
Infecția cu micobacterii atipice	Schema care să conțină claritromicina, etambutol +/- rifabutina Rifabutina poate fi înlocuită cu levofoxacin/ moxifloxacin sau amikacin	Azitromicina + EMB	La pacienții cu CD4 <50/mm^3: azitromicina 1200 mg/sapt.

7. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ÎN INFECȚIA HIV [1, 2, 3]

Testarea HIV se face la cererea sau cu consimțământul pacientului, pe baza unor elemente de suspiciune clinică și epidemiologică.
Screeningul pentru infecția HIV este obligatoriu la următoarele categorii de persoane:

- Gravide
- Indivizi cu risc comportamental pentru infecția HIV (bărbați homosexuali și bisexuali, toxicomani, prostituate)
- Pacienți cu alte boli cu transmitere sexuală
- Pacienți cu tuberculoză
- Parteneri ai persoanelor infectate
- Persoane care au primit transfuzii cu sânge netestat (înainte de anul 1990)
- Nou-născuți din mame cu risc pentru HIV
- Persoane cu expunere ocupațională.

Metodele de diagnostic în infecția HIV sunt:

- Diagnosticul serologic, bazat pe detectarea anticorpilor anti-HIV
- Identificarea antigenelor virale
- Detectarea acidului nucleic viral (ADN sau ARN-HIV) prin metode de amplificare genică (PCR)
- Detectarea virusului în culturi virale

7.1. Diagnosticul serologic - detectarea anticorpilor anti-HIV

Pentru detectarea anticorpilor anti HIV sunt utilizate încă din anul 1995 testele serologice de tip ELISA.
Testele ELISA sunt cele mai utilizate pentru screeningul infecției HIV, deoarece sunt simple și au o sensibilitate înaltă (99.5%). Majoritatea truselor de screening conțin antigene atât pentru HIV-1 cât și pentru HIV-2 și sunt capabile să detecteze atât anticorpi anti-HIV1, cât și anticorpi anti-HIV2.
Testele ELISA sunt folosite numai pentru depistare. Rezultatele pozitive la testele ELISA necesită confirmare prin teste Western-Blot, Imunoblot sau prin alte două teste ELISA cu alte antigene.
În anul 2009 au fost introduse testele ELISA de generația a 4-a (testul *Combo*), care pot detecta simultan anticorpii specifici anti-HIV și antigenul p24.
Teste serologice rapide (cu rezultat în 15-30 minute) sunt utile mai ales în situații de urgență sau la gravidele cu status serologic necunoscut. Acestea se bazează pe metode de imuno-cromatografie, dar sunt mai puțin sensibile.
Pentru confirmarea unui test de screening ELISA pozitiv se folosește în general testul Western-Blot, care are specificitate mai mare. Se mai pot utiliza pentru confirmare și testele de biologie moleculară (PCR) pentru determinarea ARN-HIV în ser.
Testul Western-Blot permite evidențierea concomitentă a mai multor anticorpi împotriva unor antigene virale, proteice sau glicoproteice, separate după greutatea lor moleculară. Antigenele sunt separate prin electroforeză și transferate pe membrane de nitroceluloză, care se incubează cu serul pacientului. Anticorpii din ser se leagă specific de proteinele virale și sunt identificați cu controale standard.

7.2. Detectarea antigenelor virale

Detectarea antigenelor virale se realizează prin *tehnica capturii antigenului* pentru:

- depistarea antigenului p24 pentru HIV-1
- depistarea antigenului p25 pentru HIV-2.

Tehnica capturii antigenului este o tehnică ELISA, în care faza solidă conține anticorpi anti-p24, care vor fi puși în contact cu serul pacientului.

7.3. Detectarea acidului nucleic viral

Detectarea acidului nucleic viral se realizează cel mai frecvent prin tehnica PCR. Această tehnică constă în amplificarea ADN-ului existent în cantități foarte mici în serul bolnavilor printr-o serie de cicluri replicative.
Tehnica PCR se bazează pe două proprietăți ale ADN-ului:

- denaturarea / refacerea ADN dublu catenar prin creșterea / scăderea temperaturii și
- capacitatea bazelor purinice sau pirimidinice ce alcătuiesc catenele ADN de a se reface prin complementaritatea cu orice altă catenă ADN.

Tehnica PCR este utilă la pacienții cu un test ELISA pozitiv sau nedeterminat, cu un test Western-Blot indeterminat și la cei cu testare serologică incertă.

7.4. Cultivarea virusului HIV

Cultivarea HIV din plasmă sau din mononuclearele sângelui periferic este o tehnică utilizată în multe laboratoare de cercetare și este utilă pentru studiile asupra rezistenței HIV la terapia antiretrovirală și pentru studiile care analizează modificările genomice.

8. SINDROMUL INFLAMATOR DE RECONSTRUCȚIE IMUNĂ (IRIS)

Sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS) este o reacție inflamatorie paradoxală la un anumit agent patogen, care apare la pacienții imunodeprimați după ce are loc reconstrucția imună, ca urmare a terapiei adecvate. În cazul infecției HIV, IRIS apare după reconstrucția imună instalată ca urmare a unei terapii antiretrovirale (ART) eficiente. Astfel, la pacienții cu SIDA, după instituirea ART eficiente, are loc o scădere importantă a viremiei HIV (cu peste 2 logaritmi) și o creștere a imunității celulare, fapt ce va produce un răspuns inflamator intens, care poate demasca anumite infecții subclinice preexistente și/sau poate produce o agravare a evoluției clinice a bolii (IRIS paradoxal). Cele mai grave sindroame IRIS sunt cele care apar după reconstrucția imună la pacienții cu afecțiuni neurologice.

9. SUPRAVEGHEREA ȘI MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU INFECȚIE HIV

Supravegherea și monitorizarea pacienților cu infecție HIV este complexă și multidisciplinară.
La fiecare 3-6 luni se face un bilanț clinic, imunologic și virusologic al pacientului, dar și o evaluare psihologică și alte examene de specialitate (cardiologic, neurologic, nefrologic etc) ori de câte ori medicul infecționist consideră necesar. Se face de asemenea screening pentru depistarea cancerului genital.
Când numărul de limfocite CD4 este > 200/mm^3, se recomandă vaccinarea antihepatita B, vaccinarea antipneumococică, vaccinarea anti HPV, vaccinarea antivaricelă și antigripală.
Monitorizarea terapiei antiretrovirale este importantă ținând cont de posibilitatea apariției reacțiilor adverse, a interacțiunilor medicamentoase cu alte clase de medicamente și de riscul de apariție al eșecului imunologic sau virusologic, atunci când pacientul este neaderent la terapia ARV sau prezintă intoleranță la medicație.

10. METODE DE PREVENIRE A INFECȚIEI HIV

10.1. Prevenirea transmiterii materno-fetale

Tratamentul antiretroviral la mamă în cursul sarcinii, profilaxia cu antiretrovirale la nou născut și interzicerea alăptatului la sân au condus la scăderea transmiterii materno-fetale de la 15-35% la <1%.

10.2. Profilaxia postexpunere accidentală sau ocupațională (PEP)

PEP se începe cât mai curând posibil, preferabil în primele ore (maximum 24h-36h) după expunere. Durata terapiei antiretrovirale pentru PEP este de 4 săptămâni.

10.3. Profilaxia preexpunere (PrEP)

PrEP este metoda prin care terapia ARV este administrată zilnic unor persoane seronegative HIV, dar care sunt supuse unui risc înalt de contaminare cu HIV. Toate studiile efectuate la pacienții din grupele de risc au demonstrat că acest tip de profilaxie este eficient în reducerea transmiterii infecției HIV
Vaccinurile anti-HIV cu scop preventiv sau curativ sunt încă în curs de evaluare în studii clinice.

11. TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ

Obiectivele terapiei antiretrovirale sunt:

- Supresia maximală și durabilă a replicării HIV, fapt obiectivat prin atingerea și menținerea viremiei HIV nedetectabile.
- Refacerea și/sau conservarea funcției imune cu restabilirea și menținerea numărului de limfocite helper T CD4.
- Reducerea morbidității și mortalității prin HIV dar și creșterea calității vieții
- Scăderea contagiozității și reducerea transmiterii infecției HIV

La sfârșitul anului 2019, aproximativ 25,4 milioane de persoane seropozitive HIV beneficiau de tratament antiretroviral.

Clase de medicamente antiretrovirale sunt:

1. **Inhibitori nucleozidici de revers-transcriptază (tabel 6):** Zidovudină, Lamivudină, Stavudină, Didanozină, Abacavir, Tenofovir, Emtricitabină
2. **Inhibitori non-nucleozidici de revers-transcriptază (tabel 7):** Efavirenz, Nevirapină, Etravirină, Rilpivirină, Doravirina
3. **Inhibitori de protează (tabel 8):** Atazanavir, Darunavir, Lopinavir, Ritonavir, Saquinavir, Fosamprenavir
4. **Inhibitori de integrază (tabel 9):** Raltegravir, Elvitegravir, Dolutegravir, Bictegravir, Cabotegravir
5. **Inhibitori de fuziune:** Enfuvirtide
6. **Antagoniști de coreceptori**: Maraviroc

Clasele noi de antiretrovirale sunt: inhibitorii de capsida virală, inhibitori de atașare (Fostemsavir), inhibitori de translocare (Islatravir).

Tabelul 6. Inhibitori nucleozidici de reverstranscriptază (INRT)

Aprobat FDA	DCI* (acronim)	DC**
1987	Zidovudina (ZDV)	Retrovir
1991	Didanozina (ddI)	Videx
1992	Zalcitabina (ddC)	Hivid
1994	Stavudina (d4T)	Zerit
1997	Lamivudina/Zidovudina (CBV)	Combivir
1998	Abacavir (ABC)	Ziagen
2001	Tenofovir disoproxil (TDF)	Viread
2003	Emtricitabina (FTC)	Emtriva
2004	Lamivudina/abacavir (KVX)	Kivexa
2004	Tenofovir/emtricitabina	Truvada
2016	Tenofovir alafenamide (TAF)	
2016	Tenofovir alafenamide/emtricitabina	Descovy

DCI* denumire comună internațională, DC** denumire comercială

Tabelul 7. Inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază (INNRT)

DCI*(acronim)	**DC****	**Aprobat FDA**
INNRT gen I		
Nevirapina (NVP)	Viramune	1996
Efavirenz (EFV)	Stocrin, Sustiva	1998
INNRT gen II		
Etravirina (ETR)	Intelence	2008
Rilpivirina (RPV)	Edurant	2011
Doravirina (DOR)	Pifeltro	2018

DCI* denumire comună internațională, DC** denumire comercială

Regimuri coformulate, sub forma de tabletă unică;
ATRIPLA: TDF (tenofovir disoproxil) + FTC (emtricitabina) + EFV (efavirenz) - 2006
ELVIPLERA: TDF (tenofovir disoproxil) + FTC (emtricitabine) + RPV (rilpivirina) - 2011
DELSTRIGO: TDF (tenofovir disoproxil) + FTC (emtricitabine) + DOR (doravirina) – 2018

Inhibitorii nucleozidici si non-nucleozidici de reverstranscriptază blochează replicarea virală la nivelul etapei de reverstranscriere inhibând formarea lanțului dublu spiralat de ADN proviral din ARN-ul viral.
INRT sunt analogi nucleozidici și acționează în mod competitiv cu nucleotidele ADN-ului pentru incorporarea în ADN-ul viral, iar *INNRT* se leagă direct de reverstranscriptază și îi modifică conformația.

Tabelul 8. Inhibitori de protează (IP)

DCI* (acronim)		**DC****	**Aprobat FDA**
Saquinavir (SQV)		Invirase	1995
Ritonavir (RTV)		Norvir	1996
Indinavir (IDV)		Crixivan	1996
Nelfinavir (NFV)		Viracept	1997
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)		Kaletra	2000
Atazanavir (ATV)		Reyataz	2003
Fosamprenavir (TLZ)		Telzir	2003
Tipranavir (FPV)		Aptivus	2006
Darunavir (DRV)		Prezista	2007

DCI* denumire comună internațională, DC** denumire comercială

Inhibitorii de protează (IP) blochează acțiunea proteazei virale împiedicând clivarea poliproteinei gag-pol în particule proteice mai mici, funcționale, necesare asamblării virale.

Tabelul 9. Inhibitori de integrază (INSTI)

DCI* (acronim)	**DC****	**Aprobat FDA**
Raltegravir (RAL)	Isentress	2007
Evitegravir		2012
Dolutegravir (DTG)	Tivicay	2013
Bictegravir		2017

DCI* denumire comună internațională, DC** denumire comercială

Regimuri coformulate, sub forma de tabletă unică:
TRIUMEQ - DTG (dolutegravir) + ABC (abacavir) + 3TC (lamivudina) - 2014
STRIBILD - Elvitegravir/cobicistat + TDF (tenofovir disoproxil fumarate) + FTC (emtricitabine) - 2012
GENVOYA - Elvitegravir/cobicistat + TAF (tenofovir alafenamide) + FTC (emtricitabine) - 2015
BIKTARVY – TAF (tenofovir alafenamide) + FTC (emtricitabina) + Bictegravir - 2018

Inhibitorii de integrază (INSTI) blochează acțiunea integrazei HIV împiedicând integrarea ADN viral în genomul celular.

Antagoniștii de CCR5 (Maraviroc) blochează legarea HIV de co-receptorul CCR5, împiedicând pătrunderea virusului cu tropism CCR5 în celulă.

Inhibitorii de fuziune se leagă de gp 41 blocând astfel fuziunea HIV cu membrana celulară.

Terapia antiretrovirală se recomandă oricărei persoane cu infecție HIV, indiferent de statusul imunologic. La pacienții naivi la terapia antiretrovirală se inițiază terapia de obicei cu 2 analogi nucleozidici de reverstranscriptază și fie 1 inhibitor de integrază (de preferat), fie 1 inhibitor de protează, fie 1 inhibitor non-nucleozidic de reverstranscriptază.

Regimurile terapeutice recomandate de primă intenție în ghidul european de management al infecției HIV (EACS) versiunea 10 din 2019 sunt prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10. Terapia antiretrovirală de primă linie (EACS, 2019)

Regimuri recomandate	Regimuri alternative
1 INSTI + 2 INRT (preferate) : • BIC/FTC/TAF • DTG/ABC/3TC (numai la pacienții HLA B5701 negativ și Ag HBs negativ) • DTG + FTC/TAF sau 3TC/TDF • RAL + FTC/TAF sau 3TC/TDF	**1 INSTI + 2 INRT :** EVG/COBI/FTC/ (TAF sau TDF) RAL + ABC/3TC
1 INSTI + 1 INRT : • DTG + 3TC (numai la pacienții cu AgHBs negativ, CD4 > 200/mm^3, ARN - HIV < 500.000 copii/ml	**1 INNRT + 2 INRT :** EFV + ABC/3TC, FTC/TAF, sau 3TC/TDF EFV/FTC/TDF
1 INNRT + 2 INRT: • DOR + FTC/ (TAF or TDF), DOR/3TC/TDF • RPV + 3TC/TDF, RPV/FTC/ (TAF sau TDF) (numai la pacienții cu ARN - HIV < 100.000 copii/ml, CD4 > 200/mm^3)	**1 IP boostat + 2 INRT** ATV/(COBI or RTV) + ABC/3TC, FTC/TAF sau 3TC/TDF (DRV/COBI or DRV + RTV) + ABC/3TC
1 IP boostat + 2 INRT: • DRV/COBI/FTC/TAF, DRV/COBI + 3TC/TDF • DRV + RTV + FTC/TAF sau 3TC/TDF	**Alte regimuri :** (DRV/COBI or DRV + RTV) + RAL 400 mg x2/zi

Pentru ca aceste regimuri antiretrovirale să fie eficiente și pentru a nu se selecta mutații de rezistență este important ca pacientul să fie aderent la tratament, ceea ce înseamnă că pacientul își administrează medicația zilnic, la ore fixe.
Eșecul virusologic la terapia antiretrovirală este definit ca:
- viremia HIV > 200 copii/ml după 6 săptămâni de tratament sau
- reapariția unei valori ARN-HIV > 50 copii/ml, după ce pacientul fusese anterior nedetectabil.

Recomandările EACS în caz de eșec virusologic sunt:
- Să se obțină informații cu privire la aderența la terapia antiretrovirală
- Să se solicite teste de rezistență a HIV la antiretrovirale și dacă se găsesc mutații de rezistență se schimbă imediat regimul terapeutic
- În noul regim terapeutic se utilizează cel puțin 2, preferabil 3 medicamente active
- Fiecare nou regim terapeutic trebuie să includă un IP boostat activ (DRV/r) și încă 1 medicament dintr-o clasă terapeutică neutilizată anterior (ex INSTI, antagonist de CCR5)

Bibliografie

[1]. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Acquired immunodeficiency syndrome in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 8th edition. 1619-1765

[2]. Fauci AS, Lane C, Human Immunodeficiency virus disease: AIDS and related disorders in 2nd Edition Harrison's Infectious Diseases, 93, 842-942

[3]. Volberding PA, Sande M, Greene W, Lange JA in Global HIV/AIDS Medicine 2008, 2:13-20, 3:23-36

[4]. Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. Science. 2000 Jan 28; 287(5453):607-14. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications Science. 2000 Jan 28; 287 (5453):607-14

[5]. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic Nature. 1998 Feb 5; 391(6667):594-7.

[6]. Global HIV/AIDS AIDS statistics 2019, https://www.unaids.org/ sites/default/files/media_ asset/ UNAIDS_FactSheet_en.pdf

[7]. Date statistice în România. Compartiment pentru monitorizarea si evaluarea infectiei HIV SIDA www.cnlas.ro, 2019

[8]. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. AIDS. 2014 Jun 19; 28(10):1509-19.

[9]. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H et al Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. AIDS. 2014 Apr 24; 28(7):1049-57

[10]. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults, December 18, 1992 / 41(RR-17)

[11]. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years United States, MWR, Dec 2008, vol 57, NoRR-10

[12]. Ghidul EACS versiunea 10 - Octombrie 2019

Capitolul 12. BOLI DIAREICE ACUTE INFECȚIOASE

Șef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

1. DEFINIȚIE [1-3]

Bolile diareice acute infecțioase (BDA) reprezintă un sindrom clinic a cărui evoluție variază de la una rapid autolimitantă la una amenințătoare de viață și se caracterizează prin creșterea frecvenței, volumului și fluidității scaunelor. De regulă, într-o BDA pacientul are minim 3 scaune lichide /zi și/sau pierde peste 250 g/24 ore prin scaun.

În funcție de durata episodului diareic, BDA se clasifică în:

- Diaree acută: cu o durată < 14 zile, care are de obicei cauză infecțioasă (virală sau bacteriană)
- Diaree persistentă: cu o durată cuprinsă între 14-29 zile
- Diaree cronică: cu o durată >30 zile, care are de obicei cauză neinfecțioasă și mult mai rar parazitară.

2. ETIOLOGIE [1-6]

Agenții etiologici responsabili de BDA sunt numeroși, lista lor fiind sintetizată în tabelul 1.

Tabelul 1. Etiologia bolilor diareice de etiologie infecțioasă [1-6]

Virusuri	Bacterii	Fungi	Paraziți
Rotavirus **Norovirus** (Norwalk) **Enterovirusuri** **Parvovirusuri** **Coronavirusuri** **Reovirusuri** **Adenovirusuri**	**Enterobacterii**: • *Shigella spp* • *Salmonella spp* • *E.coli* • *Yersinia spp* • *Campylobacter spp* ***Stafilococcus aureus*** ***Bacillus cereus*** ***Clostridium spp:*** • *C. perfringens* • *C. difficile* ***Aeromonas spp*** ***Plesiomonas spp*** ***Acrobacter spp*** ***Vibrio spp***	***Candida spp***	***Isospora belli*** ***Microsporidium spp*** ***Cyclospora cayetanensis*** ***Giardia duodenalis*** ***Entamoeba histolytica*** ***Trichinella spiralis*** ***Strongiloides stercoralis*** ***Cryptosporidium parvum*** ***Schistosoma spp*** ***Balantidium coli***

Ponderea implicării diverșilor agenți infecțioși în BDA variază în funcție de vârstă, de co-morbiditățile pacientului, de zona geografică, de nivelul de dezvoltare economică și igieno-sanitară al țării respective, de contextul epidemiologic și de mulți alți factori.

La pacienții cu infecție HIV, diareea cronică este apanajul stadiilor avansate de evoluție a bolii, iar agenții etiologici sunt diferiți de cei întâlniți în diareile infecțioase survenite la pacienții imunocompetenți. Astfel, la pacienții cu SIDA, etiologia diareilor infecțioase este dominată de următorii agenți etiologici:

- Protozoare: *Cryptosporidium spp, Isospora belli, Giardia duodenalis, Entamoeba hystolitica.*
- Bacterii: *Salmonella spp* care produce bacteriemii recidivante.
- Virale: colita cu CMV.

3. PATOGENIE [1, 4, 5, 7]

În BDA de etiologie infecțioasă sunt afectate mecanismele de secreție, transport și reabsorbție a lichidelor și electroliților la nivel intestinal.

3.1. Circuitul apei în tubul digestiv [1, 4, 5, 7]

În condiții normale, lichidele din tubul digestiv provin din:

- Aportul exogen de lichide: 1-2 l/zi
- Secreția endogenă de lichide în tubul digestiv: aproximativ 7 l/zi (salivă, secreții digestive).

Cea mai mare parte a acestor lichide din tractul digestiv se absorb în circulația sistemică, o proporție mică se pierde prin respirație, perspirație, transpirație și numai 100-200 ml de lichide se elimină în mod normal zilnic prin scaun (Fig. 1).

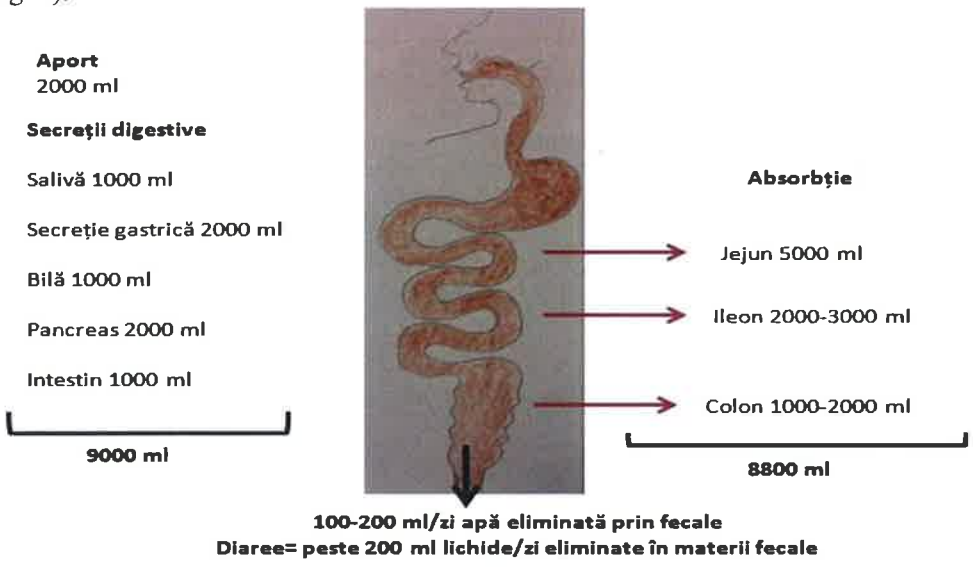


Figura 1. Bilanțul lichidelor în tubul digestiv
(după *Gavriliu Liana-Cătălina* - slide din curs pentru studenți, nepublicat)

În BDA apar următoarele modificări patologice:

- Crește volumul intestinal de apă, prin apariția unui exudat inflamator în intestin.
- Scade absorbția lichidelor, prin accelerarea tranzitului intestinal, care va reduce durata contactului dintre conținutul intestinal și mucoasa digestivă.
- Scade aportul de lichide, din cauza vărsăturilor.
- Crește eliminarea extradigestivă de lichide, din cauza febrei, polipneei etc.

Toate aceste fenomene conduc la instalarea sindromului de deshidratare.

3.2. Circuitul apei și al ionilor în celula intestinală [1, 4, 5, 7]

Celulele epiteliale intestinale au un rol important în transportul apei, ionilor și substanțelor nutritive:

- În stomac, duoden și jejun predomină procesele de secreție intestinală.
- În ileon și colon predomină procesele de absorbție intestinală.

Celula intestinală prezintă o serie de mecanisme enzimatice care facilitează transportul ionilor (Fig. 2).

La polul bazal al celulei intestinale există 3 mecanisme de transport activ:

- *Pompa Na^+-K^+ ATP - dependentă* - asigură pătrunderea ionilor de K^+ în interiorul celulei și ieșirea ionilor de Na^+ în afara celulei.
- *Canalul selectiv de K^+* asigură eliminarea excesului de K^+din celulă
- *Canalul Na^+-K^+-Cl^-* asigură pătrunderea în interiorul celulei a Na^+ și K^+, la schimb cu 2 ioni de Cl^-

Astfel, intracelular va exista o rezervă importantă de Na^+ și Cl^-. Ionii de Na^+ se întorc în sânge la nivelul polului bazal prin pompa de Na^+-K^+, iar clorul este eliminat la nivelul polului intestinal prin canalul selectiv de Cl^-.

La polul intestinal al celulei mucoasei intestinale există *canalul selectiv de Cl^-* care asigură eliminarea Cl^- din celulă. Deschiderea acestui canal este reglată atât de adenilatciclaza (AC) prezentă la nivelul feței interne a membranei celulare (cu excepția polului bazal), cât și de AMPc. Activarea AC de către hormoni digestivi și stimulii nervoși determină eliberarea AMPc, fapt ce va conduce la deschiderea canalului selectiv de Cl^-. Pierderile de Cl^- sunt contrabalansate prin canalul de Na^+-K^+-Cl^- de la nivel bazal.

Celula intestinală își menține echilibrul electric de membrană. Astfel, în paralel cu eliminarea în lumen a excesului de ioni negativi are loc un aflux de ioni pozitivi. Apa circulă pasiv urmând mișcarea ionilor și a altor molecule rezultate din digestie, circuitul apei find condiționat de forțele osmotice.

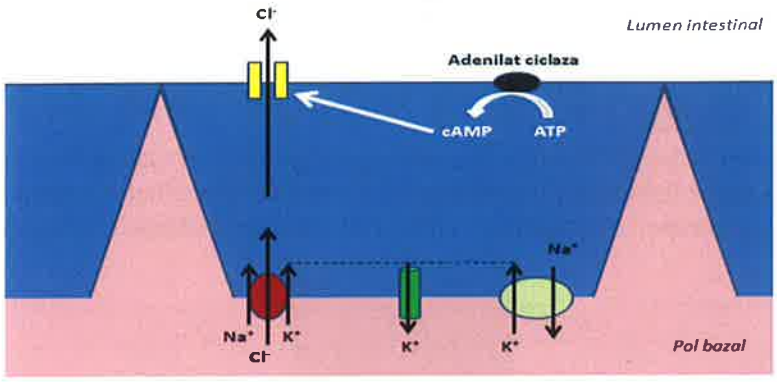


Figura 2. Circuitul ionilor în celula intestinală
(după *Gavriliu Liana-Cătălina* – slide din curs pentru studenți, nepublicat)

3.3. Etapele producerii diareei infecțioase [1, 4-7]

Ingestia odată cu alimentele a unui inocul infecțios, ale cărui dimensiuni variază în funcție de agentul etiologic. Inoculul este definit ca numărul minim de agenți infecțioși care trebuie să ajungă în intestin pentru a declanșa simptomatologia BDA:

- Pentru *Shigella spp* este necesar un inocul bacterian mic de 10-100 ufc
- Pentru *E.coli enterohemoragic (ECEH), Salmonella typhi, Campylobacter jejuni* este necesar un inocul bacterian de 1000 ufc.
- Pentru *Vibrio cholerae, Salmonella spp* este necesar un inocul bacterian de 10^5 - 10^8 ufc.

Depășirea barierelor naturale de apărare, reprezentate de:

- ***Aciditatea gastrică***:
  - Virusurile, ouăle de paraziți și unele bacterii pot supraviețui în mediul acid din stomac.
  - Afecțiunile gastrice sau tratamentele care determină hipo/aclorhidrie, precum și o evacuare gastrică accelerată reprezintă factori de risc pentru o diaree infecțioasă
- ***Motilitatea intestinală*** are rolul de a grăbi eliminarea conținutului intestinal infectat prin accelerarea tranzitului intestinal și prin vărsături. De aceea, în BDA nu este recomandată utilizarea medicamentelor care încetinesc tranzitul intestinal (ex. loperamid).
- ***Stratul de mucus*** – are rolul de a se interpune între suprafața celulelor epiteliale intestinale și situsurile bacteriene de fixare.
- ***Flora comensală intestinală*** va intra în competiție cu agenții patogeni asupra receptorilor de fixare de la suprafața celulelor intestinale și asupra substratului nutritiv. Perturbarea florei comensale intestinale după o antibioticoterapie cu spectru larg, va permite proliferarea bacteriilor cu potențial de a produce diarei infecțioase.
- ***Apărarea umorală*** este asigurată la nivel local de IgA secretor și la nivel sistemic de IgM și IgG serice.
- ***Apărarea celulară*** este asigurată de macrofage și limfocite. Antigenele bacteriene vor fi prezentate de către celulele prezentatoare de antigen către celulele efectoare din structurile limfatice intestinale.

Aderența agenților patogeni la suprafața celulelor mucoasei intestinale se face prin intermediul unor factori de aderență (ex. fimbriile *E.coli*)

Multiplicarea agenților infecțioși poate avea loc la mai multe niveluri:

- În lumenul intestinal – printr-un mecanism secretor - exudativ
- În interiorul celulei intestinale - printr-un mecanism citotoxic
- În membrana bazală – printr-un mecanism invaziv.
- Mecanism mixt

Toxigeneza și invazivitatea – prezentă numai la unii agenți infecțioși:

- ***Producerea de toxine***
  - *Enterotoxine* - care induc o diaree lichidiană prin stimularea secreției intestinale. Bacteriile secretoare de enterotoxine sunt: *vibrio cholerae, Salmonella spp, S aureus,* ETEC, *Clostridium perfringens.*
  - *Citotoxine* - care determină distrucția celulelor mucoasei intestinale, cu diaree inflamatorie. Bacteriile secretoare de citotoxine sunt: *Shigella spp, EHEC, Clostridium difficile*
  - *Neurotoxine* – care au acțiune directă asupra sistemului nervos central sau periferic. Bacteriile secretoare de neurotoxine sunt *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus.*
- ***Invazivitatea*** – capacitatea agentului etiologic al BDA de a penetra și de a se multiplica:
  - Fie intracelular - în interiorul celulei mucoasei intestinale
  - Fie traversează mucoasa fără a o leza și se va multiplica la nivelul submucoasei intestinale.

3.4. Clasificarea patogenică a diareilor infecţioase [1, 4-7]

3.4.1. BDA prin mecanism secretor sau toxinic [1, 4-7] (Fig. 3)

În BDA prin mecanism secretor sau toxinic, agenţii etiologici nu penetrează şi nu lezează celula intestinală, ei se multiplică în lumenul intestinal, unde eliberează enterotoxine ce pătrund intracelular şi activează adenilatciclaza, care induce sinteza de AMPc. Excesul de AMPc va deschide canalul de Cl-, fapt ce va antrena eliminarea în cantitate mare de Cl şi apă în lumenul intestinal. Totodată, va fi inhibat procesul de absorbţie al Na^+ la nivelul vililor intestinali.

Enterotoxinele pot fi preformate în aliment înainte de ingerarea acestuia sau ele pot fi sintetizate în lumenul intestinal de către bacteriile ingerate odată cu alimentul. Practic, enterotoxinele sunt cele care induc o secreţie masivă de electroliţi şi apă dinspre celulele mucoasei intestinale către lumenul intestinal, fără a exista leziuni anatomice la nivelul mucoasei intestinale.

Agenţii etiologici ai BDA prin mecanism secretor sunt:

- *Vibrio cholerae* care produce holera, aceasta fiind prototipul diareilor prin mecanism secretor.
- *Stafilococ auriu, E.coli enterotoxigen, Salmonella spp, Bacilus cereus* care produc toxiinfecţii alimentare.

Tabloul clinic al BDA prin mecanism secretor constă în:

- Diaree cu scaune apoase, voluminoase
- Vărsături
- Deshidratare
- Absenţa febrei

Tratamentul BDA prin mecanism secretor se bazează pe: reechilibrare hidro-electrolitică şi tratament dietetic. Antibioticoterapia nu este recomandată.

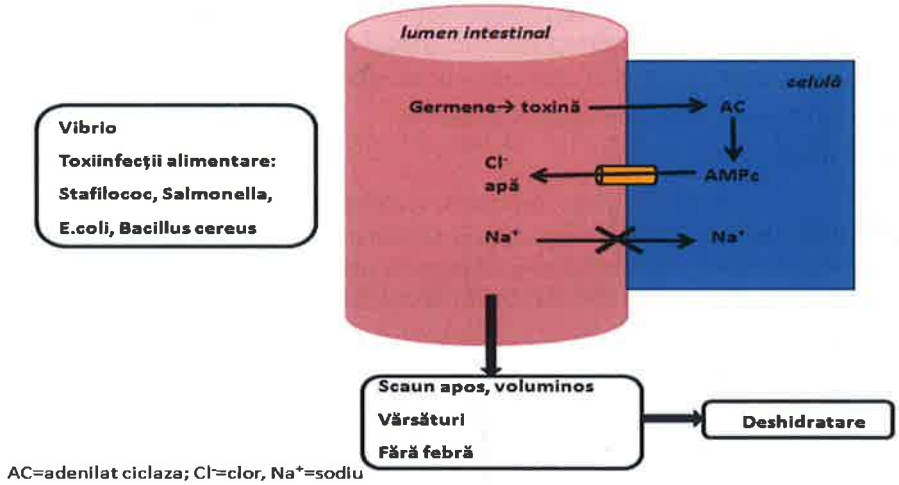


Figura 3. BDA prin mecanism secretor
(după Gavriliu Liana-Cătălina - slide din curs pentru studenţi, nepublicat)

3.4.2. BDA prin mecanism citotoxic [1, 4-7] (Fig. 4)

În BDA prin mecanism citotoxic, agenţii etiologici pătrund intracelular în celulele epiteliului intestinal, unde se multiplică şi determină leziuni celulare însoţite de un proces inflamator intens şi de exudaţie seroasă de tip inflamator, ceea ce explică prezenţa sângelui şi puroiului în scaun.

Agenţii etiologici ai BDA prin mecanism citotoxic sunt:

- *Salmonella spp*
- *Shigella spp*
- *Campylobacter jejunii*
- *Yersinia enterocolitica*

Tabloul clinic al BDA prin mecanism citotoxic constă în:

- Scaune diareice cu mucus, puroi şi sânge, afecaloide, reduse cantitativ ("*sputa rectală*"), însoţite de dureri abdominale, tenesme rectale, febră şi risc de evoluţie către sepsis.

Tratamentul BDA prin mecanism citotoxic se bazează pe: antibioticoterapie, tratament dietetic, fără medicamente care încetinesc tranzitul intestinal.

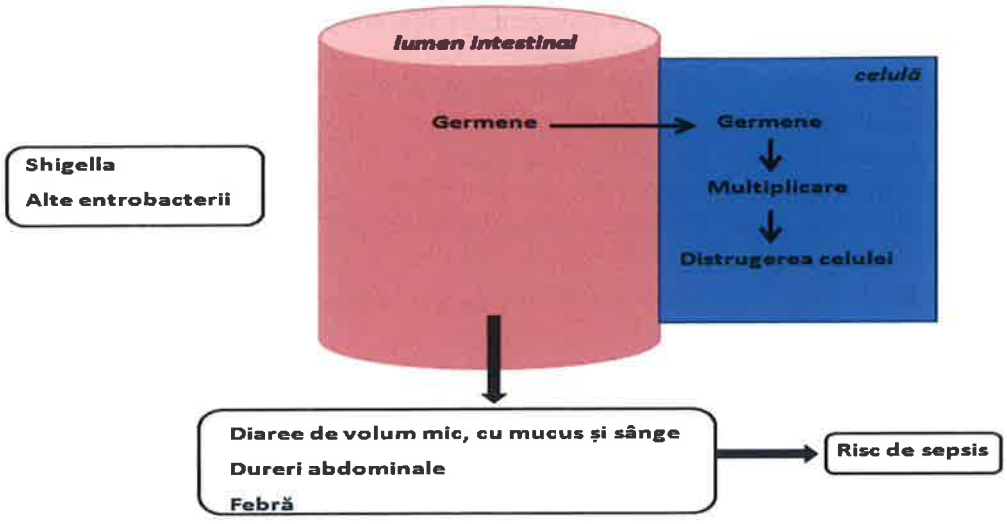


Figura 4. BDA prin mecanism citotoxic
(după Gavriliu Liana-Cătălina - slide din curs pentru studenți, nepublicat)

3.4.3. BDA prin mecanism invaziv [1, 4-7] (Fig. 5)

În BDA prin mecanism invaziv, după aderarea la mucoasa intestinală, agenții etiologici traversează celulele mucoasei intestinale (fără a le leza) până în submucoasă, unde se va multiplica în macrofagele țesutului limfoid din submucoasă. Procesul inflamator local este mai puțin exprimat, în schimb există un risc crescut de sepsis prin diseminarea hematogenă / limfatică a germenilor.
Agenții etiologici ai BDA prin mecanism invaziv sunt:

- *Salmonella typhi și paratyphi*
- Virusuri

Tabloul clinic al BDA prin mecanism invaziv constă în:

- Scaune diareice cu volum mic
- Febră
- Semne de impregnare septică
- Risc crescut de sepsis

Tratamentul BDA prin mecanism invaziv necesită antibioticoterapie, care variază în funcție de agentul etiologic.

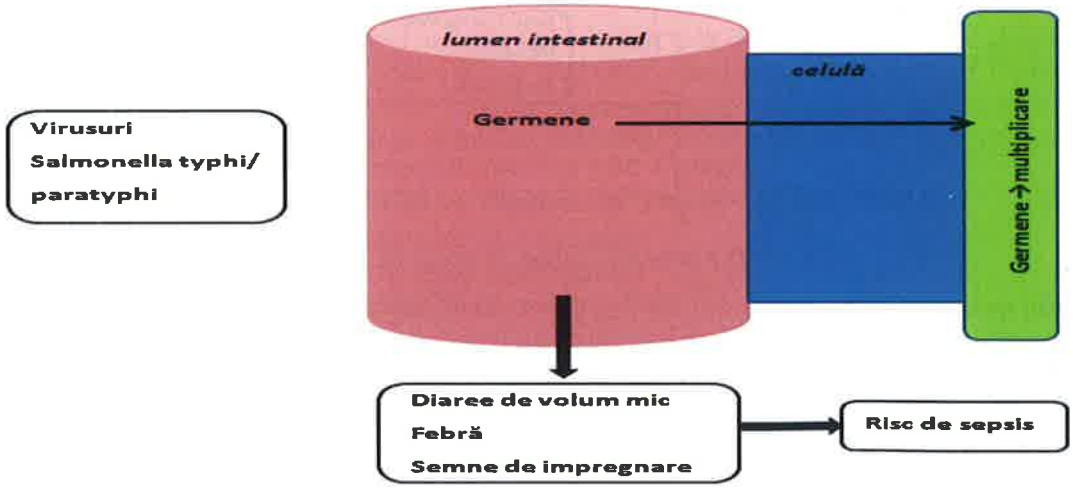


Figura 5. BDA prin mecanismul invaziv
(după Gavriliu Liana-Cătălina - slide din curs pentru studenți, nepublicat)

3.4.4. BDA cu mecanism mixt

În BDA cu mecanism mixt apare o intricare a mai multor mecanisme.

4. TOXIINFECȚII ALIMENTARE

4.1. Definiție și clasificare

Definiție [1, 4-6]
Toxiinfecțiile alimentare (TIA) sunt boli diareice acute plurietiologice, de cauză toxică sau infecțioasă, apărute după consumul unor alimente contaminate cu microorganisme sau cu toxinele acestora.
Elementele comune ale TIA sunt:

- Vectorul: alimentul contaminat
- Noțiunea de focar: prezența a mai multe cazuri printre cei care au consumat același aliment
- Simptomatologie digestivă.

Clasificarea TIA în funcție de tipul de contaminare împarte TIA în 2 categorii [1,4]:

- TIA prin ingestie de toxină bacteriană preformată în aliment
- TIA prin ingestie de germeni care eliberează toxina în intestin.

4.2. Epidemiologie [1, 4-6]

TIA au caracter sezonier, aparând de regulă în sezonul cald, cu unele excepții:

- TIA cu *Yesinia enterocolitica* - apare de obicei iarna
- Infecția cu *Clostridium botulinum* - apare de obicei iarna și primăvara.

TIA pot surveni sub forma de:

- *Focare epidemice de TIA* - care sunt mai ușor de diagnosticat, deoarece este afectat un număr mare de persoane ce au consumat împreună același aliment
- *Cazuri sporadice de TIA* – care rămân adesea nediagnosticate

Sursa de infecție
Sursa de infecție în TIA poate fi reprezentată de:

- Omul infectat – care poate fi:
  - Excretor fecal de *Salmonella spp*, E.coli, *Yersinia* spp.
  - "Excretor" de *Stafilococ auriu* din focare cutanate/orofaringiene.
- Animalul infectat – de la care provin alimentele contaminate: ouă, carne, lapte.

Vehiculul sau vectorul
Vehiculul sau vectorul pentru agentul infecțios care va produce TIA este alimentul contaminat. Alimentul poate fi:
- Un vehicul pasiv – atunci când alimentul are rolul de a transporta agentul infecțios.
- Un vehicul activ – atunci când alimentul este un mediu propice pentru dezvoltarea agentului infecțios (ex. brânza sărată pentru *S. aureus* sau conservele pentru *Clostridium botulinum*).

Receptivitatea la TIA este generală – orice persoană poate dezvolta o TIA.

4.3. Etiologie [1, 4-6]

Principalii agenți etiologici ai TIA sunt:

- *Salmonella typhimurium, Salmonella enteritidis*
- *Stafilococi din tipurile fagice I, III, IV* (proveniți din infecții cutanate).
- *E. coli*:
  - *E. coli* enterotoxigen (ET), *E. coli* enteroaderent (EA) – produc TIA prin mecanism toxic pur
  - *E. coli* enterohemoragic (EH) – produc TIA prin mecanism mixt: secretor și citotoxic.
- *Bacillus cereus*
- *Campylobacter spp*
- *Yersinia, spp*
- *Clostridium spp*

4.4. Patogenie [1, 4-6] (Tabelul 2)

În tabelul 2 sunt prezentați principalii agenți etiologici ai TIA și mecanismul patogenic prin care produc diaree.

Tabelul 2. Principalele etiologii ale TIA și mecanismul de producere

Mecanism secretor		**Mecanism mixt (citotoxic+secretor)**
Toxina preformată în aliment	**Toxina eliberată în organism (intestin)**	*Salmonella spp* *Shigella spp* *Yersinia spp* *Campylobacter spp* *E.coli* EH
Stafilococ auriu *Bacillus cereus* – forma emetizantă *Clostridium botulinum*	*E.coli ET* *E.coli EA* *Clostridium perfringens* *Bacillus cereus* forma diareică	

4.5. Manifestări clinice [1, 4-6]

Manifestările clinice din TIA pot fi clasificate în:

- **Manifestări digestive:**
  - Greață, vărsături
  - Diaree apoasă, voluminoasă
- **Manifestări secundare deshidratării** (Tabelul 3)

Tabelul 3. Parametrii pentru aprecierea gradului de deshidratare

Parametru	Deshidratare ușoară (<5% din G corporală)	Deshidratare moderată (5-10% din G corporală)	Deshidratare severă (>10% din G corporală)
Puls carotidian	Normal	Rapid și slab	F.rapid, filiform
Puls periferic	Normal	Rapid și slab	F.rapid, filiform
Turgor (pliu cutanat)	Normal	Ușor ↓	Flasc
Ochi	Normal	Enoftalmie ușoară	Enoftalmie severă
Mușchi	Tonus normal	Crampe ușoare	Contracturi, dureri
Facies	Nemodificat	Anxios	Obnubilat
Diureza	Păstrată	Oligurie	Oligurie/anurie
Hematocrit	Normal	Ușor ↑	Important ↑

- **Manifestări neurologice** – care apar prin următoarele mecanisme:
  - Deshidratare
  - Hiposodemie
  - Terapie inadecvată (hiperhidratare cu edem cerebral)
  - Acțiunea toxinelor
- **Febra** este de obicei absentă în TIA cu mecanism secretor pur

Toxiinfecția alimentară salmonelozică [1, 4-6]

TIA salmonelozică se caracterizează prin:

- Cele mai frecvent implicate sunt salmonelele *non-typhi*: *S. typhi murium* și *S. enteridis*
- Apare de obicei prin mecanism mixt: citotoxic și secretor
- Incubație cuprinsă între 12-24-36 ore
- Alimente frecvent incriminate:
  - Ouă - mai ales ouăle de rață insuficient preparate termic (*S.typhi murium*)
  - Alimente preparate cu ouă crude (creme, maioneză, înghețată)
  - Carne – în special carne de pasăre, insuficient preparată termic.
  - Pește/crustacee.
  - Lapte neprelucrat termic
- Tablou clinic:
  - Febră (39-40)
  - Diaree apoasă, cu scaune numeroase, verzui
  - Greață, vărsături, dureri abdominale
- Forme clinice de boală:
  - Forme acute:
    - Ușoare
    - Severe
    - Hipertoxice:
      - Cu deshidratare importantă
      - Cu bacteriemie și metastaze septice la distanță: osteoarticulare și de părți moi
  - Forme cronice – portaj intestinal cronic
- Tratament:
  - Nu se recomandă antibioticoterapie decât în următoarele situații:
    - Formele severe
    - Pacienții imunodeprimați
    - Pacienții cu vârste extreme (copii mici și vârstnici)
    - Purtătorii de proteze vasculare, valvulare, articulare.

- Rehidratare și reechilibrare hidro-electrolitică
- Dietă

Antibioticoterapia nu are eficacitate demonstrată asupra portajului cronic de *Salmonella*, ci din contră se pare că ar favoriza portajul cronic.

Toxiinfecția alimentară stafilococică

Toxiinfecția alimentară stafilococică se caracterizează prin:

- Apare de obicei prin mecanism secretor (toxinic)
- Alimentele cele mai frecvent incriminate sunt:
  - Brânza sărată
  - Lapte sau preparate din lapte (brânzeturi, creme) provenite de la un animal cu mastită stafilococică
  - Carne
  - Ouă
  - Creme
  - Alimente contaminate cu stafilococ ca urmare a unor manipulări multiple de către persoane cu leziuni cutanate stafilococice (panariţiu, furuncul) sau de către purtători nazo-faringieni de stafilococ.
- Incubaţie scurtă: 1-6 ore, deoarece enterotoxina termostabilă este prezentă în aliment înainte de ingestia acestuia.
- Tablou clinic:
  - Vărsături și diaree în afebrilitate
  - Deshidratare importantă
  - Evoluţie de scurtă durată
- Tratament:
  - Nu se recomandă antibioticoterapie
  - Rehidratare și reechilibrare electrolitică

Toxiinfecţia alimentară cu *E.coli*

Toxiinfecţia alimentară cu *E.coli* se caracterizează prin:

- *E. coli* enterotoxigen (ET) și enteroaderent (EA) produce TIA prin mecanism secretor (toxinic), cu tablou clinic de toxiinfecţie alimentară cu:
  - Diaree apoasă – de obicei forme clinice ușoare sau medii, cu evoluţie autolimitantă în 2-4 zile
  - Dureri abdominale
  - Greaţă, vărsături
  - Afebrilitate sau subfebră
  - Prin PCR se pot identifica genele *E. coli* care codifică sinteza enterotoxinelor termolabile și termostabile.
- *E.coli* entero-hemoragică (EH) produce TIA prin mecanism mixt, cu tabloul clinic de colită hemoragică.
  - EH produce o toxină shiga-like, similară cu cea produsă de *Shigella dysenteriae* care este responsabilă de:
    - Diaree hemoragică
    - La copil, diareea se poate complica cu sindrom hemolitic uremic, serogrupurile de *E. Coli* cele mai frecvent implicate fiind O157H7 și O104H4.

    Prin PCR se pot identifica în scaun genele care codifică toxina *shiga-like.*
- Tratamentul antibiotic în TIA cu EH este discutabil:
  - Unele studii sugerează că tratamentul cu ciprofloxacină sau cotrimoxazol ar putea creşte riscul de sindrom hemolitic-uremic
  - Alte studii sugerează că azitromicina ar putea avea un efect inhibitor asupra sintezei de toxină shiga-like.
  - În general, antibioticoterapia nu este recomandată

Toxiinfecţia alimentară cu *Bacillus cereus*

TIA cu *B.cereus* îmbracă 2 forme clinice: forma emetizantă și forma diareică.

- Forma emetizantă se caracterizează prin:
  - Ingestia toxinei termostabile preformate odată cu alimentul
  - Incubaţie 1-4 ore
  - Alimentele cele mai frecvent incriminate: orez fiert reîncălzit, piure de legume germinate (soia)
  - Tabloul clinic este dominat de vărsături

- Forma diareică
  - Ingestia *B.cereus* odată cu alimentul şi sinteza în intestin a unei enterotoxine termolabile.
  - Alimentele cele mai frecvent incriminate: orez fiert reîncălzit.
  - Incubaţie mai lungă: 10-12 ore
  - Tabloul clinic este dominat de diaree
  - Tratament:
    - Nu se recomandă antibiotic
    - Rehidratare şi reechilibrare hidroelectrolitică
    - Tratament simptomatic: antiemetic, antispastic etc.

Toxiinfecţia alimentară cu *Campylobacter spp*

Campylobacter spp este prezent în tubul digestiv la numeroase animale, mai ales la păsări. Incidenţa TIA cu *Campylobacter spp* este în creştere în Europa.
Toxiinfecţia alimentară cu *Campylobacter spp* se caracterizează prin:

- Apare prin mecanism mixt, cu componentă enteroinvazivă, soldată cu ulceraţii colonice, care explică urmele de sânge în scaun.
- Incubaţie: 1-5 zile.
- Alimentele cele mai des implicate sunt preparatele de carne (în special de pasăre)
- Tablou clinic:
  - Diaree apoasă +/- sânge
  - Complicaţii posibile:
    - Sindrom Guillain Barré (3/10.000 cazuri),
    - Artrită reactivă (sindrom *Reiter)*
    - Bacteriemie cu localizări secundare.
- Diagnostic:
  - Coprocultură pozitivă pentru *Campylobacter spp*
- *Campylobacter spp* este în mod natural rezistent la cefalosporine. În ultimii ani se observă o creştere importantă a ratei de rezistenţă a *Campylobacter spp* la ciprofloxacină, azitromicină şi amoxicilină/acid clavulanic.

Toxiinfecţia alimentară cu *Yersinia spp*

În TIA, cea mai frecvent implicată este *Y.enterocolitica*, care este prezentă în numeroase alimente de origine vegetală sau animală.
Y. enterocolitica se poate multiplica şi la temperaturi scăzute, motiv pentru care prevalenţa sa este în creştere chiar şi în condiţiile respectării lanţului frigului.
Y. pseudotuberculosis este responsabilă mai ales de un tablou pseudoapendicular cu ileită, observat mai ales la adult.
Toxiinfecţia alimentară cu *Yersinia spp* se caracterizează prin:

- Apare prin mecanism mixt
- Afectează mai ales copiii sub vârsta de 10 ani
- Alimentele implicate sunt variate: vegetale şi animale
- Tablou clinic:
  - Diaree apoasă +/- sânge
  - Complicaţii posibile:
    - eritem nodos postinfecţios.
    - oligoartrită reactivă (sindrom Reiter) – mai ales la subiecţi HLAB27+
- Diagnosticul se bazează pe:
  - Coprocultură, care identifică *Y. Enterocolitica.*
  - Diagnosticul serologic poate fi de ajutor în manifestările postinfecţioase.
- *Y. Enterocolitica* este în mod natural rezistentă la peniciline şi cefalosporinele de generaţia 1 şi 2, dar este sensibilă de obicei la ciprofloxacină, ceftriaxonă, cotrimoxazol, doxicilină şi gentamicină.

Toxiinfecţia alimentară cu *Clostridium perfringens*

Clostridium perfringens este un bacil gram pozitiv anaerob, sporulat, ai cărui spori sunt ubicuitari şi termorezistenţi. Enterotoxina este produsă în intestin, după ingestia alimentului.
TIA cu *Clostridium perfringens* se carcaterizează prin:

- Incubaţie 8-24 ore.

- Alimentele mai frecvent incriminate: preparatele din carne cu sos, care nu sunt corect păstrate după ce au fost preparate (condiții de anaerobioză și temperatură necorespunzătoare).
- Tablou clinic: diaree însoțită de dureri abdominale.

4.6. Diagnostic pozitiv [1-6]

Diagnosticul pozitiv al TIA se bazează pe:

- **Criterii epidemiologice:**
  - Apariția bruscă a unui focar de mai multe persoane, dintre cele care au consumat împreună un aliment cu risc de a fi fost contaminat
- **Criterii clinice:**
  - Scaune apoase, voluminoase fără elemente patologice în TIA cu mecanism pur secretor (toxinic)
  - Scaune cu sânge în TIA cu mecanism mixt;
  - Fără febră în TIA cu mecanism secretor pur
  - Cu febră în TIA cu mecanism mixt
- **Criterii de laborator:**
  - Nespecifice:
    - Leucocitoză cu neutrofilie - uneori
    - Creșterea hematocritului prin hemoconcentrare
    - Hiposodemie, hipopotasemie
    - Acidoză metabolică
    - Uree și creatinină crescute (insuficiență renală acută prerenală)
    - Examen coprocitologic:
      - Absența leucocitelor în scaun în TIA cu mecanism pur secretor
      - Prezența leucocitelor în scaun în TIA în mecanism mixt
  - Specifice:
    - Identificarea agentului etiologic în aliment, fecale sau lichidul de vărsătură
    - Identificarea toxinei în aliment, fecale sau lichidul de vărsătură
    - Identificarea prin PCR a genei care codifică toxina

4.7. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al TIA la adult se face cu:

- Diarei de cauză infecțioasă:
  - Dizenteria bacteriană
  - Holera
  - Diareea călătorului
- Diarei de cauză ne-infecțioasă:
  - Intoxicații histaminice după consum de pește sau fructe de mare păstrate în condiții necorespunzătoare. După 10-60 minute de la ingestie poate apărea eritem al feței și gâtului, cefalee și tulburări digestive (greață, vărsături, diaree).
  - Colite cronice acutizate
  - Polipoza intestinală
  - Apendicita acută
  - Boala Crohn
  - Diskinezia biliară
  - Diaree uremigenă
  - Cauze endocrinologice:
    - APUD
    - Sindrom Zollinger-Ellison

Diagnosticul diferențial al TIA la copil se face cu:

- Defecte anatomice digestive:
  - Stenoze
  - Malrotație intestinală
  - Sindromul intestinului scurt
  - Maladia Hirschprung

- Invaginație intestinală
- Apendicita acută
- Alergia sau intoleranța la proteinele laptelui de vacă sau la gluten
- Sindrom de malabsorbție
- Erori de alimentație
- Diverticulita acută
- Polipoza intestinală juvenilă

4.8. Tratament [1-6]

Tratamentul în TIA are următoarele componente:
- Reechilibrarea hidroelectrolitică și acidobazică
- Tratamentul simptomatic:
  - Antiemetice: metoclopramid
  - Antitermic: paracetamol
  - Este contraindicată medicația care încetinește tranzitul intestinal (ex. Loperamide).
- Dieta
- Tratamentul antibiotic este contraindicat în TIA cu excepția următoarelor situații:
  - TIA cu mecanism mixt (citotoxic+secretor)
  - TIA febrile, cu risc invaziv
  - TIA cu evoluție prelungită
  - TIA salmonelozică:
    - Forme severe cu risc de bacteriemie si metastaze septice
    - La vârstele extreme (copil mic și vârstnic)
    - La pacienții imunodeprimați
    - La pacienții cu proteze vasculare, valvulare sau articulare.

  Antibioticele utilizate în TIA sunt:
  - Betalactamine: ampicilină, amoxicilină-clavulanat, ceftriaxonă
  - Ciprofloxacină
  - Trimetoprim-sulfametoxazol
  - Azitromicina

4.9. Evoluție și complicații [1, 3-6]

Majoritatea cazurilor de TIA îmbracă forme clinic ușoare, autolimitante.
O morbiditate și mortalitate mai mare se poate înregistra în cazul unor categorii populaționale la risc:
- Vârstele extreme: bătrânii și copiii mici
- Pacienții imunodeprimați

La aceste categorii de pacienți evoluția poate fi una severă, cu deshidratare importantă și manifestări clinice severe (cu afectare renală, afectare neurologică), fapt ce impune spitalizarea, cu măsuri energice de rehidratare și reechilibrare hidroelectrolitică și suport terapeutic specific.
Complicațiile asociate TIA:
- În TIA cu *Campylobacter spp:* sindromul Guillain-Barre
- În TIA cu *E.coli* serogrup O157:H7:
  - artrita reactivă
  - sindromul hemolitic uremic

După un episod de gastroenterită acută, pacienții pot dezvolta manifestări asociate sindromului colonului iritabil.

4.10. Profilaxie [1-6]

Profilaxia nespecifică
Profilaxia nespecifică în TIA constă în:
- Respectarea regulilor generale de igienă a alimentației, în ceea ce privește prepararea și păstrarea alimentelor.
- Coproculturi periodice la personalul din alimentația publică, alimentația cu apă, colectivitățile închise de copii, în vederea depistării portajului intestinal cronic de *Salmonella spp* etc.

- Scoaterea din activitate a personalului cu boli diareice, cu spitalizarea şi tratarea acestora cu antibiotic. Sunt necesare 3 coproculturi negative înainte de reintrarea în activitate.
- În cazul apariţiei unor focare sunt necesare măsuri la nivelul unităţii de alimentaţie publică implicate:
  - oprirea distribuirii tuturor preparatelor până la identificarea celui implicat.
  - anunţarea populaţiei pentru identificarea celor care au achiziţionat preparatul incriminat

Profilaxia specifică
Nu există profilaxie specifică în TIA.

5. HOLERA

5.1. Definiţie şi istoric

Definiţie [1, 4-6, 8, 9]
Holera este o boală diareică cu mare potenţial pandemic, care evoluează în epidemii şi este produsă de *Vibrio cholerae (Vh).*

Istoric [1, 8, 9]
În timpul secolului 19, holera s-a răspândit pe glob pornind de la delta Gangelui din India, care a fost rezervorul iniţial de holeră. Au existat şase pandemii consecutive de holeră (1817-1823, 1829-1850, 1852-1860, 1863-1879, 1881-1896, 1899-1923) care au produs milioane de decese în întreaga lume. Cea de-a şaptea a atins şi România şi a început în 1961 din sudul Asiei. Holera este astăzi endemică în multe ţări (India, Bangladesh).

5.2. Etiologie [1, 4-6, 8, 9]

Holera este produsă de *Vibrio cholerae (Vh),* care se caracterizează prin:
- Aparţine familiei *Vibrionaceae*, genul *Vibrio.*
- Este un bacil gram negativ aerob, facultativ anaerob, mobil printr-un flagel unic polar.
- Posedă două tipuri de antigene:
  - *Antigenul flagelar H* - comun tuturor tulpinilor aceleiaşi specii.
  - *Antigenul somatic O* - care permite clasificarea în serogrupuri:
    - *Serogrupul O1* include tulpini ce posedă antigenul somatic O. În funcţie de prezenţa antigenelor A,B şi C, în serogrupul O1 sunt identificate 3 serotipuri:
      - Serotipul *Ogawa*: care posedă antigenele A şi C
      - Serotipul *Inaba*: care posedă antigenele A şi B
      - Serotipul *Hikojima*: care posedă antigenele A, B, C

      Fiecare dintre serotipuri prezintă câte 2 biotipuri: biotipul El Tor şi biotipul clasic.
    - *Serogrupul non-O1* include tulpini lipsite de antigenul somatic O.
- Există peste 200 de serogrupuri de *Vh*
- *Vibrio cholerae-01* şi *vibrio cholerae-non O1 - 0139* determină marea majoritate a cazurilor de holeră. Restul serogrupurilor sunt rar implicate şi produc focare epidemice cu puţine cazuri de holeră.

5.3. Epidemiologie [1, 5, 6, 8, 9]

Vibrionii trăiesc în medii acvatice, fiind ataşaţi de alge şi de cochilii.
Holera are evoluţie endemo-epidemică.
Sursa de infecţie este reprezentată de omul bolnav sau de purtătorul cronic.
Căile de transmitere ale holerei sunt:
- De obicei: apă sau alimentele contaminate; mâini murdare.
- Foarte rar: transmitere interumană

Factori de risc pentru holeră sunt:
- Grupa de sânge 0I
- Infecţie cu *H. pylori*
- Gastrita hipoacidă

Imunitatea după holeră este specifică de serotip şi este insuficientă, fiind parţială şi de scurtă durată (câteva luni).

5.4. Patogenie [1, 5, 6, 8, 9]

V.cholerae O1 și *V.cholerae* O139 produc o **enterotoxină** care determină o secreție masivă de fluide și electroliți în lumenul intestinului subțire.
Enterotoxina este alcătuită din:

- 5 subunități B - cu rol de atașare la receptorul celular gangliozidic GM1
- 2 subunități A (A1 și A2):
    - Subunitatea A2 are rol în atașarea de membrana celulei gazdă.
    - Subunitatea A1 pătrunde în celula intestinală unde activează adenilatciclaza, care conduce la creșterea producerii de AMPc, cu blocarea absorbției de Na și Cl și creșterea secreției de Cl și apă, fapt ce va antrena o diaree apoasă, voluminoasă. Lichidele pierdute sunt izotone cu plasma. Pierderile lichidiene se petrec mai ales la nivelul duodenului și jejunului proximal, ileonul fiind mai puțin afectat. Funcția de absorbție a colonului rămâne integră, deoarece colonul nu este afectat de către enterotoxină. Volumul extrem de mare de lichide produs la nivelul intestinului subțire depășește capacitatea de absorbție a colonului. Dacă pierderile lichidiene masive nu sunt înlocuite adecvat, pacientul poate dezvolta șoc prin deshidratare severă și acidoză metabolică prin pierderi de bicarbonat.

5.5. Tablou clinic [1, 4-6, 8, 9]

Holera este prototipul diareilor prin mecanism secretor (toxinic).
Incubația în holeră este cuprinsă între 1-3 zile.
Perioada de stare
Holera poate îmbrăca diverse forme clinice:

- **Forme asimptomatice**
- **Forme tipice** de diaree toxigenă, cu scaune diareice apoase, voluminoase, cu aspect de "*zeamă de orez*" (riziform), în afebrilitate.
- **Forme severe** cu vărsături, pierderi masive de apă și electroliți.
- ***Diareea sicca*** este o formă hipertoxică de holeră, fără diaree, însoțită însă de distensie abdominală, cu ileus și cu evoluție severă, deseori letală.

La diaree se asociază semne clinice în funcție de gradul de deshidratare, care poate fi ușoară, moderată sau severă.

5.6. Diagnostic pozitiv [1, 4-6, 8, 9]

Diagnosticul pozitiv în holeră se bazează pe:

- ***Criterii epidemiologice***:
    - Călătorii recente în zone endemice
    - Prezența unui focar de mai multe cazuri
- ***Criterii clinice:***
    - Diaree brusc instalată, în afebrilitate, cu scaune voluminoase, apoase, riziforme
    - Semne de deshidratare
- ***Criterii de laborator***
    - *Nespecifice*:
        - Hemoconcentrație
        - Modificări electrolitice
        - Retenție azotată
        - Acidoză metabolică
    - *Specifice* – care asigură confirmarea etiologică:
        - *Evidențierea Vh într-un preparat proaspăt din scaun*, utilizând microscopia în câmp întunecat, unde vibrionii sunt ușor de recunoscut datorită formei lor curbate ("virgulă") și mișcărilor haotice. Această metodă asigură un diagnostic rapid.
        - Identificarea *Vh* în culturi pe medii selective.
        - Identificarea serotipului de *Vh* cu antiseruri specifice
        - Diagnosticul serologic nu este util în faza acută a bolii, putând fi util pentru diagnosticul retrospectiv al holerei.

5.7. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al holerei se poate face cu:

- Toxiinfecții alimentare severe
- Enterocolite acute infecțioase severe
- Diareea călătorilor
- Diareea postantibiotice
- Enterocolitele cu vibrioni non-holerici

5.8. Tratament [1, 4-6, 8-10]

Tratamentul holerei are următoarele componente:

- **Reechilibrarea hidroelectrolitică** este prioritară și constă în:
  - **Rehidratarea orală** cu soluții de rehidratare orală poate fi utilizată la pacienții cu forme ușoare și medii de holeră, fără vărsături, a căror stare clinică permite hidratarea orală.
    - *Pacienții fără semne de deshidratare* vor primi lichide pe cale orală (săruri de hidratare) după fiecare scaun, în funcție de vârstă și greutate, astfel [10]:
      - □ Vârsta < 2 ani: 50-100 ml, până la 500 ml/zi
      - □ Vârsta 2-9 ani: 100-200 ml/zi, până la 1 l/zi
      - □ Vârsta ≥10 ani: la cerere, până la 2 l/zi
    - *Pentru forme ușoare/moderate de deshidratare* se administrează în primele 4 ore săruri de rehidratare, în funcție de vârstă și greutate [10]:
      - □ Vârsta ≤4 luni (<5 kg): 200-400 ml
      - □ Vârsta 4-11 luni (5-7,9 kg): 400-600 ml
      - □ Vârsta 1-2 ani (8-10,9 kg): 600-800 ml
      - □ Vârsta 2-4 ani (11-15,9 kg): 800-1200 ml
      - □ Vârsta 5-14 ani (16-29,9 kg): 1200-2200 ml
      - □ Vârsta ≥ 14 ani (≥30 kg): 2200-4000 ml

      În stadiile inițiale, unui adult i se pot administra până la 1000 ml lichide/oră, iar unui copil până la 20 ml/kgcorp/oră. Sunt necesare o reevaluare la 1 oră, apoi la 1-2 ore până la refacerea statusului normal de hidratare
  - **Rehidratarea parenterală prin perfuzii endovenoase** este necesară la pacienții cu forme severe de holeră, cu deshidratare severă, stupor, comă, vărsături incoercibile.
    - Se preferă soluțiile de Ringer lactat
    - Trebuie evitate soluțiile de glucoză sau dextroză simplă
    - În primele 24 de ore, se perfuzează până la 200 ml/kgcorp lichide, distribuite astfel [10]:
      - □ În primele 30 de minute se perfuzează 30 ml/kgcorp. Dacă la sfârșitul perfuziei pulsul radial se menține filiform se recomandă repetarea acestei etape.
      - □ În următorul interval de 5 ore și jumătate (30 minute - 6 ore) se perfuzează 70 ml/kgcorp
      - □ În următorul interval de 18 ore (6 ore-24 ore) se perfuzează 100 ml/kgcorp
    - Este important să se monitorizeze balanța între volumul de lichide administrat și cel pierdut
    - Este necesară o reevaluare după 1 oră, cu ajustarea necesarului de lichide
    - Odată cu ameliorarea stării generale se trece cât mai repede la hidratare orală
- **Tratamentul antibiotic:**

Deşi este o diaree prin mecanism secretor (toxinic) se urmăreşte eliminarea cât mai rapidă a bacteriei din intestin deoarece:

- Toxina este sintetizată în intestin de către *vibrionii* ingerați odată cu alimentul, astfel încât antibioticoterapia va reduce durata bolii prin distrugerea vibrionilor din intestin.
- Prin reducerea volumului/numărului scaunelor eliminate în mediul înconjurător ca urmare a unui tratament etiologic adecvat se va reduce contagiozitatea și numărul de cazuri secundare.

Antibioticele recomandate în holeră sunt:

- De primă intenție: doxiciclina
- Eritromicina sau azitromicina sunt preferate la copilul sub 8 ani și la gravidă, la care doxicilina este contraindicată
- Alternative: ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol

- **Tratament simptomatic:** antiemetic etc.

5.9. Evoluție și complicații [1, 4-6]

În absența unui tratament imediat și energic, evoluția holerei este una severă, cu prognostic nefavorabil și risc vital datorită pierderilor rapide și masive de lichide și electroliți.
Deshidratarea severă, insuficiența renală și șocul hipovolemic reprezintă complicații frecvente ale holerei, care antrenează un risc vital imediat.
Hipoglicemia importantă este o complicație frecventă, mai ales la copii.
Hipopotasemia severă datorată pierderii importante de electroliți, poate antrena tulburări cardiace și neurologice severe.
Holera sicca este forma cea mai severă de holeră, care se asociază cu mortalitate înaltă.

5.10. Profilaxie [1, 4-6, 11, 12]

Profilaxie nespecifică
Profilaxia nespecifică în holeră constă în:

- Respectarea regulilor de igienă personală și alimentară
- Îmbunătățirea condițiilor de sanitație (acces la apă potabilă, canalizare)
- Recomandări pentru turiștii care călătoresc în zone endemice pentru holeră: utilizarea de apă îmbuteliată atât pentru băut, cât și pentru spălat pe dinți, spălarea fructelor, precum și evitarea cuburilor de gheață etc.

Profilaxie specifică
Profilaxia specifică în holeră constă în vaccinarea anti-holerică.
OMS recomandă ca vaccinarea [11, 12] să fie utilizată împreună cu celelalte măsuri de prevenție și control în zonele endemice și recomandă să fie luată în discuție în zonele cu risc de epidemii.
Vaccinurile disponibile sunt:

- **Dukoral®** [11, 12]:
  - Conține *vibrio cholerae* omorât + subunitatea B a toxinei holerice
  - Induce producerea de anticorpi specifici la poarta de intrare
  - Oferă oarecare protecție și împotriva *E.coli* enterotoxigen (ET), datorită similitudinii subunității B cu toxina termolabilă a *E.coli* ET
  - Administrare orală:
    - După vârsta de 6 ani:
      - 2 doze la ≥7 zile, fără a depăși 6 săptămâni interval între doze +
      - rapel la 2 ani
    - Pentru copii între 2-5 ani:
      - 3 doze la ≥7 zile, fără a depăși 6 săptămâni interval între doze +
      - rapel la 6 luni.
- **ShanChol®** [11, 12]
  - Administrare orală
  - Conține *vibrio cholerae* omorât, dar nu conține și subunitatea B
  - După vârsta de 1 an:
    - 2 doze la interval de 2 săptămâni +
    - rapel la 2 ani

6. DIZENTERIA BACTERIANĂ

6.1. Etiologie [1, 4-6, 13]

Dizenteria bacteriană este produsă de bacterii din genul *Shigella,* care se caracterizează prin:

- Aparține familiei *Enterobacteriaceae*
- Sunt bacili gram negativi aerobi, imobili
- Au rezistența relativ mare în mediul exterior
- În funcție de capacitatea lor de a fermenta manita și lactoza, în genul *Shigella* se diferențiază 4 grupuri:
  -Grup A: *Sh.dysenteriae* – care nu fermentează nici manita, nici lactoza
  -Grup B: *Sh. Flexneri* – care fermentează manita
  -Grup C: *Sh. Boydii* – care fermentează manita
  -Grup D: *Sh. Sonnei* – care fermentează manita și lactoza

Fiecare dintre aceste grupe are mai multe serotipuri.
Sh. Dysenteriae serotip 1, cunoscută și ca *Sh. Shigae* sintetizează o toxină (toxina *Shiga*), care este termolabilă și are acțiune neurotoxică, citotoxică și enterotoxică.
În România sunt mai frecvent întâlnite *Sh. Flexneri* și *Sh. Boydii.*

6.2. Epidemiologie [1, 4-6, 13]

Dizenteria bacteriană se caracterizează din punct de vedere epidemiologic prin:
- Este o boală endemo-epidemică în țările în curs de dezvoltare
- Sursa de infecție este omul
- Transmiterea este interumană, cu numeroase cazuri secundare în jurul cazului primar, ca urmare a eliminării prin fecale a germenilor timp de 1-4 săptămâni.
- Calea de transmitere este fecal-orală: prin apă sau alimente contaminate sau mâini murdare.
- Receptivitatea la boală este generală
- Boala nu lasă imunitate

6.3. Patogenie [1, 4-6, 13]

Patogenia în dizenteria bacteriană se caracterizează prin:
- Doza infectantă este mică: < 200 ufc
- Mecanismul diareei în dizenterie este citotoxic (inflamator). *Shigella spp* pătrunde și se multiplică în interiorul celulei mucoasei intestinale, fapt care se soldează cu distrucție celulară și fenomene inflamatorii importante.
- Pentru *Sh.dysenteriae serotip 1* mecanismul de producere al diareei este mixt (citotoxic+ enterotoxic), deoarece ea produce toxina *shiga*, care poate produce sindrom hemolitic-uremic
- Este afectat preponderent sigmoidul și rectul, unde se constată:
  - Inflamația mucoasei cu necroze și ulcerații
  - Scăderea sintezei de mucus
  - Rareori, apare o invazie dincolo de mucoasa intestinală
  - În procesul inflamator sunt afectate și plexurile nervoase mienteric și submucos, precum și terminațiile nervilor rușinoși, fapt ce generează o senzație de defecație iminentă și tenesme rectale. Scaunele din dizenterie sunt în cantitate redusă, afecaloide și conțin mucus, puroi și sânge.

6.4. Tablou clinic [1, 4-6, 13]

Tabloul clinic din dizenterie se caracterizează prin:
- Incubația este scurtă: 1-3 zile
- Debutul este brusc cu: febră, frison, dureri abdominale, greață, vărsături.
- După câteva ore apar scaunele inițial afecaloide, care devin rapid scaune tipic dizenterice:
  - Muco-pio-sangvinolente
  - Afecaloide
  - Reduse cantitativ ("*sputa rectală*")
  - Numeroase
  - Însoțite de tenesme rectale și colici abdominale importante
- La examenul obiectiv se decelează:
  - Febră
  - Semne de deshidratare
  - La palparea abdomenului se decelează coardă colonică, deoarece toxinele paralizează plexul mienteric.

6.5. Diagnostic pozitiv [1, 4-6, 13]

Diagnosticul pozitiv în dizenterie se bazează pe următoarele criterii:
Criterii epidemiologice:
- Contact cu un bolnav de dizenterie
- Focar în colectivitatea din care face parte pacientul.

Criterii clinice:

- Scaun tipic dizenteric (vezi tabloul clinic)

Criterii de laborator:

- Nespecifice:
  - Leucocitoză cu neutrofilie
  - Sindrom biologic inflamator
  - Diselectrolitemii
  - Retenție azotată în cazul deshidratării severe
  - Examen coprocitologic: leucocite frecvente în scaun
- Specifice:
  - Coprocultură: identifică specia de *Shigella* și testează sensibilitatea ei la antibiotice, deoarece se constată o creștere a ratei de rezistență a *Shigellei* la amoxicilină, ceftriaxone, ciprofloxacină mai ales în Asia.

6.6. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al dizenteriei bacteriene se face cu:

- Alte diarei infecțioase:
  - *E.coli EH*
  - *Salmonella spp*
  - *Yersinia spp*
  - Dizenteria amoebiană (*Entamoeba hystolitica*):
    - Apare după sejur prelungit în zone tropicale și subtropicale
    - Diaree subacută sau cronică cu scaune păstoase
- Alte colite hemoragice
- Tuberculoză intestinală
- Neoplasm de colon
- Hemoroizi
- Rectite,
- Corpi străini intrarectali
- Infarct mezenteric
- La copii: invaginația intestinală

6.7. Complicații [1, 4-6, 13]

Complicațiile dizenteriei bacilare sunt:

- Risc de portaj cronic de *Shigella spp*
- Deshidratare
- Carențe la copii: malnutriție, anemie
- Colite cronice
- Colon iritabil
- Artrite reactive (Sindrom Reiter)

6.8. Tratament [1, 4-6, 13]

Componentele tratamentului în dizenterie sunt:

- Spitalizare
- Tratament igieno-dietetic
- Tratament etiologic timp de 3-5 zile, cu unul din următoarele antibiotice:
  - Acid nalidixic (Negram)
  - Colimicina per os
  - Fluorochinolone: ciprofloxacin
  - Rifaximina alfa
  - Ceftriaxonă
  - Trimetoprim-sulfametoxazol
- Reechilibrare hidroelectrolitică
- Tratament simptomatic: antiemetice, antitermice, antispastice

6.9. Profilaxie [1, 4-6, 13]

Profilaxia nespecifică

Ca măsuri de profilaxie nespecifică în dizenterie se recomandă:

- Spitalizare într-un serviciu de boli infecțioase. Pacienții care își desfășoară activitatea în sectorul alimentar, apă potabilă sau colectivități de copii, se externează numai după ce au 3 coproculturi negative.
- Dezinfecție terminală
- Ancheta epidemiologică în rândul contacților
- Educația sanitară pentru respectarea normelor de igienă personală și alimentară.

7. DIAREEA CU *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

7.1. Definiție și istoric [1, 6, 14-16]

Definiție

Boală diareică produsă de *Clostridium difficile* (*Cdif*), care are un tablou clinic ce poate varia de la forme ușoare, la forme amenințătoare de viață și care are risc crescut de recurențe.

Istoric și evoluții recente [1, 6, 14-17]

În 1978 a fost demonstrată implicarea *Cdif* ca principal agent etiologic în diareea postantibiotice. Tabloul clinic clasic descris la acea vreme era de diaree postantibiotică, nosocomială, care afecta mai ales vârstnicii.

Între 2002-2011, în SUA, Canada, Europa de Vest s-au înregistrat creșteri ale morbidității și letalității prin colită cu *Cdif*, precum și o creștere a numărului de recidive și de eșecuri la terapia standard.

Începând din anul 2001 s-a evidențiat o creștere a implicării *ribotipului 027* al *Cdif*, care fiind hipervirulent, a condus la creșterea incidenței și a severității cazurilor, precum și la un transfer al infecției din mediul spitalicesc în comunitate (cămine de vârstnici, gravide).

În România:

- În 2010 - se raporta un număr mic de cazuri. INBI "Prof. Dr. Matei Balș" raporta 20 de cazuri, fără decese și cu un tablou clinic clasic.
- În 2011 - s-a observat o creștere a incidenței și a severității cazurilor, începând din primele luni ale anului
- În 2013 – s-au raportat 1237 de cazuri
- În 2015 - au fost raportate aproximativ 6000 de cazuri, provenite din 147 de spitale, fiind preponderent ribotipul 027.

Se estimează că *Cdif* este responsabil de 15-25% din diareile post-antibiotice și de peste 95% din cazurile de colită pseudomembranoasă.

7.2. Etiologie [1, 6, 14, 15]

Clostridium difficile se caracterizează prin:

- Este un bacil gram negativ, anaerob, sporulat
- Colonizează frecvent intestinul oamenilor sănătoși, estimându-se că:
  - Până la 70% dintre copiii sub vârsta de 2 ani sunt colonizați asimptomatic cu *Cdif* toxigen.
  - 5-15% dintre adulți sunt colonizați asimptomatic cu *Cdif*, de obicei tulpini netoxigene.
- Ribotipul 027 este asociat cu:
  - Epidemiile nosocomiale
  - Forme clinice severe
  - O rată înaltă de:
    - Complicații,
    - Letalitate (de 3 ori mai mare)
    - Recurențe.

7.3. Epidemiologie [1, 6, 14, 15, 18]

Sursa de infecție:

- Pacienți cu diaree cu *Cdif*
- Purtători intestinali asimptomatici de *Cdif*

Calea de transmitere: fecal-orală, prin intermediul mâinilor murdare.
Categoriile de pacienți aflați la risc pentru colita cu *Cdif* sunt:

- ***Pacienții care au primit recent un tratament antibiotic (AB):***
  - *Antibiotice cu risc crescut de a declanșa diareea cu Cdif:*
    - Cefalosporine generația 2-4
    - Fluorochinolone
    - Carbapeneme
    - Clindamicina (nu pentru ribotipul 027)
  - *Antibiotice cu risc mediu de a declanșa diareea cu Cdif:*
    - Peniciline
    - Asocieri de betalactamine cu inhibitori de betalactamaze,
    - Cefalosporine generația 1
    - Macrolide
    - Monobactami
  - *Antibiotice cu risc mic de a declanșa diareea cu Cdif:*
    - Orice alt antibiotic sistemic
- ***Vârsta peste 65 de ani***
- ***Sex feminin***
- ***Afecțiuni de fond severe***
- ***Tratamente prelungite cu inhibitori de pompă de protoni și alte antisecretorii gastrice***
- ***Tratamente imunosupresoare, chimioterapice***
- ***Sonde nazogastrice***
- ***Chirurgie digestivă recentă***
- ***Neoplazii (mai ales digestive)***
- ***Boli intestinale inflamatorii***
- ***Spitalizări prelungite, internare în secții de terapie intensivă***

Sezonalitate

Cazurile de diaree cu *Cdif* apar pe întreg parcursul anului. Există studii care arată o pondere crescută a cazurilor în asociere cu creșterea consumului de antibiotice în anumite perioade ale anului (ex. în sezonul rece crește ponderea infecțiilor respiratorii tratate cu antibiotic).

Astfel, țările din emisfera nordică și sudică au un număr maxim de cazuri de diaree cu *Cdif* primăvara, ca urmare a unui vârf de consum de antibiotice în lunile ianuarie-februarie, în timp ce în sezonul vară-toamnă se înregistrează un număr minim de cazuri.

7.4. Patogenie [1, 6, 14, 15, 19]

Pentru apariția unei infecții determinate de *Clostridium difficile* (ICD) este necesară întrunirea a două condiții:

- Colonizarea intestinului cu *Cdif*
- Perturbarea / distrugerea florei intestinale comensale și/sau scăderea capacității de apărare antiinfecțioasă a intestinului, care vor permite multiplicarea *Cdif* și eliberarea de toxine.

Expunerea la spori de *Cdif* determină colonizare intestinală cu spori de *Cdif*, proces favorizat de către o serie de adezine și de proteine de suprafață ale *Cdif*, cum ar fi *SLPs* - care pare a juca un rol și în reacția inflamatorie ulterioară.

Afectarea florei intestinale normale permite sporilor să germineze și să producă toxine în intestin, fapt ce va conduce la lezarea mucoasei, la diaree și inflamație sistemică.

Toxinele produse de către tulpinile patogene de *Cdif* sunt:

- ***Toxina A:***
  - Enterotoxină
  - Produce hemoragie și secreție de fluid intestinal
- ***Toxina B:***
  - Citotoxina
  - Are efect citopatic
- ***Toxina binară:***
  - ADP-riboziltransferază actin-specifică
  - Conține atât toxină A cât și toxină B
  - Produsă de unele tulpini virulente de *Cdif*, inclusiv de ribotipul 027

Toxinele se leagă la nivelul unor receptori specifici de la suprafața celulelor mucoasei intestinale, fiind transportate apoi intracelular, unde acționează asupra unor proteine celulare (proteine *Rho*), care intervin în polimerizarea actinei și menținerea arhitectonicii citoscheletului. Consecutiv acțiunii toxinelor apare un proces inflamator important la nivelul laminei propria, cu distrugerea celulelor mucoasei intestinale, denudarea mucoasei intestinale și apariția pseudomembranelor caracteristice, de unde și denumirea de "*colita pseudomembranoasă*".

7.5. Tablou clinic [1, 6, 14, 19-22]

Infecția cu *Cdif* poate îmbrăca mai multe forme clinice:

- Diaree ușoară sau moderată cu *Cdif*
- Colită cu *Cdif* fără pseudomembrane
- Colită pseudomembranoasă
- Colită fulminantă cu complicații importante: ileus, megacolon toxic, perforații, deces.

Severitatea bolii este așadar variabilă, tabloul clinic putând varia de la o diaree lichidiană rapid regresivă, la o diaree severă: mucosanguinolentă, însoțită de dureri abdominale importante și febră.
În formele cele mai severe pot apărea complicații cu risc vital: deshidratare, dezechilibru electrolitic, ileus paralitic (până la megacolon toxic), perforație de colon, infecții sistemice cu enterobacterii, șoc septic și deces. Prin urmare, de mare importanță pentru atitudinea terapeutică ulterioară și pentru prognosticul pacientului este evaluarea corectă a gravității formei clinice.

Evaluarea severității formei clinice de ICD

Deși la ora actuală nu există criterii unanim acceptate pentru evaluarea prognosticului, putem sistematiza elementele unei posibile evoluții severe astfel:

- ***Elemente legate de severitatea episodului actual:***
  - Febră, frisoane, semne de șoc
  - Ileus sau peritonită
  - Leucocitoză marcată
  - Creșterea creatininei serice (cu ≥50% față de nivelul de bază)
  - Creșterea lactatului seric
  - Asocierea unei infecții bacteriene sistemice: procalcitonină crescută, hemoculturi pozitive
  - Aspect imagistic (radiografie, CT abdominal) de megacolon toxic, cu îngroșarea peretelui colonului și ascită
  - Aspect colonoscopic de colită pseudomembranoasă
- ***Elemente legate de starea pacientului anterior episodului actual:***
  - Vârsta ≥ 65 de ani
  - Imunosupresia
  - Pacient internat în secție ATI la momentul declanșării ICD
  - Comorbidități severe

Scorul ATLAS este un scor de gravitate ce permite aprecierea riscului de deces al pacientului cu diaree cu *Cdif* (Tabelul 4).

Tabelul 4. Scorul ATLAS [21]

Parametru	0 puncte	1 punct	2 puncte
Vârstă (ani)	< 60	60 - 79	≥ 80
Temperatură (°C)	< 37,5	37,6 – 38,5	> 38,6
Leucocite (celule/mm^3)	< 16 000	16 – 25 000	> 25 000
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,6 – 3,5	< 2,5
Antibiotic sistemic simultan terapiei ICD (> 1 zi)	NU	----------	DA
Scor 1-2 = mortalitate 0% Scor 3 = mortalitate 3,6% Scor 4= mortalitate 4,2% Scor 5 = mortalitate 8,7% Scor 6 = mortalitate10,9% Scor 7= mortalitate 14,3% Scor 8= mortalitate 56%			

Riscul de recurență

Recurența este definită ca un nou episod diareic, care apare într-un interval cuprins între 0-8 săptămâni de la episodul anterior.

Riscul de recurență este estimat la:

- 20-30% după primul episod
- 45% după prima recurență
- 65% după mai mult de două recurențe

Factorii de risc pentru recurențe sunt:

- Factori legați de pacient:
  - Răspuns imun deficitar
  - Vârsta
  - Dismicrobism intestinal
- Factori legați de terapie:
  - Necesitatea continuării AB inițial
  - Necesitatea continuării unei terapii antisecretorii gastrice
- Existența recidivei/recidivelor anterioare
- Spitalizări prelungite

7.6. Diagnostic pozitiv [1, 6, 14, 19, 23]

Diagnosticul pozitiv se bazează pe următoarele categorii de criterii:

- **Criterii epidemiologice:**
  - Prezența factorilor de risc pentru colonizarea cu *Cdif* și a factorilor favorizanți pentru boală
- **Criterii clinice**:
  - Recunoașterea simptomatologiei sugestive + recunoașterea factorilor de risc pentru colonizare + recunoașterea factorilor favorizanți pentru boală:
    - Diaree nosocomială la care nu s-a identificat o altă etiologie sau
    - Diaree post-antibiotice comunitară, în special la:
      - Pacient vârstnic
      - Pacient cu istoric de tratament cu antibiotice, imunosupresoare sau antisecretorii gastrice.

    Spre exemplu: diaree (sangvinolentă) la un pacient vârstnic, apărută după o internare recentă sau după un tratament cu antibiotice, inhibitori de pompă de protoni sau citostatice, pacient care a venit în contact apropiat cu alt caz de ICD.
- **Criteriile de severitate** sunt esențiale pentru stabilirea strategiei terapeutice. Criteriile de severitate sunt:
  - **Criterii clinice**:
    - Febră, frisoane
    - Hipotensiune arterială, șoc
    - Distensie abdominală
  - **Criterii de laborator**:
    - Leucocitoză marcată cu neutrofilie
    - Retenție azotată
    - Dielectrolitemii
    - Hipoalbuminemie,
    - Hiperlactacidemie
  - **Criterii imagistice** (radiografie, CT abdominal):
    - Distensie enterală
    - Distensie colonică: diametrul colonului transvers peste 6 cm este sugestiv pentru diagnosticul de megacolon toxic.
    - Aspect inflamator difuz al peretelui colonic,
    - Ascită

    Exemplu de pacient cu criterii de severitate: pacient cu leucocitoză marcată, hipoalbuminemie, retenție azotată, hipopotasemie, chiar în absența diareei.
- **Diagnosticul etiologic** se bazează pe evidențierea *Cdif* în scaun și a capacității lui de toxinogeneză. În formele severe, colonoscopia este evocatoare pentru că evidențiază pseudomembranele. Prezența *Cdif* în coprocultură nu înseamnă diaree datorată *Cdif*, deoarece toxina este cea care produce boala. În practica medicală curentă pentru diagnosticul etiologic putem utiliza următoarele categorii de teste:

- **Teste PCR pentru detecția genelor care codifică toxinele A, B sau toxina binară:**
  - Rezultate rapide (60-90 min)
  - Sensibilitate și specificitate 90-98% (identifică și colonizările)
- **Teste imunoenzimatice (EIA) pentru detecția toxinelor C.difficile direct din proba de scaun recoltată:**
  - Rezultate rapide (< 30 min)
  - Specificitate înaltă
  - Sensibilitate medie (70-87%)
- **Teste pentru detecția enzimei glutamat dehidrogenaza (GDH) în scaun:**
  - Sensibilitate ridicată
  - Specificitate redusă, de aceea ea poate fi utilizată numai ca test de screening, fiind necesar ulterior un test care să confirme prezența toxinelor, deoarece un test GDH pozitiv nu face diferența între tulpinile toxigene si netoxigene.

Datorită potențialului evolutiv sever și a impactului epidemiologic semnificativ pe care le implică diareea cu *Cdif*, absența confirmării de laborator nu trebuie să determine renunțarea la tratamentul etiologic și la măsurile de profilaxie a cazurilor secundare, atunci când suspiciunea clinică există.

Indicații pentru efectuarea testelor etiologice

- Pacienți cu diaree debutată ≥ 48 de ore de la internare
- Diaree / tablou clinic evocator la pacienți cu spitalizări recente sau cu tratament antibiotic/antisecretor gastric/imunosupresor în antecedentele recente.

Nu este recomandată testarea la sugari și copii ≤ 2 ani, deoarece în cazul lor este posibilă colonizarea intestinală asimptomatică cu *Cdif* toxigen. Copiii rămân asimptomatici din cauza lipsei receptorilor celulari pentru toxine și a inhibării legării toxinelor la nivelul receptorilor celulari datorită Ig din laptele matern.

Recoltarea scaunului pentru testele etiologice

- Se recoltează numai scaun diareic. Testele etiologice pentru *Cdif* NU se efectuează din scaun normal.
- Se acceptă probă recoltată pe tampon rectal, numai la pacienți cu ileus.

Criterii de diagnostic cert pentru ICD *(după ESCMID, 2014)*:

- Sindrom diareic / ileus / megacolon toxic + detecția de toxină A și/sau B în scaun sau detecție prin PCR a genelor care codifică sinteza toxinelor
- Colită pseudomembranoasă evidențiată endoscopic sau histopatologic pe piesa obținută prin biopsie, colectomie sau necropsie.

7.7. Diagnostic diferențial [1, 6, 14, 19, 23]

Diagnosticul diferențial trebuie efectuat cu:

- Alte diarei infecțioase:
  - *Salmonella spp*
  - *Shigella spp*
  - Enteroviroze
- Boala Crohn
- Colita ulcerativă
- Diverticulita
- Sindroame de malabsorbție
- Peritonita
- Sindromul colonului iritabil

7.8. Tratament [1, 6, 14, 20, 23-32]

7.8.1. Atitudinea față de pacientul cu ICD

- Izolarea / gruparea pacienților cu diaree cu *Cdif* și aplicarea precauțiunilor standard și de contact.
- Eliminarea factorului / factorilor de risc:
  - Întreruperea administrării de antibiotice mai ales a celor cu risc crescut pentru diareea cu *Cdif* sau înlocuirea lor cu alte AB cu risc mai mic, atunci când pacientul are și o altă patologie infecțioasă care necesită continuarea antibioticoterpiei.
  - Întreruperea administrării de antisecretor gastric
- NU se administrează medicamente inhibitorii ale motilității intestinale (ex: loperamid) din cauza creșterii riscului de apariție a megacolonului toxic. Administrarea de loperamid poate crea o falsă senzație de evoluție favorabilă.

- Reechilibrare hidro-electrolitică și acidobazică.
- Susținerea funcțiilor vitale (în formele complicate).
- Controlul infecției: tratament etiologic +/- tratament chirurgical.
- Profilaxia TVP.
- Profilaxia recurențelor.

7.8.2. Tratament etiologic

Tratamentul etiologic este indicat pentru:
- ICD certă
- ICD posibilă - pe baza elementelor clinico-epidemiologice sugestive.

Tratamentul etiologic se instituie imediat ce se ridică o suspiciune clinico-epidemiologică.

Alegerea schemei terapeutice se face în funcție de severitatea ICD și de numărul episodului curent (episod inițial / prima recidivă / recidivă repetată).

În marea majoritate a cazurilor se recomandă o monoterapie administrată oral.

- **Pentru primul episod de diaree cu *Cdif*:**
  - *Metronidazol per os*:
    - Recomandat în formele ușoare și moderate.
    - Doza uzuală: 500 mg la 8 ore, per os
    - Durată medie: 10 zile.
    - Se recomandă a nu se depăși o durată de 14 zile, mai ales la pacientul vârstnic, datorită riscului de neurotoxicitate.
  - *Vancomicină per os:*
    - Recomandată în formele severe
    - Doza uzuală: 125 mg la 6 ore, per os, 10-14 zile
    - În megacolonul toxic sau ileus
      - Se crește doza orală de vancomicină la 500 mg la 6 ore și
      - Se asociază:
        - Administrare concomitentă de vancomicină în clismă: 500 mg la 6-12 h
        - Metronidazol, iv: 500 mg la 8 ore.
        - În locul metronidazolului se poate administra tigeciclină, care este considerat un tratament de salvare și este recomandat mai ales atunci când pacientul asociază și alte infecții bacteriene care necesită antibioticoterapie (*Acinetobacter spp, Klebsiella* spp MDR, MRSA)
- **Pentru recurențe**
  - Pentru prima recurență se recomandă aceleași scheme terapeutice de la primul episod, în funcție de severitate.
  - Începând cu a 2-a recurență se recomandă vancomicină per os, cu doze progresiv descrescătoare, pentru o durată mai lungă de timp:
    - Inițial: 125 mg la fiecare 6 ore, timp de 10-14 zile,
    - Apoi: 125 mg la fiecare 12 ore, timp de 7 zile
    - Apoi: 125 mg zilnic, timp de 7 zile,
    - Apoi: 125 mg la fiecare 2-3 zile, timp de 2-8 săptămâni

    - la $\geq$ 3 recurențe ușoare/moderate și în absența răspunsului la regimul cu doze descrescătoare de vancomicină per os se ia în discuție "transplantul" de materii fecale

Evaluarea răspunsului terapeutic

Vorbim despre un răspuns favorabil atunci când se înregistrează:
- Scăderea numărului de scaune și/sau creșterea consistenței materiei fecale
- Regresia semnelor de severitate a bolii (clinice, imagistice, laborator)
- Nu apar semne noi de severitate

Răspunsul terapeutic nu se evaluează mai devreme de 3 zile pentru vancomicină și mai devreme de 5 zile pentru metronidazol.

Negativarea testelor etiologice inițial pozitive NU reprezintă criteriu de evoluție favorabilă, deoarece după remisia episodului, *Cdif* poate persista în colon câteva luni.

Monitorizarea pacientului în timpul tratamentului

Monitorizare clinică zilnică a:
- Numărului /frecvenței scaunelor
- Febrei
- Semnelor de ileus, șoc, iritație peritoneală etc

Monitorizare de laborator (în formele severe / grave):

- Hemogramă
- Electroliți
- Lactat seric
- Creatinină
- Alte disfuncţii de organ

Monitorizare imagistică în caz de agravare:

- Apariția ascitei, îngroşării peretelui colonic, dilatație colon

Criterii pentru schimbarea terapiei

- Pentru pacienții aflați sub metronidazol: dacă după 5-7 zile de tratament nu se observă o ameliorare evidentă a simptomelor se recomandă schimbarea metronidazolului cu vancomicină per os.
- Pentru pacienții aflați sub vancomicină po:
  - Nu există criterii de schimbare a vancomicinei cu alt AB,
  - Se recomandă creşterea dozei de vancomicină per os la 500 mg la 6 ore şi prelungirea duratei de tratament
  - Se analizează oportunitatea "transplantului" de materii fecale
  - Se analizează trecerea la terapia unei forme complicate cu AB injectabil / intervenţie chirurgicală în cazul lipsei de răspuns la terapia medicamentoasă.

Alte opțiuni terapeutice

- ***Fidaxomicina***
  Față de tratamentul "clasic" (metronidazol, vancomicină), fidaxomicina are avantajul reducerii ratei de recurențe, cu excepția situațiilor în care este implicat ribotipul 027. Fidaxomicina nu pare o soluție terapeutică utilă pentru țara noastră deoarece în România majoritatea cazurilor sunt produse de ribotipul 027, fapt la care se adaugă şi costul de aproape de 30 de ori mai mare al fidaxomicinei față de vancomicină.
- **Rifaximina alfa**
  Rifaximina alfa, administrată per os timp de 2-4 săptămâni în continuarea tratamentului cu metronidazol sau cu vancomicină s-a dovedit eficientă în prevenirea apariţiei recurenţelor, cu excepția situațiilor în care este implicat ribotipul 027. CMI- ul pentru *Cdif* este de aproximativ 10 ori mai mare pentru ribotipul 027 față de celelalte ribotipuri. Acest fapt face puțin utilă rifaximina în România, unde ribotipul 027 este majoritar.
- **Probioticele**
  Nu se recomandă administrarea de probiotice în timpul episodului acut din cauza riscului de fungemie. Probioticele au eficiență redusă în prevenirea recurențelor.
- **Anticorpi monoclonali anti-toxină B** *(Bezlotoxumab)* se află în studii clinice de fază 3. Rezultatele preliminarii arată o reducere semnificativă a ratei de recurențe.
- **Molecule noi anti-*Cdif*** aflate în studii clinice: Catazolide – cu rezultate încurajatoare.

7.8.3. Tratamentul chirurgical

- Tratamentul chirurgical este indicat în următoarele situații:
  - Perforație de colon
  - Agravarea stării pacientului în pofida tratamentului corect administrat
  - Ileus sever / megacolon toxic
  - Şoc
  - ICD apărută în perioada de convalescență după o intervenție chirurgicală colonică
- Tipurile de intervenţii chirurgicale utilizate sunt:
  - Colectomia (sub)totală cu ileostomie terminală;
  - Ileostomă pe ansă de derivare şi lavaj colonic intraoperator cu polietilen glicol, apoi cu clisme anterograde cu vancomicină, la care se adaugă Metronidazol iv, 10 zile. Ulterior colonul se reintroduce în circuitul digestiv.
- Intervenţiile chirurgicale şi-au dovedit eficienţa în reducerea riscului de deces în situațiile în care sunt efectuate precoce, înainte de deteriorarea importantă a statusului clinic-biologic al pacientului (lactat < 5 mmol/l, leucocite < 50000/mmc)

7.8.4. "Transplant" de materii fecale de la donator sănătos

- Indicații :
  - La ≥3 episoade uşoare/moderate şi în absența răspunsului la un regim cu doze descrescătoare de Vancomicină

- În cazul lipsei de răspuns la terapia standard după 5-7 zile pentru formele moderate de CDI sau după 48 h pentru formele severe de CDI.
- La ≥2 episoade CDI severe care au necesitat spitalizare.

Este necesară obținerea acordului pacientului după o bună informare a acestuia asupra beneficiilor / riscurilor procedurii. Este de asemenea necesară respectarea indicațiilor, contraindicațiilor și a protocolului.

7.9. Prognostic și evoluție [1,6,14, 32]

În formele ușoare, evoluția poate fi favorabilă doar prin oprirea tratamentului antibiotic ce a favorizat declanșarea bolii. Totuși, atunci când acest lucru nu se întâmplă, este necesar tratamentul etiologic standard (metronidazole sau vancomicină) pentru suprimarea simptomatologiei. Tratamentul standard este eficient în majoritatea formelor ușoare/moderate. De regulă se înregistrează o ameliorare clinică după 3-4 zile de tratament și o remisiune completă a simptomatologiei după 7-10 zile.
Din păcate, aproximativ 30% din pacienți pot prezenta recăderi.

7.10. Complicații [1, 6, 14, 32]

În formele severe de ICD pot apărea complicații cu risc vital:

- Deshidratare
- Dezechilibru electrolitic
- Ileus paralitic (până la megacolon toxic)
- Perforație de colon
- Infecții sistemice cu enterobacterii.
- Șoc septic

7.11. Profilaxie [1,6,14, 33]

Utilizarea judicioasă a antibioticelor
Prevenirea transmiterii interumane:

- Izolarea/gruparea pacienților cu diagnostic cert sau probabil de ICD, instituirea precauțiunilor de contact
- Persoanele care intră în saloanele acestor pacienți (personal medical și aparținători) vor aplica măsurile de protecție adecvate:
  - Echipament de unică folosință - mănuși și halate de unică folosință
  - Spălarea pe mâini cu apă și săpun lichid etc
- Curățenia și dezinfecție adecvată
- Educația pacienților și a aparținătorilor/familiilor pacienților

Bibliografie

[1]. Gavriliu LC. Curs personal boli infecțioase nepublicat (prezentare ppt) pentru studenții anului VI.
[2]. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602–622
[3]. Shane AL, Mody RK, Crump JA et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases, cix669*, https://doi.org/10.1093/cid/cix669
[4]. E.Pilly. Maladies infectieuses et tropicales 2016 (25e ed.). Paris; Ed. Alinea Plus, 2016.
[5]. Chiotan M. Boli Infecțioase. E. Națională, 2006.
[6]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Edition. Philadelphia; Elsevier, 2015.
[7]. Hodges K, Gill R. Infectious Diarrhea. Cellular and molecular mechanisms. Gut Microbes. 2010 Jan-Feb; 1(1): 4–21.
[8]. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/ (accesat 19 noiembrie 2017)
[9]. Finkelstein RA. Cholera, Vibrio cholerae O1 and O139, and Other Pathogenic Vibrios. In: Baron S, editor. Medical Microbiology. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Chapter 24. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8407/ (accesat 19 noiembrie 2017)
[10]. CDC. Cholera. Treatment. Rehydration therapy. https://www.cdc.gov/cholera/treatment/rehydration-therapy.html (accesat 19 noiembrie 2017)
[11]. CDC. Cholera. Prevention and control. https://www.cdc.gov/cholera/vaccines.html (accesat 19 noiembrie 2017)

[12]. WHO. Weekly epidemiological record. No. 13, 2010, 85, 117–128 http://www.who.int/wer (accesat 19 noiembrie 2017)
[13]. World Health Organization (2005) Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* 1. Geneva: World Health Organization. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43252/1/924159330X.pdf (accesat 19 noiembrie 2017)
[14]. Popescu GA et al. Ghid de diagnostic, tratament și prevenire a infecțiilor determinate de Clostridium difficile. http://www.srm.ro/pdf/GHIDURI%20C%20DIFFICILE_final.pdf (accesat 21 noiembrie 2017)
[15]. Carroll KC, Bartlett JG. Biology of Clostridium difficile: implications for epidemiology and diagnosis. *Annu Rev Microbiol*. 2011. 65:501-21.
[16]. Benea S, Popescu GA, Badicut I, Florea D, Petrache D, Gavriliu L, et al. Clostridium difficile infections hospitalized in Romanian Institute of Infectious Diseases during the first three months of 2012. Poster Presentation, 4th International C. difficile Symposium,September 20th to 22 th, Bled, Slovenia.
[17]. Rafila A et al. Occurrence of Clostridium difficile infections due to PCR ribotype 027 in Bucharest, Romania. J Infect Dev Ctries. 2014 Jun 11;8(6):694-8.
[18]. Furuya-Kanamori L, McKenzie SJ, Yakob L, et al. *Clostridium difficile* Infection Seasonality: Patterns across Hemispheres and Continents – A Systematic Review. Deshpande A, ed. *PLoS ONE*. 2015;10(3):e0120730. doi:10.1371/journal.pone.0120730.
[19]. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases.Indian J Med Res 2010.131: 487-499
[20]. Clinical Practice Guidelines for C. difficile in Adults. 2010 updates by the Society of Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and Infectious Diseases Society of America (IDSA), Infection Control and Hospital Epidemiology, 2010;5:430-455
[21]. Chopra T, Miller M, Severson R et al. ATLAS - A Bedside Scoring System –Predicting Mortality Due to Clostridium Difficile Infection (CDI) in Elderly Hospitalized Patients. P452, 49th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, 2010
[22]. Sailhamer EA, Carson K, Chang Y et al. Fulminant Clostridium difficile colitis: patterns of care and predictors of mortality. Arch Surg 2009; 144: 433–9.
[23]. Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect 2014; 20 (Suppl. 2): 1–26
[24]. Aslam S at al. Treatment of Clostridium difficile-associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis. 2005;5:549-557
[25]. McFarland LV et al. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent Clostridium difficile disease. Am. J Gastroenterol 2002,97: 1769-1775
[26]. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al. Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281–9.
[27]. Garey KW et al. Rifaximin in treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. J Clin Gastroenterol. 2009 Jan;43(1):91-3
[28]. Mattila E et al. Rifaximin in the treatment of recurrent Clostridium difficile infection. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jan;37(1):122-8.
[29]. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun Bet al. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant Clostridium difficile colitis. Surg Infect (Larchmt). 2010; 11: 299-305.
[30]. Neal MD et al. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. Ann Surg 2011;254(3):423–427
[31]. van Nood E.et al. Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile.* New Engl J Med. 2013. 368: 407–415.
[32]. Johnson S. Recurrent Clostridium difficile infection: a review of risk factors, treatments, and outcomes. *J Infect.* 2009 Jun. 58(6):403-10
[33]. Balsells E, Filipescu T, Kyaw MH, Wiuff C, Campbell H, Nair H. Infection prevention and control of *Clostridium difficile:* a global review of guidelines, strategies, and recommendations. *Journal of Global Health*. 2016;6(2):020410. doi:10.7189/jogh.06.020410.

Notă

Prezentarea acestor teme respectă structura cursului pentru studenții anului VI Medicină realizată în ultimii ani de Dr. Liana-Cătălina Gavriliu și este rezultatul atât al experienței autoarei în acest domeniu, cât și al utilizării ghidurilor de conduită, al sintezelor recent publicate și al unora dintre cărțile aflate în bibliografiile examenelor de boli infecțioase. Prezentele note de curs sunt destinate exclusiv pentru suportul studiului și pregătirea Cursului Unic de Boli Infecțioase pentru studenții anului VI ai UMF "Carol Davila" și pentru rezidenții de Boli Infecțioase.

Capitolul 13. FEBRA TIFOIDĂ

Şef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

1. DEFINIŢIE [1, 4-6]

Febra tifoidă (FT) este o boală infecţioasă acută sistemică, caracterizată prin bacteriemie, febră continuă, stare tifică, splenomegalie şi tulburări digestive, boală care în absenţa unui tratament adecvat are un prognostic rezervat, cu risc vital.

2. ETIOLOGIE [1, 4-6]

FT este produsă de *Salmonella typhi* (bacilul Eberth) şi mult mai rar de *Salmonella paratyphi A, B sau C. Salmonella typhi* are următoarele particularităţi:

- Aparţine *Fam. Enterobacteriaceae,* genul *Salmonella*
- Este un bacil gram negativ aerob, mobil, prevăzut cu flageli (antigenul H)
- Are parazitism facultativ intracelular
- Posedă 3 antigene structurale distincte:
  - Antigenul somatic O sau endotoxina
  - Antigenul flagelar H – care induce apariţia de anticorpi aglutinanţi
  - Antigenul capsular de virulenţă Vi - polizaharid capsular, care conferă rezistenţă la fagocitoză
- Are rezistenţă mare în mediul exterior
- În ultimii ani, în Asia de Sud-Est se observă o creştere alarmantă a ratei de rezistenţă la antibiotice a *S.typhi*, în special la fluoroquinolone şi cefalosporine de generaţia a 3-a. Au fost raportate tulpini secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL), precum şi tulpini MDR şi XDR. De aceea, antibioticoterapia în FT trebuie ghidată după antibiogramă.

3. EPIDEMIOLOGIE [1, 4-6]

Actualmente, în ţările dezvoltate economic FT evoluează ca o boală sporadică, cu cazuri izolate, de obicei "*de import*", survenite după călătorii în ţări subdezvoltate, cu nivel redus de igienă.
În unele ţări din Asia de Sud-Est şi în Africa sub-sahariană, FT are încă o evoluţie endemică cu izbucniri epidemice.
FT este o boală, care necesită declarare nominală obligatorie.
Sursa de infecţie este strict umană, putând fi reprezentată de:

- Bolnavul cu FT
- Purtătorul asimptomatic convalescent sau cronic, care elimină *S. typhi* prin scaun sau urină. Deseori, purtătorii cronici nu au fost diagnosticaţi anterior cu FT, fiind vorba despre persistenţa salmonelelor în biofilmul existent la suprafaţa unor calculi biliari.

Calea de transmitere este digestivă, fecal-orală:

- Fie direct prin mâini murdare
- Fie indirect prin ingestie de alimente sau apă contaminate
- Muştele ar putea fi un vector pentru transmiterea FT

Receptivitatea la boală este generală.
Imunitatea după boală este durabilă, dar nu este absolută, fiind posibile reinfecţii atunci când inoculul bacterian este mare.

4. PATOGENIE [1, 4-6]

În patogenia bolii sunt implicate atât componenta bacteriană (septică), cât şi componenta toxică (endotoxina tifică).

Compenenta bacteriană

După ingestia unui inocul bacterian (10^5-10^9 bacterii), bariera gastrică este depăşită, bacteriile ajung la nivel ileo-cecal, unde se vor multiplica. După aderarea la mucoasa intestinală, Salmonelele traversează celulele mucoasei intestinale fără a le leza şi ajung în submucoasă, unde se vor multiplica în macrofagele ţesutului limfoid din submucoasă şi din plăcile Peyer. În timpul acestui proces de traversare a mucoasei va apărea un aflux de macroface, care vor internaliza Salmonelele fără a le distruge, după care pe calea vaselor limfatice şi canalului toracic bacteriile vor ajunge în torentul sanguin, realizând *prima bacteriemie*, care este asimptomatică. Ca urmare a primei bacteriemii, *Salmonella typhi* se localizează în structuri ale sistemului reticuloendotelial (ficat, splină, măduvă osoasă), unde are loc o replicare intensă timp de 10-14 zile, aceasta fiind o etapă superpozabilă cu *perioada de incubaţie*. De la nivelul acestor localizări, urmează *a doua bacteriemie,* care corespunde practic debutului bolii şi se soldează cu o diseminare sistemică şi cu noi localizări secundare în plăcile Peyer, splină, colecist şi căile biliare. În timpul celei de-a doua bacteriemii au loc descărcări continue, ale unui număr mic de bacterii, fenomen caracteristic febrei tifoide, care este de altfel definită drept un sepsis de tip limfatic, cu poartă de intrare digestivă. Din punct de vedere al manifestărilor clinice, această perioadă corespunde săptămânii 1 de boală. În această etapă sunt descrise nişte modificări anatomopatologice specifice FT, cum ar fi hiperplazia plăcilor Peyer. În saptămânile 2 şi 3 de evoluţie a bolii se instalează tabloul clinic complet al FT, iar din punct de vedere anatomopatologic, la nivelul intestinului regăsim leziuni ulcerative şi de necroză. Săptămâna 4 de boală corespunde stadiului de defervescenţă a bolii, iar anatomopatologic această etapă este dominată de modificări de reparaţie şi de cicatrizare.

Componenta bacteriană a patogeniei FT explică următoarele elemente din tabloul clinic: febra, starea generală modificată, exantemul, splenomegalia şi parţial modificările de la nivelul plăcilor Peyer şi sistemului limfatic. *S. typhi* poate rămâne în colecist, CBP sau rinichi, unde se află la adăpost de acţiunea anticorpilor, acest fapt explicând apariţia recăderilor.

Componenta toxică

Prin liza bacteriană a salmonelelor se eliberează endotoxină (lipopolizaharid), aceasta din urmă fiind responsabilă de unele elemente ale tabloului clinic din FT: febră, miocardită, hepatită toxică, meningoencefalită, manifestări hematologice (leucopenie, trombocitopenie), coagulare intravasculară diseminată (CID).

5. TABLOU CLINIC [1, 4-6]

Evoluţia naturală a FT este clasic împărţită în 4 săptămâni sau septenare de boală.

Incubaţia

Incubaţia durează de obicei între 7-14 zile, cu o limită minimă de 3 zile şi una maximă de 60 zile, în funcţie de dimensiunea inoculului infectant. Uneori, după ingestia alimentului contaminat poate apărea o diaree pasageră.

Debutul bolii sau perioada de invazie sau septenarul 1 de boală

Debutul FT poate fi progresiv sau brutal.

- ***Debutul progresiv*** este întâlnit în majoritatea cazurilor şi constă în:
  - Febră – care creşte progresiv până la 40^0C şi se însoţeşte de disociaţie puls-temperatură, ceea ce se traduce prin faptul că pacientul cu FT nu are o tahicardie proporţională cu febra
  - Astenie fizică
  - Cefalee frontală, insomnie
  - Dureri abdominale, mai ales în fosa iliacă dreaptă, unde la palpare se decelează zgomote hidroaerice
  - Anorexie
  - Constipaţie, mai rar diaree
  - Splenomegalie uşoară
  - Mucoase uscate, limbă saburală
  - Epistaxis
  - Manifestări respiratorii – bronşita catarală mai ales la copil ("iscălitura pulmonară a febrei tifoide")
- ***Debutul brutal*** este mai rar întâlnit, fiind raportat mai ales la copii şi constă în:
  - Febră înaltă
  - Dureri abdominale violente, care pot mima o apendicită sau colecistită
  - Pneumonie
  - Confuzie

Examenul obiectiv este de regulă sărac în această etapă, decelând o disociaţie puls-temperatură şi o discretă splenomegalie.

Perioada de stare sau septenarul 2 de boală
Perioada de stare a FT se caracterizează clinic prin:

- *Febră înaltă*, care se menține în platou, cu valori de 39-40° C
- *Cefalee* intensă
- *Erupție tifică*, elementul eruptiv caracteristic fiind reprezentat de "*petele lenticulare*"
  - Apar de obicei prin embolii bacteriene limfatice
  - Sunt elemente maculopapuloase roz, situate pe flancurile abdominale și la baza toracelui, care dispar la presiune și au forma bobului de linte.
  - Atunci când apar prin embolii capilare, elementele eruptive sunt numeroase, fiind diseminate pe trunchi și membre (*"tifos polonicus"*)
- *Manifestări digestive*:
  - Limba "prăjită" din cauza unei hiposecreții salivare
  - Faringe difuz hiperemic ± ulcerații nedureroase pe pilierii anteriori sau amigdale (angina *Duguet*)
  - Meteorism abdominal
  - Stază ileocecală cu dureri și zgomote hidroaerice în fosa iliacă dreaptă
  - Pareză intestinală
  - Scaunele pot fi normale sau poate apărea diaree sau constipație. În mod clasic, scaunele din FT erau comparate cu "*piure-ul de mazăre*" sau "*piure-ul de pepene galben*"
  - Hepatosplenomegalie
  - Spre sfârșitul celei de-a 2-a săptămâni de evoluție a bolii pot apărea perforații și hemoragii digestive
- *Manifestări respiratorii*: simptomatologie sugestivă pentru bronșită sau pneumonie
- *Manifestări cardiovasculare*:
  - Hipotensiune arterială
  - Bradicardie discordantă cu febra
  - Puls slab filiform
- *Manifestări hematologice*:
  - Anemie
  - Leucopenie
  - Trombocitopenie
- *Manifestări neurologice*: stare de prostrație sau stare tifică, cu somnolență, confuzie, obnubilare

Perioada complicațiilor endotoxinice sau septenarul 3 de boală
Perioada complicațiilor este anunțată de instalarea tahicardiei în locul bradicardiei.
În formele severe, în săptămânile 2-3 de boală poate surveni decesul.
În această perioadă pot apărea:

- Complicații digestive: hemoragii, perforații intestinale
- Complicații cardiace: miocardită
- Complicații neurologice: encefalită, care apare rar, dar este severă

Perioada de declin sau de defervescență sau septenarul 4 de boală

- Febra scade progresiv
- Starea tifică se atenuează
- Revine apetitul

Perioada de convalescență

- Este foarte lungă, fiind necesare mai multe săptămâni până la recuperarea completă

6. FORME CLINICE [1, 4-6]

Formele clinice de FT sunt:
Formele comune necomplicate care se caracterizează prin:

- Febră sau subfebră
- Tuse seacă
- Stare generală moderat alterată
- Cefalee
- Constipație la adult
- Diaree la copii

- Exantem

Formele severe complicate care se caracterizează prin:

- Melenă
- Perforaţie intestinală cu tablou de peritonită francă sau cu tablou înşelător
- Tulburări de conştienţă (delir)
- Meningoencefalită
- CID
- Sindrom hemolitic-uremic
- Pneumonii

Portajul cronic (biliar) care reprezintă 1-5% din totalul infecţiilor.

Factorii de risc pentru evoluţia severă în FT sunt:

- Vârstele extreme
- Diagnostic tardiv şi iniţierea tardivă a terapiei adecvate
- Antibioticoterapie empirică inadecvată, din cauza rezistenţei în creştere a *S. typhi* la antibiotice
- Inocul bacterian mare
- Hipoclorhidria gastrică: administrarea de inhibitori de pompă de protoni
- Imunodepresia

7. DIAGNOSTIC POZITIV [1, 4-6]

Diagnosticul pozitiv în FT se bazează pe:

- **Criterii epidemiologice:**
  - Contact cunoscut cu un bolnav/purtător de bacili tifici.
  - Călătorie recentă în zonă endemică pentru FT: Asia de SE (în special India), Africa subsahariană.
- **Criterii clinice:** a se vedea subcapitolul tablou clinic.
- **Criterii de laborator:**
  - **Modificări de laborator nespecifice:**
    - Hemograma arată de obicei leucopenie cu neutropenie şi trombocitopenie.
    - În caz de perforaţie intestinală apare hiperleucocitoză cu neutrofilie.
    - Anemia progresivă poate anunţa prezenţa de hemoragii oculte. În caz de hemoragii intestinale masive apare o anemie post-hemoragică.
    - În formele severe apare CID.
    - Deseori este prezentă o citoliză hepatică moderată cu creşterea valorilor ALT, AST şi LDH.
  - **Diagnosticul etiologic în FT** are 2 componente:
    - **Diagnosticul direct** cu identificarea *S.Typhi* asigură diagnosticul de certitudine în FT:
      - Hemoculturile au o rată de pozitivitate de 100% în săptămâna 1 de boală, după care rata de pozitivitate scade.
      - Uroculturile sunt pozitive în săptămânile 2-3 de evoluţie ale FT.
      - Coprocultura nu are valoare diagnostică absolută pentru FT, deoarece coproculturile sunt pozitive şi la purtători cronici asimptomatici. În FT, coprocultura se pozitivează din săptămâna 2 de boală.
      - Bilicultura este pozitivă în perioada de convalescenţă a FT.
      - Medulocultura este pozitivă în perioada tardivă de evoluţie a bolii.

      Culturile trebuie recoltate înainte de administrarea tratamentului antibiotic.
    - **Diagnosticul indirect sau serologic: reacţia serologică Widal-Felix**
      - Are valoare diagnostică mai mică decât diagnosticul direct prin izolarea *S. typhi* în culturi.
      - Are sensibilitate redusă.
      - Se utilizează teste serologice bazate pe tehnica de aglutinare, care evidenţiază Anticorpii anti- O, anti- H şi anti-Vi.
        - Ac anti-O – se pozitivează din ziua 8 de boală şi dispar după 2-3 luni
        - Ac anti-H – se pozitivează din ziua 12 de boală şi persistă ani de zile
        - Ac anti-Vi – apar târziu, în convalescenţă, dar aceşti anticorpi apar numai la cei care rămân purtători cronici
      - Probleme de interpretare a rezultatelor testelor serologice:
        - Pot fi pozitive la vaccinaţi

- Pot fi fals pozitive prin reactivitate imunologică încrucișată cu alte infecții: *Yersinia spp, Candida spp*, malaria, salmoneloze non-tifice, tifos examtematic
- Pot fi pozitive la persoane care au trecut prin boală în trecut
- Tratamentul antibiotic scade formarea anticorpilor

8. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL [1, 4-6]

Diagnosticul diferențial al FT trebuie efectuat cu:

- Sepsisul
- Endocardita infecțioasă
- Leptospiroză
- Bruceloză
- Tuberculoză
- Infecții biliare
- Infecții urinare

9. TRATAMENT [1, 4-6]

FT este o boală infecțioasă cu declarare nominală obligatorie și cu spitalizare obligatorie.
Tratamentul în FT are mai multe componente.

9.1. Tratamentul igieno-dietetic

Tratamentul igieno-dietetic are ca principale obiective:

- Rehidratarea
- Reechilibrarea hidroelectrolitică
- Asigurarea unui aport caloric și nutritiv adecvat

9.2. Tratamentul etiologic

- În așteptarea antibiogramei, antibioticul ales pentru antibioticoterapia empirică în FT trebuie să îndeplinească următoarele condiții:
  - Să aibă o bună penetrare intracelulară
  - Să aibă o bună penetrare limfatică
  - Să se elimine sub formă activă prin bilă
  - Să țină seama de rata de rezistență a *S.typhi* la flouroquinolone și la cefalosporinele de generația a 3-a în zona geografică respectivă
  - Se preferă calea per os, ori de câte ori este posibil
- Atunci când sursa de infecție este în Asia de SE, unde rata de rezistență a *S.typhi* la fluoroquinolone (FQ) este înaltă, în așteptarea antibiogramei se recomandă de primă intenție:
  - Ceftriaxona, iv, 60-70 mg/kg/zi, fără a depăși 4 g/zi (în medie 2 g/zi), într-o singură perfuzie endovenoasă pe zi, timp de 7 zile, (10-14 zile forme severe).
- Dacă tulpina de *S. Typhi* este sensibilă la FQ (CMI ciprofloxacină sub 125 mg/l), atunci sunt preferate FQ, deoarece ele au eficiență superioară ceftriaxonei în FT:
  - Ciprofloxacina 500 mg x 2 /zi, 5-7 zile în formele necomplicate, 10-14 zile în formele complicate și 28 zile pentru portajul cronic.
- Dacă tulpina de *S. Typhi* este rezistentă la FQ (CMI ciprofloxacină peste 125 mg/l) se recomandă Ceftriaxona, iv, 60-70 mg/kg/zi, fără a depăși 4 g/zi (în medie 2 g/zi), într-o singură perfuzie endovenoasă pe zi, timp de 7 zile, (10-14 zile forme severe).
- Aminopeniciline, cotrimoxazol, cloramfenicol sunt din ce în ce mai puțin utilizate din cauza ratei de rezistență în creștere, rezultatelor mai lente și tratamentelor mai lungi (14 zile). Pentru țările sărace aceste antibiotice rămân însă niște soluții terapeutice utile, datorită faptului că fiind ieftine sunt foarte accesibile.
- Aminoglicozide nu sunt indicate.

9.3. Tratamentul patogenic

- **Corticoterapia** este indicată în formele severe cu complicații produse de endotoxină (miocardită, meningoencefalită), când se recomandă dexametazonă sau prednison 1 mg/kgcorp/zi.
- **Transfuziile** pot fi necesare în cazul complicațiilor hemoragice.

- **Tratamentul chirurgical** este necesar în cazul perforațiilor intestinale, când trebuie asociată și o antibioticoterapie care să acopere enterobacteriile, enterococul și anaerobii.
- **Monitorizarea eficienței terapeutice** cuprinde:
  - Monitorizarea clinică a:
    - Temperaturii
    - Pulsului, tensiunii arteriale
    - Abdomenului (palpare)
    - Cordului (auscultație)
  - Monitorizarea de laborator:
    - Hemoleucograma
    - Coagulograma
    - Uree, creatinină, ALT, AST, LDH, glicemie
    - Coproculturi pentru verificarea stării de portaj cronic de *S. typhi* la sfârșitul tratamentului. Se recomandă recoltarea a 3 probe de scaun, la interval de 48h, după oprirea antibioticoterapiei.

9.4. Tratamentul purtătorilor cronici de *S. typhi*

Deoarece purtătorii cronici sunt surse importante de infecție se recomandă eradicarea portajului cronic printr-o antibioticoterapie prelungită (28 zile) cu:
- Fluoroquinolone – pentru tulpinile sensibile la FQ
- Cotrimoxazol sau azitromicină în cazul tulpinilor rezistente la FQ

Rata de succes este de 80-100%. În caz de eșec se recomandă colecistectomia, mai ales atunci când pacientul are litiază biliară, deoarece *S. typhi* supraviețuiește în biofilmul de la suprafața calculilor. În plus, se pare că portajul cronic de *S. Typhi* este un factor de risc pentru carcinomul de colecist.

10. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE [1, 4-6]

Prognosticul în FT este de regulă favorabil. Evoluția sub tratament este favorabilă în marea majoritate a cazurilor, cu defervescență în 2-6 zile. Letalitatea este sub 1%, decesele fiind observate la pacienții vârstnici, denutriți sau imunodeprimați.
Recăderile sunt posibile în 10% din cazuri, sursa de infecție pentru recăderi fiind reprezentată de un rezervor biliar de germeni, mai ales la pacienții cu litiază biliară sau malformații bilare. Recăderile îmbracă un tablou clinic mai ușor.
După vindecarea clinică, 2-5% din pacienți pot rămâne cu un portaj cronic intestinal de *S. Typhi,* pentru mai multe luni de zile.

11. COMPLICAȚII [1, 4-6]

Complicațiile în FT pot fi:
- **Complicații septice**, prin diseminare hematogenă:
  - Hepatită
  - Abcese hepatice sau splenice
  - Colecistită mai ales atunci când există litiază biliară
  - Pielonefrită
  - Prostatită
  - Osteite/osteoartrite, mai ales la pacienții cu drepanocitoză
- **Complicații toxice** (produse de endotoxină):
  - Miocardită exprimată prin modificări EKG, insuficiență cardiacă acută sau șoc cardiogen
  - Meningoencefalită
- **Hemoragii și perforații intestinale** cu peritonită secundară
- **Hemoragii oculte** intestinale anunțate de o anemie progresivă

12. PROFILAXIE [1, 4-6]

12.1. Profilaxia nespecifică

- **La nivel individual**: igienă personală a mâinilor, igiena alimentelor
- **La nivelul comunității**:
  - **Măsuri asupra sursei de infecție**:
    - Identificarea, izolarea, tratarea pacienților cu FT

- Identificarea, dispensarizarea și tratarea purtătorilor cronici asimptomatici, cu scoaterea lor din sectorul sanitar, alimentar, colectivități până vor avea 3 coproculturi negative.

- **Măsuri asupra căii de transmitere**:
  - Supravegherea surselor de apă
  - Control periodic prin coproculturi al angajaților din sectorul alimentar, apă potabilă, sector sanitar.
  - Respectarea regulilor de igienă în sectorul alimentar
  - Educația sanitară

12.2. Profilaxia specifică

- **Vaccinarea anti-febră tifoidă**:
  - Primul vaccin utilizat a fost un vaccin cu bacil viu atenuat, care este puternic reactogen.
  - Actualmente se utlizează un vaccin care conține Ag polizaharidic capsular Vi provenit de la *S. typhi* și S. *paratyphi C.*
    - Indicații:
      - Personalul de laborator, care manipulează materii fecale
      - Colectivități cu condiții defectuoase de igienă: șantiere, militari în misiune
      - Inundații, calamități naturale
      - Călătorii prelungite în zone endemice (în special în India)
    - Se poate efectua începând cu vârsta de 2 ani
    - Necesită rapel la fiecare 3 ani
  - În Elveția este înregistrat un vaccin de administrare per os, cu eficacitate echivalentă.
  - Se află în studii clinice vaccinuri polizaharidice conjugate, care conțin antigenul Vi, cu eficacitate superioară.

Bibliografie

[1]. Gavriliu LC. Curs personal boli infecțioase nepublicat (prezentare ppt) pentru studenții anului VI.
[2]. Riddle MS, DuPont HL, Connor BA. ACG Clinical Guideline: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Acute Diarrheal Infections in Adults. *Am J Gastroenterol* 2016; 111:602–622
[3]. Shane AL, Mody RK, Crump JA et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clinical Infectious Diseases, cix669*, https://doi.org/10.1093/cid/cix669
[4]. E.Pilly. Maladies infectieuses et tropicales 2016 (25e ed.). Paris; Ed. Alinea Plus, 2016.
[5]. Chiotan M. Boli Infecțioase. E. Națională, 2006.
[6]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's principles and Practice of Infectious Diseases. Eighth Edition. Philadelphia; Elsevier, 2015.

Capitolul 14. TETANOSUL

Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu, As. Univ. Dr. Victor Daniel Miron, Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Tetanosul reprezintă o boală prevenibilă prin vaccinare, caracterizată prin contracturi musculare tonico-clonice produse de o toxină sintetizată de către *Clostridium tetani,* cunoscut şi sub numele de bacilul *Nicolaer*. În funcţie de dimensiunea inoculului infectant şi de calea de inoculare, tetanosul poate îmbrăca mai multe forme: forma generalizată, forma localizată, forma cefalică şi forma neonatală (*tetanos neonatorum*) [1]. Tetanosul este o boală infecţioasă cu raportare nominală imediată către Direcţia de Sănătate Publică (DSP) şi ulterior cu raportare în sistemul TESSy (*European Surveillance System*) al *Centrului European pentru Prevenţia şi Controlul Bolilor* (ECDC) [2]. În funcţie de durata incubaţiei se descriu forme de tetanos cu incubaţie scurtă, care au un prognostic foarte sever şi forme de tetanos cu incubaţie medie sau lungă, care au un prognostic mai bun.

2. ETIOLOGIE

Agentul etiologic al tetanosului este *Clostridium tetani (Ct)*, un bacil anaerob, Gram-pozitiv, prezent în mod uzual sub formă de spori în tractul intestinal şi în materiile fecale ale animalelor ierbivore şi omnivore (cal, ovine, bovine), precum şi la nivelul solului, de unde provine şi numele de bacil teluric [3]. Pe frotiul colorat Gram, aspectul microscopic este de bacil Gram-pozitiv, cu un spor terminal, care creează aspectul de „*rachetă de tenis*" sau „*ac cu gămălie*". Odată ajuns la nivelul unei plagi care întruneşte condiţii de anaerobioză, sporii se transformă în forme vegetative, care încep să se multiplice şi să sintezeze toxinelor tetanice la nivelul poţii de intrare. Dintre toxine, tetanospasmina are cel mai mare impact clinic, fiind responsabilă de manifestările clinice definitorii ale bolii.

3. EPIDEMIOLOGIE

Formele infectante ale *Ct* sunt sporii, care odată ajunşi la nivelul unei unei plăgi tetanigene în care există condiţii de anaerobioză, vor germina şi se vor transforma în formele vegetative de *C. tetani*. Sursa de infecţie este reprezentată în general de animale, care sunt colonizate la nivelul tractului intestinal cu spori de *Ct*. Mult mai rar, omul poate fi colonizat la nivel intestinal cu *Ct.* Animalele contaminează la rândul lor mediul înconjurător, prin eliminarea sporilor de *Ct* prin materiile fecale. Astfel, sporii ajung pe pământ, unde supravieţuiesc ani de zile, păstrându-şi totodată capacitatea infectantă.

Transmiterea la om se face prin contaminarea unei plăgi cu spori de *Ct:*

- Fie direct de la sursă - prin muşcătura de animal.
- Fie indirect - prin contaminarea plăgii cu pământ, praf, sau dejecte de animale în care erau prezenţi spori de *Ct*.

Tetanosul nu se poate transmite interuman, motiv pentru care pacienţii cu tetanos nu necesită izolare.

În absenţa vaccinării anti-tetanice receptivitatea este generală. Astfel, populaţia receptivă este formată din persoanele nevaccinate împotriva tetanosului, sau în anumite circumstanţe de cele vaccinate incomplet şi cele care nu au efectuat în ultimii 10 ani un rapel de vaccin anti-tetanic.

În *ţările dezvoltate*, puţinele cazuri de tetanos raportate afectează mai ales pesoanele în vârstă, din mediul rural, care nu au efectuat un rapel antitetanic în ultimii 10 ani şi care se contaminează în special în sezonul cald, în timpul activităţilor de grădinărit. Femeile sunt mai des afectate, deoarece ele nu au primit un rapel vaccinal în timpul serviciului militar, aşa cum au primit bărbaţii.

În *ţările subdezvoltate* mai sunt încă raportate cazuri de tetanos neonatal, survenite atunci când mama nu este vaccinată şi nu a transmis transplacentar anticorpi protectori fătului, iar naşterea a avut loc în condiţii precare de igienă, fapt ce a permis contaminarea plăgii ombilicale cu spori de *Ct.*.

Trebuie precizat faptul că trecerea prin boală nu lasă anticorpi anti-toxină tetanică în titru protector, motiv pentru care la pacientul cu tetanos trebuie începută sau completată schema de imunizare activă prin vaccinare concomitent cu restul intervențiilor terapeutice. Singura imunitate protectivă este cea obținută prin vaccinare. În România sunt raportate în fiecare an câteva cazuri de tetanos la om, majoritatea cu evoluție severă și deces. Conform *Centrului Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile* (CNSCBT), în intervalul 2014-2017 au fost raportate câte 7 cazuri pe an, iar în 2018 au fost raportate ultimele 6 cazuri, majoritatea în mediul rural, 3 dintre ele soldându-se cu deces [4]. Cea mai mare parte a cazurilor raportate în România în ultimii ani au fost la copii sau vârstnici, și respectiv la persoane nevaccinate sau incomplete vaccinate. [5].

4. PATOGENIE

Patogenia tetanosului are la bază o toxina sintetizată de către *Ct,* numită tetanospasmină (neurotoxină), care are un neurotropism marcat. Pe lângă neurotoxină, *Ct* sintetizează și o tetanolizină sau hemolizină, care are putere antifagocitară.

Elementul cheie implicat în patogenia tetanosului este reprezentat de existența unei plăgi tetanigene sau a unei soluții de continuitate cutaneo-mucoase contaminate cu spori de *Ct*, plagă la nivelul căreia se crează condiții de anaerobioză. Astfel, exemplele clasice de plăgi tetanigene sunt reprezentate de „plaga înțepată în talpă într-un cui ruginit", sau plaga prin mușcătură de animal.

Plaga tetanigenă poate fi însă produsă printr-o multitudine de mecanisme, iar aplicarea promptă a profilaxiei post-expunere (descrisă pe larg la subcapitolul profilaxie), trebuie efectuată pentru oricare dintre situațiile următoare, atât pentru plăgile aparente, cât și pentru cele inaparente, atât pentru plăgile minore, cât și pentru cele majore, atunci când sunt prezente oricare dintre criteriile următoare [2,6-10]:

- Plagă prin mușcătură de animal [2] - trebuie evaluat atât potențialul tetanigen, cât și cel rabigen al plăgii
- Plagă care a venit în contact cu pământ, praf, bălegar sau alte dejecte de animale [2]
- Plagă înțepată profund, într-un obiect ascuțit [2]
- Plagă cu retenție de corpi străini [2]
- Plagă anfractuoasă cu zdobiri de țesuturi [2]
- Plagă cu țesuturi devitalizate [2]
- Plagă survenită în cursul unui accident rutier [2]
- Plagă infectată [2]
- Plagă prin fractură deschisă [2]
- Plagă împușcată [9]
- Orice plagă cu condiții de ischemie locală [9]
- Orice plagă mai veche de 6 ore, care necesită asistență chirurgicală [10]
- Arsuri de gradul II sau III [2]
- Ulcere varicoase cronice infectate [2] sau alte plăgi cronice [6], inclusiv abcese, gangrene [7]
- Degerături [7]
- Avort empiric, provocat prin introducerea unor obiecte nesterile în cavitatea uterină[2]
- Plagă survenită ca urmare a unor proceduri chirurgicale efectuate în condiții improprii (ex. circumcizie în afara mediului spitalicesc în Africa Sub-Sahariană) [2,9]
- Infecții post-chirurgie abdominală, cu implicarea florei intestinale [9]
- Consumul de droguri cu administrare intravenoasă [8], intramusculară, subcutanată sau intradermică [7]
- Piercing sau tatuaje efectuate în condiții improprii [7]
- Pentru tetanosul neonatal: secționarea cordonului ombilical cu instrumente nesterile sau aplicarea de pansamente improvizate (nesterile) pe plaga ombilicală [2], cu precădere în situațiile în care nașterea a avut loc în afara mediului spitalicesc, iar gravida era nevaccinată anti-tetanic și nu poseda anticorpi anti-toxină tetanică, pe care să-i fi transmis transplacentar și fătului.

Trebuie precizat faptul că această listă plăgilor tetanigene nu este exhaustivă și că practic orice plagă la nivelul căreia se creează atât premisele contaminării cu spori de *Ct,* cât și condiții de anaerobioză, trebuie considerată ca având un potențial tetanigen.

La nivelul plăgii cu condiții de anaerobioză, sporii de *Ct* germinează în formele vegetative, care încep să se multiplice și să sintetizeze la nivelul plăgii cele două neurotoxine: tenatospasmina și tetanolizina. Dintre acestea, rolul decisiv în patogenia bolii îl are tetanospasmina, denumită în mod clasic și toxina tetanică.

Deoarece prezența *Ct* la nivelul plăgii nu generează un răspuns inflamator local, în absența unei alte infecții concomitente, plaga nu va prezenta semne inflamatorii. Deseori, în cazul plăgilor înțepate sau al altor plăgi minore, este posibil ca acestea să se închidă spontan, fără ca pacientul să se prezinte la spital pentru îngrijiri

medicale până la debutul simptomatologiei specifice pentru tetanos. Se apreciază că în 20% din cazuri poarta de intrare rămâne necunoscută, ea trecând neobservată.

Ct rămâne cantonat la nivelul porții de intrare, fără a pătrunde în organism și va sintetiza în exces neurotoxine la nivelul porții de intrare (plaga tetanigenă), toxinele fiind cele care vor difuza în organism și vor produce manifestările clinice ale bolii.

Toxina tetanică eliberată la nivelul plăgii tetanigene poate acționa la mai multe niveluri, determinând manifestări clinice diferite în funcție de locul de acțiune [11] și anume:

- La nivelul joncțiunii neuromusculare - locul principal de acțiune al toxinei în tetanosul cefalic.
- La nivelul măduvei spinării - locul principal de acțiune al toxinei în tetanosul generalizat.
- La nivel cerebral - mai rar, numai în formele clinice cu convulsii, în care toxina ajunge la acest nivel tot prin transport neuronal centripet și nu prin traversarea barierei hemato-encefalice.
- La nivelul sistemului nervos vegetativ - conducând la o hiperreactivitate simpatică importantă

Toxina tetanică pătrunde din plagă în sistemul nervos prin endocitoză [3] la nivelul terminațiilor presinaptice ale neuronilor motori periferici. La acest prim nivel, toxina blochează transmiterea neuromusculară locală, acest efect fiind însă asociat cu un răsunet clinic important numai în tetanosul cefalic, care evoluează cu slăbiciune sau pareză facială prin afectarea componentei motorii a nervului facial și mai rar a altor nervi cranieni [7].

De la nivelul terminațiilor presinaptice ale neuronilor motori periferici, toxina tetanică este transportată retrograd, centripet, în lungul axonilor până în corpii neuronilor motori de la nivelul coarnelor anterioare ale măduvei spinării, unde toxina își va exercita activitatea patogenică principală [1]. La nivel medular toxina clivează sinaptobrevina, blocând astfel eliberarea presinaptică din veziculele sinaptice a neurotransmițătorilor inhibitori de tip glicină și acid γ-aminobutiric (*GABA*) [7]. Prin blocarea acestui sistem de inhibiție al neuronilor motori din coarnele anterioare ale măduvei, se instalează hiperexcitabilitate neuromusculară, soldată cu contracturi musculare tonice generalizate (rigiditate musculară) specifice tetanosului [9]. Este blocată totodată și inhibiția răspunsurilor reflexe la stimulii senzoriali (activitatea glicinergică), ceea ce duce la generarea spasmelor musculare paroxistice (contracturi clonice) pe fondul contracturii tonice permanente [1]. În mod caracteristic tetanosului, aceste spasme musculare sunt provocate și exacerbate de stimuli senzoriali ambientali uzuali precum lumina, zgomotul, adierea de vânt, atingerea, motiv pentru care pacienții cu tetanos trebuie izolați singuri în cameră și trebuie feriți de orice timuli sonori, luminoși sau cutanați. Astfel de stimuli generează apariția de contracții musculare generalizate puternice, care pot conduce inclusiv la fracturi costale sau la chiar stop cardio-respirator.

Toxina tetanică induce totodată o disfuncție autonomă prin inhibiție ineficientă a eliberării catecolaminelor de la nivel suprarenalian [1] și prin interferarea eliberării de acetilcolină la nivelul nervilor periferici somatici și autonomi [11]. Astfel, apare o hiperreactivitate a sistemului nervos simpatic tradusă clinic prin hiperpirexie, transpirații profuze, hipertensiune aterială persistentă sau care alternează cu perioade de hipotensiune, tahicardie persistentă sau care alternează cu perioade de bradicardie, tulburări de ritm [7] și instabilitate hemodinamică [3].

Aceste mecanisme patogenice descrise mai sus sunt implicate cu pondere diferită în diferitele forme clinice de tetanos, după cum urmează:

- În <u>tetanosul localizat</u> predomină transportul tetanospasminei de la nivelul joncțiunii neuromusculare a zonei afectate către neuronii spinali inhibitori glicinergici, fără să existe o diseminare hematogenă a toxinei, principala acțiune a toxinei având loc la nivelul neuronilor spinali inhibitori glicinergici [11].
- În <u>tetanosul generalizat</u> are loc inclusiv o diseminare hematogenă și/sau limfatică a tetanospasminei, ceea ce creează premizele pentru o acțiune a toxinei extinsă la nivelul mai multor joncțiuni neuromusculare. În acest caz, toxina acționează cu precădere asupra neuronilor inhibitori supraspinali GABA-ergici [11].

Deoarece principalul mecanism de transport al toxinei este cel axonal retrograd, viteza de transport fiind una relativ constantă, distanța de la poarta de intrare (plaga tetanigenă) până la sistemul nervos central este invers proporțională cu durata perioadei de incubație și respectiv cu numărul de zile până la debutul clinic [3].

Fixarea toxinei este ireversibilă, recuperarea necesitând generarea de noi terminații nervoase sau de noi conexiuni funcționale [11], ceea ce înseamnă că intervenția terapeutică împotruva toxinei ar trebui făcută cât mai precoce, înainte de fixarea toxinei la nivelul țintei. Din acest motiv, în profilaxia post-expunere, atunci când pentru o plagă tetanigenă se consideră necesară administrarea profilactică de imunoglobuline specifice anti-tetanice sau de ser anti-tetanic, eficacitatea acestora va fi direct dependentă de rapiditatea cu care acestea sunt administrate raportat la momentul producerii plăgii tetanigene. Precocitatea administrării imunoglobulinelor specifice anti-tetanice sau a serului anti-tetanic este esențială inclusiv atunci când acestea sunt folosite în scop curativ (terapeutic) după debutul clinic al tetanosului.

5. TABLOU CLINIC

Perioada de incubație este perioada scursă din momentul în care survine plaga tetanigenă și până apar primele semne clinice. Mediana perioadei de incubație este de 7 zile, cu limite cuprinse între 1-30 de zile [3,11].
Perioada de debut este definită ca intervalul dintre momentul apariției primului simptom clinic și momentul apariției primei contracturi musculare generalizate.
Durata perioadei de incubație și a celei de debut sunt direct dependente de dimensiunea inoculului infectant și de localizarea plăgii, astfel încât cu cât incubația este mai scurtă și debutul mai rapid, cu atât prognosticul este mai nefavorabil [1].
Vor fi descrise mai jos manifestările clinice pentru principalele forme clinice de tetanos: forma generalizată, forma localizată, forma cefalică și forma neonatală.

5.1. TETANOSUL GENERALIZAT

Tetanosul generalizat reprezintă forma clasică de tetanos, care este de altfel și cea mai des întâlnită.
Primele simptome care apar în tetanos sunt nespecifice și constau în parestezii la nivelul regiunii anatomice unde este localizată plăga tetatigenă inițială, plagă care este posibil să se fi vindecat pe parcursul perioadei de incubație și să nu mai fie vizibilă la momentul apariției contracturilor musculare specifice tetanosului.
În absența unei co-infecții bacteriene, plaga tetanigenă nu prezintă fenomene inflamatorii și nici semne specifice de infecție, cu toate că la acest nivel are loc transformarea sporilor de *Ct* în forme vegetative, fenomen însoțit de o multiplicarea intensă a *Ct*, care va sintetiza în exces toxină tetanică la nivelul porții de intrare. *Ct* nu are putere invazivă și nu va depăși poarta de intrare, în schimb toxina secretată la poarta de intrare va difuza în organism și va produce manifestările clinice ale bolii. Practic, tetanosul începe ca o infecție localizată la nivelul porții de intrare, care este inaparentă clinic, dar care este urmată de o boală generalizată, cu un tablou clinic caracteristic produs de toxina tetanică [12].
Perioada de stare debutează adesea cu ***trismus***, care constă într-o contractură puternică a mușchilor maseteri, bilaterală, permanentă, de obicei nedureroasă, soldată cu tulburări de vorbire, de masticație și apoi de imposibilitatea deschiderii gurii. Trismusul este însoțit de disfagie cu imposibilitatea alimentării și de contracturi tonice permanente și dureroase la nivelul musculaturii cefei, umerilor și ai spatelui.
Apoi, contracturile musculare progresează și către alte grupe de mușchi și se generalizează, pacientul prezentând următoarele semne clinice și poziții caracteristice:

- ***Risus sardonicus*** - un "rânjet forțat" prin contractura musculaturii fetei
- Rigiditatea peretelui abdominal
- ***Opistotonus*** (Figura.1) - poziție carcateristică pacientului cu tetanos, datorată contracturii tonice generalizate, care constă în:
    - Corpul pacientului este arcuit în pat în "*arc de cerc*" cu concavitatea către posterior, din cauza predominenței contracturii mușchilor extensori ai trunchiului, astfel încât pacientul se sprijină pe pat numai în călcâie și creștetul capului.
    - Membrele superioare în flexie
    - Membrele inferioare în extensie
    - Opistotonusul este însoțit de o hiperreflexie osteotendinoasă.
- Alte poziții paradoxale în tetanos, întâlnite mai rar decât *opistotonusul* sunt:
    - ***Ortotonusul***: pacientul are o poziție rigidă, fiind „*drept ca o scândură*", datorită unei contracturi echilibrate între mușchii flexori și extensori ai trunchiului. Dacă susținem pacientul de ceafă și încercăm să-l ridicăm către ortostatism, corpul este rigid, și se ridică ca o scândură.
    - ***Pleurostotonus***: pacientul este înconvoiat pe o parte în "*arc de cerc*", din cauza predominenței contracturii mușchilor laterali ai unui hemicorp.
    - ***Emprostotonus***: pacientul este în flexie, „*ghemuit ca un făt în uter*" din cauza predominenței contracturii mușchilor flexori ai trunchiului[12].

Figura 1. Contracturi musculare generalizate la un pacient cu tetanos, postură sugestivă pentru *opistotonus* *(imagine din cazuistica INBI „Prof. Dr. Matei Balș")*

Intervalul scurs între momentul apariției trismusului, care este primul semn clinic sugestiv care apare în tetanos și momentul generalizării contracturii musculare variază de la cateva ore la câteva zile, fiind în medie de 2 zile. Cu cât acest interval este mai scurt, cu atât prognosticul bolii este mai rezervat.

Această contractură tonică generalizată din tetanos este dureroasă, permanentă, invincibilă, fiind exacerbată de zgomot (sonofobie) sau lumină (fotofobie).

Pe fondul acestor contracturi tonice permanente, apar după câteva zile și contracturi clonice paroxistice sub forma unor spasme musculare foarte dureroase și însoțite de hiperreactivitatea sistemului nervos simpatic:

transpirații profuze, tahicardie, cianoză. Aceste spasme musculare sunt declanșate și exacerbate de expunerea la stimuli de orice natură [12]. Cu cât aceste contracturi paroxistice sunt mai frecvente, mai intense și au o durată mai mare, cu atât forma de boală este mai severă și prognosticul mai rezervat. Tetanosul evoluează de obicei în afebrilitate, dar poate uneori evolua și în context febril (inclusiv cu hiperpirexie), febra fiind datorată tulburărilor neurovegetative induse de toxină.. Pacientul este agitat, neliniștit, anxios, dar are starea de conștiență păstrată, este orientat temporospațial și este perfect lucid.
În formele severe spasmele pot afecta funcția respiratorie, prin obstrucția căilor respiratorii superioare, laringospasm, afectarea diafragmului, cu apariția unor perioade de apnee, situație în care sunt necesare îngrijiri de terapie intensivă, cu asigurarea suportului respirator. Un alt element extrem de important în evoluția bolii este gradul de disfuncție autonomă, care poate conduce la un risc vital în perioada acută a bolii, risc care poate persista pe termen lung, inclusiv după recuperarea din episodul acut.
Durata bolii este în medie de 4-6 săptămâni. Astfel, tablou clinic al bolii se instalează progresiv pe parcursul a două săptămâni, acest inetrval fiind dependent de timpul necesar transportului toxinei tetanice în lungul axonilor, de la nivelul plăgii tetanigene către corpii neuronali din coarnele anterioare ale măduva spinării [1].
În cazurile de tetanos care evoluează favorabil, recuperarea este lentă, prin generarea de noi terminații nervoase sau de noi conexiuni funcționale [11], proces care se desfășoară pe parcursul a cel puțin o lună de zile [1].
Decesul poate surveni precoce, de obicei prin asfixie, ca urmare a spasmelor musculare intense care afectează și musculatura respiratorie sau induc laringospasm. Decesul poate apare oricând pe parcursul evoluției bolii, prin afectarea sistemului autonom cu apariția de tulburări de ritm cardiac și instabilitate hemodinamică.

5.2. Tetanosul localizat

Tetanosul localizat reprezintă o formă clinică mai rar întâlnită, ale cărei manifestări clinice sunt circumscrise maselor musculare din vecinătatea plăgii, afectând un singur membru sau o singură zonă a corpului [9].
Principalele manifestări clinice ale tetanosului localizat sunt:
- Rigiditatea musculaturii adicente zonei în care s-a aflat plaga tetanigenă, care este persistentă dar are de obicei intensitate redusă, fiind autolimitantă
- Manifestări generate de disfuncția neuronului motor periferic: slăbiciune și hipotonie musculară [1].
- Pe fondul contracturii tonice localizate apar contracturi spastice caracteristice, care sunt limitate la grupele musculare aferene plăgii tetanigene [9].

Tetanosul localizat poate să apară ca urmare a unui inocul infectant redus sau la persoanele parțial imunizate printr-o vaccinare anti-tetanică incompletă, care prezintă un anumit titru de anticorpi anti-toxină tetanică [1].
În tetanosul localizat prognosticul este bun [7], însă în majoritatea cazurilor tetanosul localizat reprezintă de fapt un prodrom pentru tetanosul generalizat, care se va instala pe măsură ce tetanospasmina disemineză pe cale hematogenă sau limfatică sau este transportată axonal retrograd către sistemul nervos central, situație în care prognosticul devine rezervat.

5.3. Tetanosul cefalic

Tetanosul cefalic (sau tetanosul *Rose*) reprezintă o formă de tetanos localizat, care are evoluție severă sau foarte severă [13,14], survenind în urma traumatismelor craniene sau la nivelul feței, sau ca urmare a infecțiilor urechii medii [7] sau cu punct de plecare dentar [15].
Având în vedere apropierea dintre plaga tetanigenă și SNC, perioada de incubație este scurtă, de câteva zile, iar prognosticul este foarte rezervat. În marea majoritate a cazurilor evoluția este rapidă către tetanos generalizat.
Debutul constă în trismus și disfagie, urmate de pareze de nervi motori cranieni, în special de nerv facial, însă pot fi implicați mai rar și nervii cranieni III, IV, VI (cu oftalmoplegie) și XII (cu disfagie importantă) [9,16].
Paralizia facială este homolaterală plăgii tetanigene.

5.4. Tetanosul neonatal

Tetanosul neonatal este o formă particulară a tetanosului generalizat, cu evoluție foarte severă [13,14], care survine la nou-născuții care provin din mame care nu au fost vaccinate sau au fost vaccinate incomplet (pentru care au trecut mai mult de 10 ani de la administrarea ultimei doze de vaccin anti-tetanic), în urma nașterii în condiții improprii, în afara mediului spitalicesc. Tocmai pentru a face profilaxia tetanosului neonatal, ghidurile internaționale recomandă efectuaarea unei doze de rapel cu vaccinul diftero-tetano-pertussis în timpul sarcinii, între săptămânile 27-36 de sarcină [17]). În România, există recomandare pentru efectuarea unui rapel anti-tetanic la gravide, în ultimul trimestru de sarcină.
Deoarece anticorpii împotriva toxinei tetanice se transmit transplacentar către făt, în situația în care mama este complet vaccinată și are toate rapelurile efectuate pentru componenta tetanică, nou-născutul va fi protejat de

tetanos prin transferul pasiv de anticorpi de la mamă, anticorpi care persistă mai multe luni de zile, timp în care începe deja schema de imunizare primară la copil, cu prima doză de vaccin anti-tetanic la vârsta de 2 luni a sugarului, conform planului național de imunizare în vigoare în România [18].
În situația în care mama se află într-una dintre categoriile de risc descrise mai sus (nevaccinată, vaccinată incomplet) și dacă nașterea are loc fără respectarea condițiilor de asepsie, există riscul ca nou-născutul să dezvolte tetanos. In trecut, tetanosul neonatal era întâlnit în România în zonele rurale, unde mamele nu aveau acces nici la profilaxie pre-expunere, nici la îngrijiri ante-partum, iar nașterea avea loc în condiții improprii, de exemplu pe câmp. Odată cu creșterea accesului la servicii medicale, inclusiv în zonele rurale, incidența tetanosului neonatal a scăzut foarte mult. La nivel mondial, OMS derulează un program de eliminare a tetanosului matern și neonatal [19,20].
Contaminarea cu *C. tetani* a nou-născutului are loc în general pe una dintre următoarele căi:
- Secționarea cordonului ombilical cu instrumente nesterile (foarfece nesterile, cioburi de sticlă etc).
- Contaminarea bontului ombilical cu praf, pământ, dejecte de animale,
- Pansarea nesterilă a bontului ombilical, fără respectarea recomandărilor de îngrijire a bontului ombilical.
- Aplicarea pe plaga ombilicală de substanțe nesterile, unguente sau alte practici tradiționale (care nu respectă regulile de asepsie).

Când aceste condiții sunt întrunite, apare tetanosul neonatal, care debutează în general în primele două săptămâni de viață [7], în medie debutul având loc în zilele 5-7 de viață [9]. Starea generală a nou-născutului se alterează, cu instalarea unei slăbiciuni generalizate și imposibilitatea suptului din cauza trismusului, aspectul buzelor fiind asemănător cu o *„gură de pește"* [12]. Aceste manifestări clinice inițiale sunt urmate la scurt timp (zile sau chiar ore) de instalarea tabloului clasic de tetanos generalizat, cu rigiditate și spasme musculare paroxistice [1]. Progresia tetanosului neonatal este mai rapidă decât cea a tetanosului generalizat al adultului [9]). Pe măsură ce boala progresează, apar spasmele mușchilor extensori ai trunchiului, generându-se postura de opistotonus, care este însoțită *risus sardonicus,* pumni încleștați și membrele inferioare în dorsiflexie [9].
Prognosticul tetanosului neonatal este extrem de rezervat, cu mortalitate foarte mare, care poate ajunge până la 90%, și cu sechele importante la supraviețuitori [1].

6. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv de tetanos este unul eminamente clinic, bazându-se pe manifestările clinice caracteristice descrise mai sus, la care se adaugă și elemente epidemiologice.

6.1. Argumente epidemiologice

Suspiciunea de tetanos trebuie ridicată în prezența următoarelor criterii epidemiologice:
- Istoric relativ recent de plagă tetanigenă pentru care nu a fost administrată profilaxie postexpunere antitetanică corectă, în mediul spitalicesc
- Absența vaccinării sau vaccinare incompletă împotriva tetanosului [9].

6.2. Argumente clinice

Diagnosticul clinic constă în identificarea elementelor caracteristice ale tabloului clinic, în funcție de forma clinică de boală. Dată fiind gravitatea mare a tetanosului, trebuie ridicată suspiciunea de tetanos ori de câte ori există argumente epidemiologice și clinice, astfel încât tratamentul să fie început precoce, fără a se întârzia demersul terapeutic pentru așteptarea rezultatelor de laborator sau ale altor investigații. De mare importanță este trismusul apărut în afebrilitate, care trebuie întotdeauna să ridice suspiciunea de tetanos.
Definiția de caz și clasificarea cazurilor de tetanos, conform metodologiei de supraveghere a tetanosului elaborată de CNSCBT, utilizează criterii clinice și de laborator, după cum urmează [2]:

6.3. „Definiția de caz pentru tetanos"

Criterii clinice:
La copil și adult: orice persoană care prezintă cel puțin 2 dintre următoarele 3 elemente clinice:
- Contracții musculare dureroase, în special ale mușchilor maseteri și ale mușchilor gâtului, soldate cu spasme faciale cunoscute sub numele de trismus și de *„risus sardonicus"*
- Contractii musculare dureroase ale mușchilor trunchiului sau contracții musculare dureroase ale mușchilor membrelor, fără o altă cauză depistată:
    - Spasme generalizate
    - Accese frecvente de opistotonus.

La nou-născut: orice nou-născut cu capacitate normală de a suge și plânge în primele 2 zile de viață, care între zilele 3 și 28 zile după naștere dezvoltă un tablou clinic alcătuit din: imposibilitatea de a suge, contracturi musculare sau convulsii, fără o altă cauză depistată.

Criterii de laborator:
Prezența a cel puțin unul dintre următoarele criterii de laborator:
- Titru neprotector de anticorpi anti-toxină tetanică la un pacient cu diagnostic probabil de tetanos, efectuat dintr-o probă de sânge recoltată înaintea administrării sero- și/sau vaccinării anti-tetanice.
- Apariția și creșterea în dinamică a titrului de anticorpi specifici anti-toxină tetanică (seroconversie)
- Izolarea *Clostridium tetani* de la nivelul plăgii tetanigene (porții de intrare)
- Depistarea toxinei tetanice prin PCR într-o probă de ser provenită de la un pacient cu suspiciune de tetanos.

Criterii epidemiologice: Neaplicabile.

6.4. Clasificarea cazurilor în funcție de definiția de caz

La copil și adult:
- **Caz posibil**: neaplicabil
- **Caz probabil**: orice persoană care îndeplinește criteriile clinice
- **Caz confirmat:** orice persoană care îndeplinește criteriile clinice și de laborator

La nou-născut:
- **Caz posibil:** neaplicabil
- **Caz probabil:** caz care îndeplinește criteriile clinice sau orice caz la care medicul curant emite suspiciunea unui tetanos neonatal.
- **Caz confirmat:** caz probabil care decedează între zilele 3-28 după naștere *sau* un caz probabil care îndeplinește unul dintre criteriile de laborator.

Investigarea serologică a nou-născutului înainte de administrarea terapiei specifice și investigarea statusului imun anti-tetanic al mamei nou-născutului bolnav sunt obligatorii. [2]
Mai jos sunt descrise elementele legate de diagnosticul de laborator sau diagnosticul paraclinic, cu mențiunea că acestea nu sunt nici specifice, nici necesare stabilirii efective a diagnosticului de tetanos, atunci când tabloul clinic este sugestiv pentru această afecțiune. Conform CNSCBT, investigarea serologică este necesară în vederea confirmării cazului și a raportării sale corecte.

6.5. Diagnostic de laborator

Diagnosticul de laborator are o importanță redusă în stabilirea demersului terapeutic în tetanos. Probele de laborator uzuale pot evidenția modificări nespecifice și non-patognomonice pentru tetanos:
- Leucocitoză
- Niveluri crescute ale enzimelor musculare
- Niveluri crescute ale catecolaminelor serice sau urinare [7]
- Acidoză lactică

În cazul în care se efectuează puncție lombară, LCR-ul pacientului cu tetanos are aspect macroscopic și caracteristici biochimice normale [7], deoarece toxina nu depășește bariera hemato-encefalică, ajungând la nivel cerebral strict prin transport axonal retrograd și determinând manifestările clinice strict prin afectarea neuronilor respectivi [11].
Diagnosticul etiologoc specific se poate efectua prin:
- Culturi pentru *Ct* sau frotiuri colorate Gram efectuate din plagă, atunci când plaga mai există, însă utilitatea diagnostică a acestor tehnici microbiologice este limitată din mai multe considerente:
    - Un frotiu negativ sau o cultură negativă nu infirmă diagnosticul de tetanos atunci când există suspiciunea clinică
    - Dacă tabloul clinic este unul caracteristic, tratamentul specific trebuie început imediat, fără a aștepta rezultatul culturilor și va fi continuat indiferent de rezultatul acestor culturi.
    - Un frotiu pozitiv sau o cultură pozitivă nu indică faptul că tulpina de *Ct* este una toxinogenă, deoarece identificarea plasmidei care codifică toxina nu se poate realiza prin tehnici uzuale, fiind necesare laboratoare specializate.
    - Un frotiu pozitiv sau o cultură pozitivă nu confirmă neapărat diagnosticul de tetanos atunci când tabloul clinic nu este unul caracteristic. De exemplu, la un pacient asimptomatic sau cu simptomatologie care nu este sugestivă pentru tetanos, un rezultat pozitiv pentru *Ct* al unei culturi din plagă nu are valoare diagnostică, iar dacă pacientul este vaccinat complet este foarte puțin probabil să dezvolte boala propriu-zisă [1].

În laboratoare de referință se poate încerca determinarea toxinei tetanice circulante [3], însă accesul la această tehnică de diagnostic este extrem de limitat.
Investigarea serologică specifică constă în determinarea titrului de anticorpi anti-toxină tetanică, efectuată în general în laboratoare specializate sau de referință. Un titru de Ac anti-toxină tetanică $\geq$ 0.1 UI/mL este considerat protector [7], iar pentru interpretarea acestui rezultat este important ca proba de sânge să fie recoltată

înainte de începerea tratamentului specific cu administrarea de imunoglobuline anti-tetanice sau de ser anti-tetanic. Totodată, în interpretarea rezultatelor testelor serologice trebuie ținut cont și de istoricul pacientului în ceea ce privește administrarea profilaxiei specifice post-expunere în cazul plăgii incriminate în episodul actual sau în cazul unei alte plăgi recente.

6.6. Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul paraclinic include totalitatea tehnicilor și metodelor de explorare care pot aduce informații relevante pentru stabilirea diagnosticului în formele în care tabloul clinic este insuficient pentru stabilirea formei de boală sau /pentru monitorizarea complicațiilor.
Investigațiile care pot fi utile în acest sens sunt: electrocardiograma, electromiografia etc. [7]. Imagistica cerebrală sau de coloană vertebrală nu aduc informații diagnostice utile, ele putând cel mult să infirme o altă etiologie sau să evidențieze o afectare neurologică concomitentă [14].
"*Testul spatulei*" reprezintă o manevră diagnostică sensibilă și specifică pentru tetanos, care poate fi efectuată în cadrul examenului clinic al pacientului. Ea prespune atingerea orofaringelui pacientului cu o spatulă limguală: la pacientul cu tetanos nu va fi prezent reflexul faringian clasic de expulzie a corpului străin, ci se va declanșa un spasm al mușchilor maseteri, pacientul mușcând practic spatula [14].

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al tetanosului depinde de momentul la care se află pacietul în evoluția bolii:
- La debutul primelor simptome, care sunt nespecifice, va fi necesară efectuarea unui diagnostic diferențial cu alte cauze de parestezii periferice.
- Diagnosticul diferențial al trismusului necesită excluderea altor cauze de trismus:
    - Cauze dentare de trismus: infecții, abcese dentare, trismus prin edem post-intervenție chirurgicală dentară recentă, etc. Trismusul de cauză dentară este de obicei unilateral.
    - Cauze ORL de trismus: angine acute streptococice complicate cu flegmon periamgdalian, care se poate însoți de trimsus. În această situație trismusul este unilateral, fiind însoțit de febră și de semnele de angină.
    - Artrită temporomandibulară (trismus unilateral)
    - Traumatisme cu contuzie sau fractură de mandibulă (trismus unilateral)
    - Tumori de mandibulă sau parotidă (trismus unilateral)
    - Distonie după neuroleptice
- Rigiditatea abdominală poate fi însoțită de apărare musculară sugestivă pentru abdomen acut chirurgical.
- Tetanosul cefalic se pretează la diagnostic diferențial cu accidentul vascular cerebral [9].
- Odată cu instalarea tabloului clinic complet de tetanos, trebuie excluse următoarele diagnostice:
    - Intoxicația cu stricnină, după ingestia accidentală de otravă pentru șobolani, care mimează îndeaproape manifestările tetanosului [11],
    - Tetania hipocalcemică [14],
    - Patologie psihiatrică de tip isterie,
    - Sindromul serotoninergic [21],
    - Sindromul neuroleptic malign [9],
    - Meningite/meningoencefalite
    - Rabie
    - Reacții distonice la medicație de tip fenotiazine sau metoclopramid [7].

Această listă de diagnostice nu este exhaustivă, iar fiecare caz trebuie analizat separat și reevaluat pe parcursul evoluției, pe măsură ce se instalează în dinamică noi manifestări clinice care pot orienta demersul diagnostic.

8. TRATAMENT

Tratamentul pacientului cu tetanos este unul complex, care se adresează diferitelor etape ale patogeniei bolii. Tetanosul este o boală cu declarare nominală și internare obligatorie într-un spital de boli infecțioase care dispune de secție ATI, deoarece pacienții cu tetanos necesită intervenții terapeutice de terapie intensivă. Principalele obiective terapeutice sunt descrise mai jos. În funcție de severitatea bolii și de manifestările cu risc vital prezente, se poate prioritiza în mod diferit ordinea intervențiilor terapeutice, însă toate trebuie demarate cât mai precoce posibil, în primele ore după internare.

8.1. Oprirea multiplicării *C. tetani* și reducerea sintezei de toxină la nivelul plăgii

8.1.1. Tratament antibiotic

Tratamentul antibiotic are ca principal obiectiv eliminarea formelor vegetative de *Ct* de la nivelul porții de intrare. Se recomandă administrarea intravenoasă, iar antibioticele alese trebuie să fie active pe bacteriile anaerobe, de primă intenție fiind metronidazolul sau penicilina G. La pacientul alergic la peniciline se

recomandă metronidazol sau clindamicina. Metronidazolul este de preferat, deoarece penicilina G poate asocia un efect blocant asupra GABA, cu creşterea excitabilităţii sistemului nervos central [9], ceea ce antrenează un risc de exacerbare a spasmelor musculare. Tratamentul antibiotic va fi administrat pentru o durată de 7-10 zile, în funcţie de evoluţia clinică [1]. Posologia recomandată este:

- Penicilina G, IV: 20 MU/zi, la interval de 4 ore, timp de 7-10 zile
- Metronidazol IV: 500 mg / 6 ore (2g /zi), timp de 7-10 zile.

Asocierea altor antibiotice cu spectru mai larg, poate fi luată în considerare în situaţia în care există o coinfecţie bacteriană la nivelul plăgii sau atunci când au apărut complicaţii prin suprainfecţie baccteriană (pneumonii de aspiraţie, sepsis etc).

8.1.2. Managementul plăgii

Managementul plăgii depinde de tipul plăgii, face adesea apel la tehnici chirurgicale şi are ca obiectiv curăţarea, irigarea plăgii cu apă oxigenată, îndepărtarea corpilor străini şi a ţesuturilor necrozate sau devitalizate, cu debridarea zonelor anfractuoase şi excizie până în ţesut sănătos, la care se adaugă asanarea focarelor infecţioase evidente (ex. abcese) în a căror abordare este necesară urmărirea etapelor clasice (incizie, evacuare, lavaj, drenaj şi meşaj). Închiderea plăgilor tetanigene va fi făcută întotdeauna *per secundam*, şi niciodată prin suturare directă. Este contraindicată aplicarea unor pansamente ocluzive deasupra plăgii, care ar trebui să rămână deschisă. Prin toate aceste măsuri se va evita menţinerea condiţiilor de anaerobioză la nivelul plăgii, fapt ce va împiedica supravieţuirea *Ct* în forma vegetativă la nivelul plăgii.

8.2. Blocarea legării toxinei de noi receptori pentru a stopa progresia afectării neurologice

Aşa cum am descris mai sus, progresia afectării neurologice are loc prin continuarea sintezei de toxină tetanică şi a transportului axonal al acesteia. În vederea împiedicării legării acestei toxine de noi ţinte este necesară administrarea precoce de imunoglobuline specifice umane anti-tetanice sau, în cazul în care acestea nu sunt disponibile, de ser heterolog anti-tetanic.

Deoarece imunoglobulinele specifice şi serul anti-tetanic pot neutraliza numai toxina liberă, încă nefixată la nivelul ţintei, neavând niciun efect asupra toxinei deja legate de receptori, este esenţială administrarea lor cât mai precoce, imediat după ce s-a ridicat ridicarea suspiciunea clinică de tetanos [3].

8.3. Managementul contracturilor musculare

Pacientul va fi îngrijit în spital, în secţia de terapie intensivă, într-o cameră liniştită, fără lumină puternică, cu evitarea oricăror stimuli nenecesari (ex. zgomot, atingere, curenţi de aer etc), care ar putea exacerba spasmele musculare. Inclusiv în timpul examenului clinic şi al procedurilor de îngrijire, pacientul va fi manipulat cât mai puţin posibil, din aceleaşi considerente.

În majoritatea cazurilor de tetanos generalizat, pacientul va fi sedat, iar managementul propriu-zis al contracturilor tonice şi al celor paroxistice se face cu benzodiazepine, diazepamul fiind agentul de elecţie, însă pot fi folosite şi lorazepamul sau midazolamul. Benzodiazepinele au acţiune agonistă GABA, însă nu restaurează inhibiţia glicinergică. Pentru controlul spasmelor musculare poate fi necesară administrarea sulfatului de magneziu, care aduce ca beneficiu secundar şi controlul hipertensiunii arteriale induse de disfuncţia autonomă [1,9]. Pentru un mai bun control al contracturilor paroxistice, uneori poate fi utilă asocierea fenobarbitalului la benzodiazepine. În cazul apariţiei spasmelor refractare sau ameninţătoare de viaţă poate deveni necesară administrarea unui agent de blocare neuromusculară (curarizant), în paralel cu asigurarea suportului ventilator [1]. În evoluţia pacientului, se va încerca sistarea zilnică a blocadei neuromusculare, pentru monitorizarea evoluţiei spasmelor musculare. După ce severitatea spasmelor a scăzut considerabil, poate fi luată în calcul oprirea blocadei neuromusculare, care va fi urmată de continuarea tratamentului cu benzodiazepine în doze descrescătoare, timp de încă 2-3 săptămâni [1]. Alte opţiuni descrise în literatura de specialitate pentru controlul spasmelor musculare includ administrarea intratecală de baclofen [9].

8.4. Managementul disfuncţiei autonome

Agentul de elecţie pentru controlul tahicardiei este labetalolul, care asigură blocare combinată alfa şi beta-adrenergică, iar pentru controlul bradicardiei susţinute se poate impune montarea unui pacemaker cardiac, în funcţie de severitate [1]. Poate fi utilizată şi morfina pentru managementul disfuncţiei autonome dar şi pentru efectul său de sedare.

8.5. Managementul hemodinamic şi respirator

Deoarece pacientul cu tetanos prezintă adesea instabilitate hemodinamică sunt necesare următoarele măsuri:

- Evitarea diureticelor pentru tratamentul hipertensiunii arteriale

- Resuscitarea volemică promptă
- Administrarea unui agent vasopresor (noradrenalină), în caz de hipotensiune arterială marcată și susținută [1].

Susținerea funcției respiratorii presupune adesea îngrijiri de terapie intensivă care pot la rândul lor să exacerbeze contracturile paroxistice, impunând ajustări de doze în managementul spasmelor musculare.
În formele medii și severe de tetanos, pentru prevenirea decesului prin laringospasm în timpul contracturilor paroxistice puternice se recomandă ventilarea mecanică precoce a pacientului.

8.6. Prevenirea unui nou episod de tetanos prin imunizare activă

Deoarece tetanosul este o boală care nu este urmată de o imunizare naturală protectoare, este importantă începerea sau completarea schemei de vaccinare anti-tetanică încă din prima zi a internării. Administrarea vaccinului cu anatoxină tetanică se va face într-un membru diferit de cel folosit pentru administrarea imunoglobulinelor specifice sau a serului heterolog. Schemele de imunizare primară, de recuperare sau de completare a vaccinării sunt descrise pe larg mai jos la subcapitolul Profilaxie.

8.7. Principii igieno-dietetice. Prevenirea și managementul complicațiilor

Deoarece pacientul cu tetanos necesită sedare o mare parte din evoluția bolii (pe durata contracturilor și a spasmelor musculare) va fi necesară alimentarea enterală prin montarea unui tub nazogastric [1] sau a unui tub de gastrostomă percutanată endoscopică [9] sau alimentarea parenterală, cu protecție gastrică. Se va ține cont de faptul că pacientul cu tetanos are un necesar caloric și proteic extrem de ridicat [1], care va trebui acoperit printr-o dietă hipecalorică și hiperproteică.
Este indicată totodată și tromboprofilaxia prin administrarea de anticoagulante în doze profilactice sau terapeutice [22].
Se vor monitoriza îndeaproape: tranzitul intestinal pentru identificarea și managementul unui ileus paralitic, funcția renală și se urmărește identificarea unui eventual glob vezical [7].
În etapa acută, cu precădere pe durata sedării, dar și în etapa precoce a convalescenței, sunt deosebit de importante îngrijirile specifice pentru evitarea escarelor și a parezelor de nervi peronieri [1]. Fizioterapia de recuperare neuromusculară se va începe cât mai precoce, de îndată ce s-au remis spasmele musculare.

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE CLINICĂ

Evoluția și prognosticul sunt direct dependente de severitatea tetanosului, mortalitatea putând ajunge până la 90% în formele foarte severe (ex. tetanosul neonatal) [1]. Severitatea bolii poate fi gradată conform unor clasificări.
Severitatea bolii poate fi evaluată conform unor scale de severitate. O scală mai simplă ține cont în principal de frecvența și intensitatea spasmelor musculare, după cum urmează:

- Forme ușoare: hipertonie musculară cu spasme puține sau absente
- Forme moderate: trismus, disfagie, hipertonie musculară și spasme mai multe decât în forma ușoară, dar de intensitate moderată.
- Forme severe: spasme frecvente, explozive [7].

O scală mai complexă de gradare a severității tetanosului presupune acordarea unui punct pentru fiecare dintre următoarele elemente prezente [13,14]:

- Plaga inițială de tip: arsură, plagă chirurgicală, fracturi osoase, avort septic, bont ombilical sau injecție intramusculară
- Perioadă de incubație < 7 zile
- Perioadă de debut < 48 de ore
- Pacientul este consumator de droguri
- Formă generalizată de tetanos
- Temperatura > 40°C
- Tahicardie >120 /min (>150 /min la nou-născut) [13,14].

Scorul total orientează asupra severității și a prognosticului, cu următoarele excepții: tetanosul cefalic este întotdeauna sever sau foarte sever, iar tetanosul neonatal este întotdeauna foarte sever [13,14]:

- Scor 0-1 puncte = formă ușoară, cu mortalitate < 10%
- Scor 2-3 puncte = formă moderată, cu mortalitate 10-20%
- Scor 4 puncte = formă severă, cu mortalitate 20-40%
- Scor 5-6 puncte = formă foarte severă, cu mortalitate >50% [13,14].

10. COMPLICAȚII

În tetanosul generalizat, complicațiile principale țin de gradul de disfuncție autonomă instalat, care poate antrena un risc vital acut prin tensiune oscilantă, tahi/bradicardie, aritmie, inclusiv stop cardiac, precum și prin fenomene de vasoconstricție periferică [1]. Aceste complicații pot persista timp de mai multe luni în convalescență.

Alte complicații includ:

- Asfixie prin laringospasm sau contracturi susținute ale musculaturii respiratorii [7]
- Fracturi (ex.fracturi costale) sau rupturi musculare induse de contracturile paroxistice [1]
- Rabdomioliză [1]
- Acidoză lactică care se poate însoți de insuficiență renală acută, aceste complicații fiind determinate fie de boala în sine, fie sunt precipitate de administrarea benzodiazepinelor, în special a diazepamului i.v. în doze mari sau a propofolului [1,7]
- Pneumonie de aspirație [1]
- Complicații tromboembolice de tip tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară [1]
- Tulburări de motilitate gastrointestinală (până la ileus paralitic), care pot afecta absorbția și biodisponibilitatea medicației administrate enteral; [1]
- Hemoragii gastrointestinale [9]
- Escare [7]
- Sepsis cu punct de plecare infecții secundare sau preexistente ale plagii [7]
- Complicații legate de îngrijirile de terapie intensivă: stenoză traheală, pneumonie asociată ventilației mecanice, etc [9].

În cazurile de tetanos care evoluează favorabil, recuperarea poate fi totală sau parțială, lâsând de exemplu sechele neuromusculare de tip hipotonie persistentă [14].

Tetanosul neonatal are rata cea mai mare de sechele neurologice, inclusiv paralizie cerebrală, retard psihomotor, deficite cognitive, tulburări comportamentale, mecanismele implicate fiind complexe (ex. efectul tetanospasminei, hipoxie cerebrală prin disfuncție respiratorie marcată) [3].

11. PROFILAXIE

Profilaxia tetanosului poate fi nespecifică și specifică.

11.1. Profilaxia nespecifică

Profilaxia nespecifică se referă la totalitatea informațiilor și a activităților de educație sanitară adresate populației generale care prespun:

- Cunoașterea factorilor de risc pentru tetanos și respectiv recunoașterea unei potențiale plăgi tetanigene pentru a solicita precoce asistență medicală
- Evitarea comportamentelor la risc care ar putea favoriza apariția unei plăgi tetanigene:
    - Utilizarea de încălțăminte pentru mersul pe pământ pentru evitarea înțepăturilor în talpă,
    - Utilizarea de mănuși de protecție în cazul manevrelor profesionale (ex. tăietorii de lemne) sau recreaționale cu risc de generare de așchii sau de traumatisme locale (ex. gradinărit, bricolaj etc)
- Evitarea contactului cu animale, altele decât cele de companie
- Asigurarea asistenței medicale antenatale tuturor gravidelor (inclusiv în mediul rural), efectuarea uni rapel diftero-tetano-pertusis în trimestrul 3 al fiecărei sarcini, nașterea în mediul spitalicesc.
- În cazul în care a survenit o plagă cu potențial tetanigen, se recomandă spălarea imediată a plăgii cu apă și săpun și adresarea către sistemul medical pentru continuarea și completarea profilaxiei anti-tetanice.

Odată ce pacientul s-a adresat sistemului medical, se va demara profilaxia post-expunere atât cea nespecifică, prin toaletarea chirurgicală a plăgii conform tuturor principiilor descrise mai sus, cât și cea specifică, descrisă mai jos.

11.2. Profilaxia specifică

11.2.1 Profilaxia specifică pre-expunere

Profilaxia specifică pre-expunere se efectuează prin vaccinare anti-tetanică completă a întregii populații. Vaccinul conține anatoxina tetanică, ceea ce înseamnă că imunitatea indusă activ prin vaccinare nu conferă protecție împotriva infecției cu *C. tetani*, ci conferă protecție impotriva toxinei tetanice, cea care este responsabilă de altfel de patogenia bolii. Siguranța și eficacitatea vaccinării anti-tetanice sunt excelente atunci când imunizarea este efectuată corect, respectând toate recomandările în vigoare.

Singurele contraindicații absolute pentru vaccinarea cu vaccin tetanic sunt [10]:
- Reacție anafilactică confirmată ca urmare a administrării unei doze anterioare de vaccin cu componentă tetanică.
- Reacție anafilactică confirmată la neomicină, streptomicină sau polimixină B [10].

În cadrul vaccinării primare la copii se vor folosi vaccinuri polivalente (ex. vaccinuri hexavalente) care conțin cel puțin 40 UI de anatoxină tetanică, iar pentru rapeluri se vor folosi vaccinuri care conțin cel puțin 20 UI de anatoxină tetanică [10]. Practic, vaccinarea primară necesită administrarea a 3 doze de vaccin conținând anatoxină tetanică, la interval de cel puțin o lună între doze, urmate de un rapel după cel puțin un an, după care sunt necesare rapeluri la interval de 10 ani la întreaga populație adultă și vârstnică.
Vaccinul anti-tetanic este inclus în programul național de imunizare (PNI) din toate țările dezvoltate, în România fiind administrat sub forma vaccinului hexavalent (diftero-tetano-pertussis-polio-Hib-VHB) la vârsta de 2, 4 și 11 luni, și ulterior prin vaccinul tetravalent la vârsta de 6 ani (diftero-tetano-pertussis-polio) și cel bivalent/trivalent la vârsta de 14 ani (diftero-tetanic sau diftero-tetano-pertussis) [23].
Ulterior, la vârsta adultă, pentru menținerea imunității, este necesară administrarea unei doze de rapel la interval de 10 ani, începând cu vârsta de 25 de ani. Rapelul poate fi efectuat cu vaccin diftero-tetanic, difero-tetano-pertussis, diftero-tetano-polio, sau diftero-tetano-pertussis-polio, în funcție de disponibilitatea vaccinurilor pe plan local dar și în funcție de situația epidemiologică locală sau regională și de călătoriile internaționale plănuite pentru viitorul apropiat etc. Recomandarea generală este ca cel puțin unul dintre aceste rapeluri administrate la vârsta adultă să conțină și componenta de pertussis acelular. În țările dezvoltate, nu mai este comercializat vaccinul antitetanic monovalent pentru vaccinarea adulților (cunsocut în țara noastră sub numele de ATPA), tocmai pentru a încuraja și facilita utilizarea la fiecare 10 ani a vaccinurilor bi sau trivalente, în vederea profilaxiei concomitente a tetanosului, difteriei și tusei convulsive la adult.
Din păcate în țara noastră vaccinarea adultului este neglijată și nu este asigurată gratuit printr-un program național similar cu cel existent pentru vaccinarea copiilor, ceea ce face ca în România un procent mic din adulți și vârstnici au efectuat rapelurile de vaccin diftero-tetano-pertusis la fiecare 10 ani.
În plus, la femeia gravidă este recomandată administrarea în fiecare sarcină a vaccinului diftero-tetano-pertussis [23], de preferat între săptămânile 27 și 36 de sarcină [17].

11.2.2. Profilaxia specifică post-expunere

Profilaxia specifică post-expunere se efectuează în funcție de evaluarea riscului tetanigen al plăgii și de istoricul vaccinal anti-tetanic al pacientului. Profilaxia post-expunere este definită ca fiind acel complex de intervenții medicale efectuate după ce a survenit o plagă cu potențial tetanigen, dar înainte de debutul oricărei simptomatologii sugestive pentru tetanos.
Astfel, alături de profilaxia nespecifică prin toaleta chirurgicală a plăgii, se începe cât mai precoce și profilaxia specifică, ce constă în:
- Administrarea unui antibiotic – în funcție de evaluarea riscului de infecție al plagii și respectiv a riscului tetanigen:
    - Alternative: penicilină G, metronidazol, amoxicilină+acid clavulanic
    - În caz de alergie la betalactamine se optează pentru clindamicină.
    - În cazul în care plaga a survenit prin mușcătură/zgârietură de pisică sa va lua în considerare alegerea unui macrolid ca antibiotic de primă intenție (ex. claritromicina), atunci când se consideră că există risc de infecție cu *Bartonella henselae*.
- Vaccinarea antitetanică – în funcție de istoricul vaccinal. Primovaccinarea completă este definită ca ≥ 3 doze de anatoxină tetanică adecvată vârstei.
  Vaccinarea se va efectua cu orice vaccin cu componentă tetanică, adecvat vârstei, conform metodologiei CNSCBT [2]:
    - La persoanele cu primovaccinare completă certă:
        - În cazul plăgilor **majore sau contaminate**, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii **5 ani**
        - În cazul plagilor **minore și necontaminate**, dacă persoana nu a primit anatoxina tetanică în ultimii **10 ani** [2].
    - La persoanele nevaccinate/vaccinate incomplet/cu antecedente vaccinale incerte:
        - Anatoxină tetanică 3 doze: prima imediat după producerea leziunii, iar restul de 2 doze la câte 14 zile interval, cu rapel după 1 an [2], plus imunoglobuline specifice/ser (vezi mai jos):
- Imunoglobuline specifice antitetanice (250 UI, intramuscular) sau, dacă acestea nu sunt disponibile, ser heterolog anti-tetanic, administrate cu seringă diferită, într-un loc anatomic diferit față de cel unde s-a efectuat doza de vaccin:

- La toate persoanele nevaccinate/vaccinate incomplet/cu antecedente vaccinale incerte, în cazul plăgilor **majore sau contaminate**
- La persoanele cert primovaccinate complet, doar în cazul **politraumatismelor grave** însoțite de stare de șoc și pierderi masive de sânge, sau la pacienții cu imunodepresie [2].

În profilaxia vaccinală post-expunere, așa cum am prezentat mai sus, poate fi utilizat orice vaccin cu componentă tetanică, adecvat vârstei, în funcție disponibilitatea locală a diferitelor vaccinuri și în funcție de antecedentele vaccinale ale pacientului. În situația în care pacientul nu a primit în ultimii 10 ani un rapel cu vaccin diftero-tetano-pertussis, este recomandat ca doza (în caz de rapel) sau una dintre dozele (în caz de vaccinare primară) administrate pentru profilaxia post-expunere să se facă cu vaccin diftero-tetano-pertussis, mai degrabă decât vaccin tetanic simplu, astfel încât momentul adresării pacientului într-un serviciu medical să fie folosit ca o oportunitate de completare a schemei de vaccinare și pentru difterie și tusea convulsivă [24].

11.2.3. Profilaxia tetanosului neonatal:

Profilaxia specifică pre-expunere constă în verificarea statusului vaccinal al gravidei, cu următoarele intervenții, după caz: primovaccinare/completarea schemei de vaccinare/administrarea unei doze de rapel (diftero-tetano-pertussis în trimestrul 3 de sarcină), și recomandări cu privire la condițiile sanitare și igienice necesare pentru naștere, și pentru îngrijirea nou-născutului, cu precădere a plăgii sale ombilicale.

Profilaxia specifică pre-expunere la nou-născut în cazul în care nașterea s-a produs în condiții de igienă precare [2]:

- Toaleta chirurgicală și aseptizarea plăgii ombilicale
- Administrarea unui antibiotic la nou-născut: penicilina G, 7-10 zile
- Seroprofilaxia anti-tetanică a nou-născutului [2] sau administrarea de imunoglobuline specifice anti-tetanice.

În concluzie, dată fiind severitatea mare a tetanosului, este extrem de importantă efectuarea corectă a profilaxiei, de preferat pre-expunere, tetanosul fiind o boală complet prevenibilă prin vaccinare, a cărei incidență este direct dependentă de acoperirea vaccinală în populația respectivă.

Bibliografie

[1]. Bennett J, Dolin R, Blaser M, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Eighth edition ed: Churchill Livingstone. Elsevier; 2015.

[2]. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Metodologia de supraveghere a tetanosului și a tetanosului neonatal. 2016. Accesat: 15.08.2021. Disponibil la: https://www.cnscbt.ro/index.php/metodologii/tetanos/452-metodologie-supraveghere-tetanos.

[3]. European Centre for Disease Prevention and Control. Disease factsheet about tetanus. 2021. Accesat: 15.08.2021. Disponibil la: https://www.ecdc.europa.eu/en/tetanus/facts.

[4]. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere. Raport pentru anul 2018. 2019. Accesat: 15.08.2021. Disponibil la: http://cnscbt.ro/index.php/rapoarte-anuale/1302-analiza-bolilor-transmisibile-aflate-in-supraveghere-raport-pentru-anul-2018.

[5]. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Analiza evoluției bolilor transmisibile aflate în supraveghere. Raport pentru anul 2017. 2018. Accesat: 02.09.2019. Disponibil la: http://www.cnscbt.ro/index.php/rapoarte-anuale/1003-analiza-evolutiei-bolilor-transmisibile-aflate-in-supraveghere-raport-pentru-anul-2017/file.

[6]. Farnworth E, Roberts A, Rangaraj A, Minhas U, Holloway S, Harding K. Tetanus in patients with chronic wounds - are we aware? Int Wound J. 2012;9(1):93-9.

[7]. Kasper D, Fauci A, editors. Harrison's Infectious Diseases, Second Edition. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2013.

[8]. Centers for Disease Control and Prevention. Tetanus. 2019. Accesat: 15.08.2021 Disponibil la: https://www.cdc.gov/tetanus/about/causes-transmission.html.

[9]. Thwaites L. Tetanus. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.

[10]. Public Health England. Tetanus. Green book. 2020.

[11]. Roper M, Wassilak S, Scobie H, Ridpath A, Orenstein W. Tetanus toxoid. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards K, editors. Plotkin's Vaccines Seventh Edition. Philadelphia: Elsevier; 2018. p. 1052-79.e18.

[12]. Stănescu D, Lăzureanu V. Tetanosul. In: Rebedea I, editor. Boli infecțioase. București: Editura Medicală; 2000.

[13]. Bleck T, Brauner J. Tetanus. In: Scheld W, Whitley R, Durack D, editors. Infections of the central nervous system 2nd ed Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 629-53.

[14]. Hinfey P, Ripper J, Engell C, Chappell C. Tetanus. 2019; Accesat: 12.08.2021. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/229594-overview#a6.

[15]. Burgess JA, Wambaugh GW, Koczarski MJ. Report of case: reviewing cephalic tetanus. J Am Dent Assoc. 1992;123(7):67-70.

[16]. Finsterer J, Grisold W. Disorders of the lower cranial nerves. J Neurosci Rural Pract. 2015;6(3):377-91.
[17]. Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(3):77-83.
[18]. Centrul Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile. Calendarul national de vaccinare. 2021. Accesat: 17.08.2021. Disponibil la: https://www.cnscbt.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare.
[19]. Njuguna HN, Yusuf N, Raza AA, Ahmed B, Tohme RA. Progress toward maternal and neonatal tetanus elimination - worldwide, 2000-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(17):515-20.
[20]. United Nations Children's Fund, World Health Organization, United Nations Population Fund. Maternal and neonatal tetanus elimination by 2005: strategies for achieving and maintaining elimination. New York, NY: United Nations Children's Fund; Geneva, Switzerland: World Health Organization; New York, NY: United Nations Population Fund; 2000.
[21]. Bae C, Bourget D. Tetanus. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
[22]. Karnad DR, Gupta V. Intensive care management of severe tetanus. Indian J Crit Care Med. 2021;25(Suppl 2):S155-S60.
[23]. Ordinul nr 978/26.06.2019 pentru prelungirea termenului de aplicare a prevederilor Normelor tehnice de realizare a programelor naționale de sănătate publică pentru anii 2017 și 2018, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 377/2017, precum și modificarea și completarea acestora, (2019).
[24]. Yorkgitis BK, Timoney G, Salim A, Berg P, Goldberg AJ, Pathak A, Rappold JF. Pertussis vaccination in adult trauma patients: Are we missing an opportunity? Surgery. 2015;158(3):602-7.

Capitolul 15. ANTRAXUL

Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Antraxul este o infecție bacteriană produsă de *Bacillus anthracis*, care în funcție de tipul de expunere poate îmbrăca forme localizate (în cazul expunerii cutanate) sau forme sistemice, cu potențial evolutiv sever. Antraxul a fost clasificat ca zoonoză și ca boală profesională, deoarece afectează în principal persoanele implicate în îngrijirea animalelor sau în procesarea produselor provenite de la animale (lână, piele, carne etc).

2. ETIOLOGIE

Agentul etiologic al antraxului este *Bacillus anthracis*, un bacil teluric Gram-pozitiv, imobil, aerob și facultativ anaerob, care ajuns în aerul atmosferic sporulează, putând ulterior persista zeci de ani sub formă de spori, în sol sau în alte componente ale mediului extern (figura 1). Prin ingestia sporilor de pe pământ sau iarbă are loc infectarea animalelor domestice, în principal ierbivore, care vor dezvolta o formă bacteremică și hemoragică de boală și vor reprezenta sursa de infecție pentru om.

Pe medii de cultură uzuale, colonia izolată de *B. anthracis* are un aspect caracteristic comparat cu „*capul de meduză*" sau cu „*coama de leu*", datorită prezenței unor extensii centripete filamentoase neregulate, care pleacă dinspre colonia centrală de culoare albă sau alb-cenușie. Pe frotiul colorat Gram, *B. anthracis* are aspect de bacil Gram-pozitiv de dimensiuni mari, cu capetele tăiate drept, cu dispunere izolată sau în lanțuri, care posedă spori centrali sau paracentrali ce nu captează colorația Gram (figura 2).

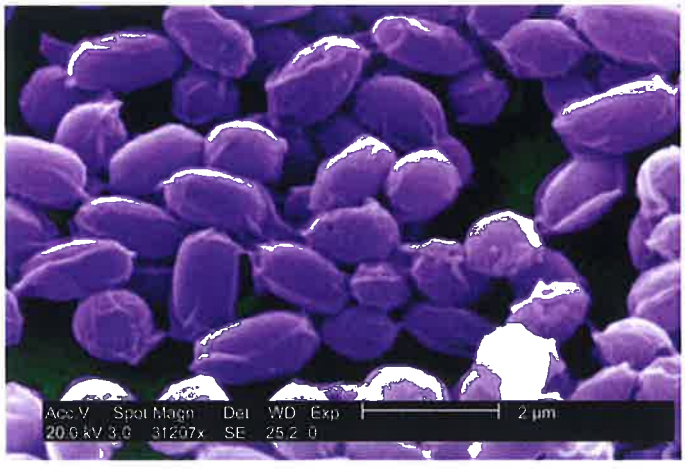


Figura 1. Spori de *Bacillus anthracis* în microscopie electronică
(*Sursa: Public Health Image Library, Photo ID 10123*)

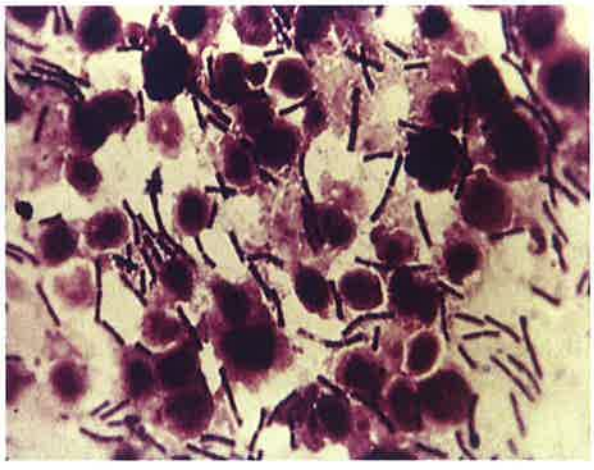


Figura 2. *Bacillus anthracis* pe frotiu colorat Gram
(*Sursa: Public Health Image Library Photo ID 1811*)

3. EPIDEMIOLOGIE

Rezervorul principal al *B. anthracis* este reprezentat de animalele ierbivore, cu precădere ovine, bovine, caprine, acestea putând transmite ulterior infecția la om.

Forma infectantă a *B. anthracis* este în general reprezentată de spori, însă ingestia produselor de carne contaminată poate genera antraxul gastrointestinal, atât prin ingestia de forme sporulate, cât și de forme vegetative [1].

În funcție de tipul de expunere, *B. anthracis* poate genera 4 forme clinice principale de boală:

1. **Antraxul cutanat** (sau ocupațional) este generat de contactul direct cu animalele bolnave sau cu produse derivate de la acestea (păr de capră, lână, piele de ovine, bovine).

2. **Antraxul gastrointestinal** este generat de ingestia de carne contaminată de la un animal bolnav.
3. **Antraxul pulmonar sau inhalator** (profesional sau prin bioterorism) este generat de inhalarea de spori de dimensiuni mici, aerosolizați. În mod istoric, acest tip de expunere profesională a fost raportat la lucrătorii din fabricile de procesare a lânii sau din tăbăcării, unde se produce aerosolizarea sporilor în cadrul procesului tehnologic.
4. **Antraxul *"de injecție"*** raportat la consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă, ca urmare a utilizării de heroină contaminată cu spori de *B. anthracis*.

În contextul în care apare o bacteriemie cu *B. anthracis*, toate aceste 4 forme clinice pot deveni infecții sistemice, care uneori îmbracă aspect de forme hemoragice și evoluează cu afectări organice multiple, inclusiv ale sistemului nervos central (SNC).

Susceptibilitatea la această infecție este generală, cu excepția persoanelor care s-au imunizat în urma vaccinării sau în urma trecerii prin boală, cu toate că informațiile cu privire la gradul de imunitate reziduală după boală sunt limitate, fiind provenite din studii pe modele animale (*Macaca mulatta)*. Protecția în urma trecerii prin boală a fost documentată prin persistența în timp a anticorpilor anti-antigen protector, acesta din urmă fiind o proteină sintetizată de *B. anthracis*, care reprezintă componenta esențială a celor două toxine cărbunoase. Protecția în urma bolii nu pare a fi completă, fiind raportați pacienți cu episoade repetate de antrax, dar aceste episoade par a fi rare și de severitate redusă comparativ cu primoinfecția [1,2].

La om, antraxul cutanat sau gastrointestinal prezintă adesea o sezonalitate legată de ciclul anual de viață al ovinelor, bovinelor și caprinelor. Astfel, în lunile calde pot apărea cazuri multiple de îmbolnăvire la animalele nevaccinate, care se soldează cu contaminarea masivă a mediului înconjurător, în special a pășunilor, fapt care va crește riscul de transmitere a infecției la alte animale, precum și de la animalul bolnav la om.

În România sunt raportate anual la om câteva cazuri de antrax cutanat. Astfel, conform *Centrului Național de Supraveghere și Control al Bolilor Transmisibile*, în România, raportările din ultimii 5 ani arată:

- Niciun caz în 2012
- 1 caz confirmat în 2013
- 2 cazuri confirmate din 7 cazuri suspectate în 2014
- 2 cazuri confirmate din 6 cazuri suspectate în 2015
- 5 cazuri confirmate din 7 cazuri suspectate în 2016

4. ETIOPATOGENIE

Patogenia acestei infecții are la bază factorii de virulență sintetizați de către *B. anthracis* și capacitatea acestuia de a evita răspunsul imun al gazdei. Astfel, după pătrunderea în organism, sporii se transformă în forme vegetative, care au capacitatea de a inhiba fagocitoza prin sintetizarea unei capsule. Totodată *B. anthracis* sintetizează trei proteine (antigenul protector, factorul edematos și factorul letal) care se vor combina între ele pentru a forma două toxine importante. Antigenul protector formează împreună cu factorul edematos toxina edematoasă, iar împreună cu factorul letal formează toxina letală. Aceste toxine blochează chemotactismul neutrofilelor, inhibă fagocitoza, induc o creștere a permeabilității vasculare și determină hemoragii la nivelul organelor [1].

Perioada de incubație și patogenia bolii diferă în funcție de tipul de expunere la infecție, astfel:

- **Antraxul cutanat** are o perioadă de incubație medie cuprinsă între 2-5 zile, cu limite între 1-12 zile (tabelul 1). Forma de *B. anthracis* care produce infecția este forma sporulată, iar inocularea are loc la nivel cutanat: fie la nivelul unei leziuni cutanate preexistente, fie prin tegument indemn, când pătrunderea are loc la nivelul folicului pilos din zonele de piele neacoperite de haine (fața, gâtul, extremitățile) [1]. Inocularea cu *B. anthracis* se poate produce inclusiv prin înțepătura de insecte, dacă acestea au venit recent în contact cu un animal decedat din cauza antraxului [3]. În țesutul subcutanat și în țesuturile moi, sporii se transformă în forme vegetative și determină tabloul clinic al infecției. Sinteza de toxine poate sta la baza unui edem masiv și a necrozei locale, care pot favoriza diseminarea sistemică a infecției cu *B. anthracis*.
- **Antraxul gastrointestinal** are o perioadă de incubație medie cuprinsă între 1-5 zile [1] după ingestia sporilor sau a formelor vegetative de *B. anthracis*. În funcție de nivelul tractului digestiv la care are loc inocularea, boala poate îmbrăca două forme clinice: antraxul orofaringian și antraxul gastrointestinal.

  Antraxul orofaringian constă în apariția de leziuni faringiene edematoase, care se transformă pe parcursul a 1-2 săptămâni în ulcerații necrotice cu pseudomembrane. În *antraxul gastrointestinal* leziunile pot apărea la nivelul întregului tract digestiv și constau în ulcerații necrotico-hemoragice însoțite de edem masiv, cu invadarea țesutului limfoid intestinal (GALT), a plăcilor Peyer și cu prinderea ganglionilor mezenterici,

unde determină necroză și adenită hemoragică [4]. La 2-4 zile de la debutul simptomatologiei pacienții pot asocia ascită [3].

- **Antraxul pulmonar sau inhalator** are o perioadă de incubație medie cuprinsă între 4-6 zile [5] și apare în urma inhalării de spori de dimensiuni mici (<5 μm), aceștia fiind singurii care pot ajunge până la nivelul bronșiolelor terminale și alveolelor. De aici, sporii sunt fagocitați și transportați pe 2 căi:
  - **Diseminare limfatică** până la nivelul ganglionilor mediastinali, unde sunt transformați în forme vegetative și determină necroză ganglionară, cu mediastinită hemoragică.
  - **Diseminare hematogenă** în urma unei bacteriemii, care va conduce la afectare sistemică [4].
- **Antraxul "de injecție"** apare după un interval de ore sau zile de la administrarea subcutanată sau intravenoasă a unui produs contaminat cu spori de *B. anthracis*, în majoritatea cazurilor fiind vorba de heroină. Apare inițial o infecție locală la nivel cutanat și subcutanat, localizată mai profund decât în antraxul cutanat, care mimează fasceita necrozantă și evoluează către infecție sistemică.

Toate cele patru forme de antrax descrise mai sus pot asocia **meningită** sau **meningoencefalită hemoragică**, ca urmare a unei bacteriemii cu *B. anthracis*, soldată cu traversarea barierei hematoencefalice de către infecție. Afectarea SNC este prezentă la circa jumătate din cazurile de antrax inhalator și reprezintă un factor de prognostic nefavorabil, deoarece patogenia infecției la nivel cerebral include apariția unor leziuni de arterită cerebrală difuză și / sau de vasculită necrozantă, cu sângerări masive meningiene și cerebrale intraparenchimatoase [1].

Tabelul 1. Perioada de incubație a antraxului, în funcție de tipul de expunere

Tip de expunere	Incubație – durata medie (zile)	Incubație – limită minimă și limită maximă (zile)
Antrax cutanat	2-5 [1]	1-12 [4]
Antrax gastrointestinal	1-5 [1]	1-6 [4]
Antrax inhalator	4-6 [5]	1-7 [4]
Antrax "de injecție"	Câteva ore [6]	Câteva ore – 7 zile [6]

5. MANIFESTĂRI CLINICE

5.1. Antraxul cutanat

Antraxul cutanat este în general o boală profesională, care apare în urma contactului direct cu animalele bolnave sau cu produse de origine animală contaminate cu spori de *B. Anthracis*, cum ar fi părul de capră, lâna, pielea de ovine sau bovine, inclusiv produsele de origine animală procesate. La locul de inoculare, situat cel mai frecvent pe zone cutanate neacoperite de haine (membre și extremitatea cefalică), *B. anthracis* determină apariția unei macule, care se transformă rapid în papulă pruriginoasă. După 1-2 zile, papula se înconjoară de o coroană de vezicule cu lichid seros sau serosanguinolent. Veziculele se rup și determină aspectul caracteristic de *„pustulă malignă"*, numită și *„buba neagră"*, *„dalac"* sau *„cărbune cutanat"*, care constă într-o escară necrotică neagră, nedureroasă, apărută pe fondul unei leziuni ulcerate, cu marginile reliefate și indurate (figura 3). Escara crește progresiv în dimensiuni prin apariția unei noi coroane de vezicule, care se vor exulcera la rândul lor, cu reluarea procesului.

Figura 3. Antrax cutanat
(Sursa: Centers for Diseases Control and Prevention)

Escara este însoțită de adenopatie satelită locoregională dureroasă și este așezată pe o zonă de edem masiv al țesuturilor din jur, edem ce nu lasă godeu și este nedureros (figura 4). În formele cu afectare sistemică, apare simptomatologia generală dominată de febră, stare generală alterată și cefalee. În cazurile în care edemul este masiv, acesta poate cuprinde tot membrul sau toată regiunea afectată și poartă numele de "*edem malign*", fiind deseori însoțit de toxemie și de bacteriemie, care va conduce la însămânțarea unor țesuturi situate la distanță și la apariția formelor sistemice de boală [1].
Afectarea cutanată este în majoritatea cazurilor localizată, însă antraxul cutanat poate evolua către afectare sistemică, cu forme severe de boală și cu un tablou clinic în care simptomatologia generală devine dominantă (febră mare, frisoane, stare generală alterată, cefalee). Uneori sunt prezente și semne de afectare gastrointestinală (adenită mezenterică hemoragică), afectare respiratorie (mediastinită hemoragică) sau afectare SNC (meningită sau meningoencefalită hemoragică).
Antraxul cutanat cu afectare sistemică este definit ca fiind:

- Antraxul cu localizare cutanată periferică, dar asociat cu un edem extensiv;
- Antraxul cutanat cu localizare în regiunea cefalică sau nucală (figura 4);
- Antraxul cutanat însoțit de fenomene sugestive pentru afectarea sistemică, bacteriemie, toxemie sau afectare SNC.

Figura 4. Antrax cutanat laterocervical
(Sursa: Centers for Diseases Control and Prevention.jpg)

5.2. Antraxul gastrointestinal

Antraxul gastrointestinal apare în urma ingestiei de carne provenită de la un animal bolnav, care a fost insuficient procesată termic. Această formă de antrax apare în general sub forma unor focare de mai multe cazuri în familie sau în colectivități care consumă aceleași alimente.
Antraxul orofaringian constă în febră și odinodisfagie importantă. În unele cazuri edemul local submucos poate fi atât de mare încât să pună probleme de tip obstrucție a căilor aeriene.
Antraxul gastrointestinal debutează printr-o **etapă prodromală**, în care pacienții prezintă subfebrilitate, cefalee, astenie și hemoragii conjunctivale. Apoi urmează **etapa digestivă** cu dureri abdominale, greață, vărsături, diaree și sângerări la nivelul tractului digestiv exteriorizate sub formă de hematemeză, melenă sau sânge proaspăt în scaun [4]. La 2-4 zile de la debutul simptomatologiei, pe fondul unei diminuări a durerii abdominale, se constituie ascita [3]. Pe măsură ce boala progresează, se instalează hipotensiunea arterială și șocul toxemic, **afectarea sistemică** fiind severă [4].

5.3. Antraxul inhalator

Faza prodromală a bolii debutează după 4-6 zile de la inhalarea sporilor de *B. Anthracis* cu un sindrom pseudogripal, care constă în subfebrilitate, cefalee, stare generală alterată, mialgii, astenie fizică marcată și uneori greață, odinofagie, tuse seacă și hemoptizie.
După 4-5 zile de la debutul clinic apare o **ameliorare relativă a stării generale** (etapă care poate lipsi în formele severe), urmată însă de **progresia către etapa a doua a bolii**, caracterizată prin febră înaltă, dispnee marcată și junghi toracic. În jumătate din cazuri apare și afectarea SNC, cu sincopă, confuzie sau crize convulsive. Tot acum se constituie și **mediastinita edematoasă și hemoragică**, ca urmare a necrozei induse de toxinele *B. anthracis* la nivelul ganglionilor mediastinali. Ultima fază a bolii este **faza fulminantă**, care asociază insuficiență respiratorie, hipoxemie și șoc. Afectarea sistemică apare prin bacteriemie și toxemie, care

se traduce clinic printr-un tablou de sepsis cu insuficiențe multiple de organ, și/sau cu meningită sau meningoencefalită hemoragică. Este important de precizat faptul că pacienții cu antrax inhalator nu sunt contagioși, nefiind raportate până acum cazuri de transmitere interumană.

5.4. Antraxul de injecție

Antraxul de injecție a fost raportat la consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă, în urma utilizării de heroină contaminată cu spori de *B. anthracis*. Local, pot apărea semne de infecție cutanată, subcutanată și de țesuturi moi, cu edem locoregional masiv, dar de obicei în absența escarei negre caracteristice. Deseori evoluția este rapidă către forme sistemice, inclusiv cu afectare gastrointestinală și SNC [7]. În urma analizării datelor provenite dintr-un focar de infecție survenit la consumatorii de heroină din Scoția, în perioada 2009-2010, simptomatologia celor 47 de cazuri confirmate [6] a inclus următoarele elemente clinice, în ordinea descrescătoare a frecvenței:

- 86% din cazuri au prezentat edem și durere la locul de injectare, spre deosebire de antraxul cutanat, care este prin excelență nedureros. Durerea a fost mai puțin intensă comparativ cu cea din alte infecții subcutanate sau din fasceita necrozantă, raportate la consumatorii de droguri pe cale intravenoasă
- Stare generală alterată (74%)
- Febră (65%)
- Greață și anorexie (52%)
- Supurație la locul de injectare (52%)
- Frisoane, durere abdominală, cefalee, vărsături, prurit local, dispnee (30-50%)
- Sângerări la nivelul tractului digestiv (6%).

Diseminarea la nivel sistemic prin bacteriemie a fost raportată cu precădere la cele 13 cazuri, care au evoluat spre deces [6].

5.5. Meningita sau meningoencefalita cărbunoasă

Meningita sau meningoencefalita apar în contextul unei afectări sistemice în antrax și asociază manifestările neurologice sugestive cu tabloul clinic al antraxului cutanat diseminat sistemic, al antraxului gastrointestinal, antraxului inhalator sau al celui de injecție. Astfel, tabloul clinic general poate include, în ordinea frecvenței: febră, frisoane, greață, vărsături, cefalee, stare generală alterată, astenie, dispnee, hematemeză, tuse, junghi toracic, iar la examenul clinic se identifică alterarea stării de conștiență (79% din cazuri), deficite neurologice (44% din cazuri), semne de iritație meningiană (40% din cazuri) și pierderea cunoștinței (38% din cazuri) [8]. Este important de precizat faptul că semnele de iritație meningiană pot fi absente în etapele precoce ale bolii. Tabloul clinic din meningoencefalită include pareze de nervi cranieni, delir, comă, crize convulsive refractare la tratament și mioclonii, ca urmare a unei importante hemoragii intraparenchimatoase [4].

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

6.1. Diagnosticul epidemiologic

Diagnosticul epidemiologic presupune în primul rând identificarea unei posibile expuneri la *B. anthracis* și a căii prin care s-a realizat expunerea la infecție, conform celor descrise pe larg mai sus.

6.2. Diagnosticul clinic

Diagnosticul clinic constă în identificarea elementelor caracteristice ale tabloului clinic, în funcție de tipul de expunere la infecție. Dată fiind severitatea potențială a antraxului și lipsa unor elemente clinice patognomonice în formele sistemice de infecție, atunci când există o suspiciune clinică înaltă și niște date epidemiologice sugestive se recomandă instituirea tratamentului etiologic adecvat cât mai precoce, urmând ca diagnosticul de laborator și microbiologic să vină doar ca o confirmare ulterioară a etiologiei, fără a întârzia demersul terapeutic.

6.3. Diagnosticul de laborator

6.3.1. Diagnosticul de laborator nespecific (non-etiologic) constă în:

- Identificarea unui sindrom inflamator biologic sugestiv pentru o infecție bacteriană
- Stadializarea formei clinice de boală de la o afectare cutanată localizată, la formele severe de boală însoțite de bacteriemie și toxemie, situație în care devine extrem de importantă monitorizarea homeostaziei organismului.

Evaluarea nespecifică de laborator evidențiază:

- Leucocitoză cu neutrofilie
- Trombocitopenie
- Citoliză hepatică
- Colestază
- Hipoalbuminemie
- hiponatremie
- Hipocalcemie
- Retenție azotată

6.3.2. Diagnosticul de laborator specific (etiologic) presupune identificarea agentului etiologic,
O primă etapă constă în stabilirea tipului de produse patologice ce pot fi prelevate.
Prelevarea probelor ar trebui realizată înainte de administrarea primei doze de antibiotic. Trebuie efectuate întotdeauna două prelevări, una dintre probe fiind utilizată pentru diagnosticul microbiologic prin frotiu colorat Gram și cultură, iar cea de-a doua fiind utilizată pentru diagnosticul molecular prin tehnica PCR. Produsele patologice prelevate depind de forma clinică de boală și de localizarea infecției.
În antraxul cutanat se poate recolta sânge, lichid vezicular (din veziculele intacte) sau se pot preleva probe din baza escarei sau a ulcerului, cu tampoane sterile umectate în ser fiziologic. Unele ghiduri recomandă ridicarea cu grijă a marginii escarei [4], fără a o îndepărta sau a o manipula instrumental prea mult, pentru a nu favoriza diseminarea sistemică a infecției. În plus, se poate recolta o probă bioptică din papulă și/sau veziculă, care va fi examinată din punct de vedere histopatologic, inclusiv prin tehnici de imunohistochimie. Frotiurile colorate Gram realizate din prelevatele specifice antraxului cutanat, arată absența relativă a celulelor inflamatorii în raport cu numărul mare de bacili Gram-pozitivi imobili, încapsulați, cu caracteristicile prezentate mai sus pentru *B. Anthracis*.
În antraxul orofaringian se recoltează exsudat din baza ulcerației.
În antraxul gastrointestinal se poate recolta: probă de scaun sau tampon rectal, lichid de ascită sau sânge.
În antraxul inhalator se poate recolta: probă de spută (în măsura în care pacientul expectorează), lichid pleural sau sânge.
În antraxul de injecție produsele patologice recoltate depind de tipul de afectare clinică și pot include probe recoltate de la nivel cutanat și subcutanat, biopsii tisulare, sânge, scaun, lichid cefalorahidian (LCR), etc.
În formele de antrax cu afectare sistemică, dată fiind prinderea frecventă a SNC, este necesară efectuarea unei puncții lombare în toate cazurile, cu examinarea completă a LCR. Aspectul LCR este adesea franc hemoragic, având un număr mare de celule nucleate (pleiocitoză), în majoritate polimorfonucleare, hiperproteinorahie, hipoglicorahie. Frotiul colorat Gram din LCR poate stabili rapid diagnosticul, identificând în circa 30 de minute prezența unor bacili Gram-pozitivi imobili, încapsulați, cu caracteristicile prezentate mai sus pentru *B. Anthracis*.
Pentru toate formele de antrax, se recoltează:

- Probe de sânge seriate pentru diagnosticul serologic: una în fază acută de boală (în prima săptămână de boală) și alta în perioada de convalescență (în cea de-a treia sau a patra săptămână de boală).
- Probe de sânge pentru hemoculturi și PCR pentru *B. Anthracis*. Se trimite sânge și la laboratoarele de referință pentru efectuarea de PCR pentru factorul letal, care este o componentă a toxinei letale.

Culturile se pot realiza pe medii uzuale de tip geloză nutritivă sau geloză sânge, însă pentru culturi este indicată utilizarea laboratoarelor de referință, fiind necesară asigurarea unui nivel înalt de biosecuritate, dat fiind riscul de contaminare cu spori. Totodată, laboratoarele de referință au acces la tehnici specifice de identificare a *B. anthracis*. Tehnicile PCR se pot realiza în laboratoare de biologie moleculară.

6.4. Diagnosticul paraclinic

Diagnosticul paraclinic include totalitatea tehnicilor și metodelor de explorare care pot aduce informații relevante pentru stabilirea diagnosticului de antrax sau pentru stabilirea formei de afectare și a localizării bolii. Explorările imagistice includ radiografii, tomografii computerizate sau rezonanță magnetică. Astfel, în antraxul cutanat se poate identifica edemul subcutanat extensiv.
În antraxul inhalator se poate observa lărgirea spațiului mediastinal, cu mediastinită hemoragică însoțită sau nu de pleurezie și de infiltrate pulmonare bilaterale. Este important de reținut faptul că imaginile radiologice pulmonare pot prezenta modificări minime în faza prodromală a bolii, motiv pentru care o radiografie interpretată inițial ca fiind în limite aparent normale nu trebuie să excludă diagnosticul de antrax inhalator la un pacient cu tablou clinic sugestiv și istoric de expunere potențială la spori de *B. Anthracis*.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al **antraxului cutanat** include ectima, furunculul antracoid, pustula stafilococică, formele necrotice de erizipel și alte infecții ale pielii sau țesutului subcutanat cu componentă necrotică.
În **formele sistemice de antrax cutanat,** diagnosticul diferențial include: tularemia, tifosul tropical sau rickettsioza veziculoasă determinată de *Rickettsia akari*.
Elementele clinice caracteristice antraxului sunt: escara neagră înconjurată de o coroană de vezicule, nedureroasă, inițial pruriginoasă, așezată pe o zonă de edem important, nedureros.
Diagnosticul diferențial al **antraxului orofaringian** include: difteria (dată fiind existența pseudomembranelor) dar și abcesul periamigdalian.
Antraxul gastrointestinal se pretează la diagnostic diferențial cu alte cauze de abdomen acut chirurgical: ischemia mezenterică sau ocluzia intestinală.
Antraxul inhalator trebuie diferențiat de pneumonie, gripă sau trichineloză. În antraxul inhalator afectarea pulmonară este în general minimă, această formă de boală afectând în principal spațiul și ganglionii mediastinali și mai puțin parenchimul pulmonar (figura 5).

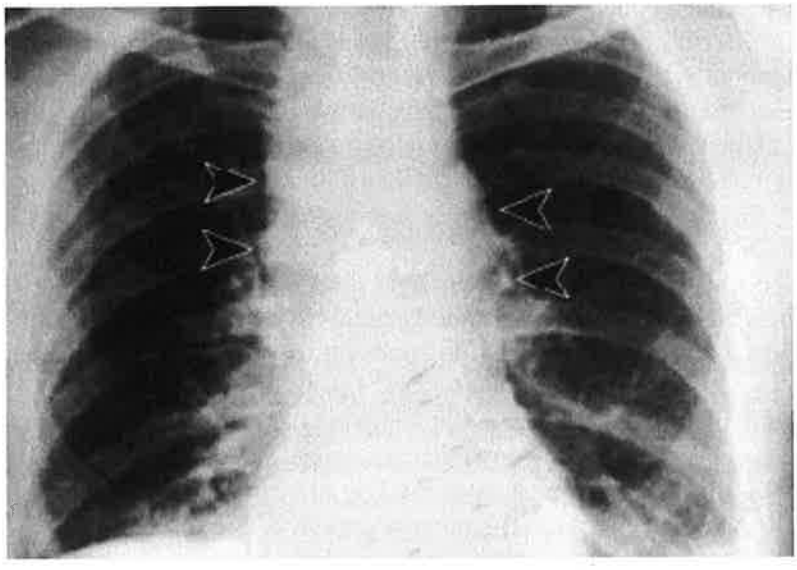


Figura 5. Antrax pulmonar (inhalator)
(Sursa: Centers for Diseases Control and Prevention.jpg)

Antraxul de injecție se pretează la diagnostic diferențial cu fasceita necrozantă și cu alte infecții cutanate sau de țesuturi moi, precum și cu alte cauze de sepsis cu punct de plecare cutanat. În antraxul de injecție, durerea locală este prezentă, dar are intensitate mică.
Meningita din antrax trebuie diferențiată de hemoragia subarahnoidiană și de alte cauze de meningite cu lichid hemoragic (tuberculoasă, *Listeria monocytogenes)*.

8. TRATAMENT

Tratamentul antraxului diferă în funcție de tipul de afectare. Principalele considerente care trebuie luate în calcul sunt:

- Este vorba despre o afectare localizată (antrax cutanat localizat) sau de una sistemică (antrax cutanat cu diseminare sistemică, antrax gastrointestinal, inhalator sau de injecție).
- Există sau nu afectare SNC.

8.1. Tratamentul etiologic

8.1.1. Tratamentul în antraxul cutanat localizat

Antraxul cutanat localizat este singura formă de boală în care poate fi administrat un singur antibiotic, per os. Antibioticul de elecție este **ciprofloxacina, 500 mg la 12 ore**, inclusiv la femeia gravidă și la copii. La copil, doza de ciprofloxacină recomandată este 30 mg/kg/zi, în două prize zilnice, fără a depăși dozele de la adulți. Durata tratamentului este de **7-10 zile** în situația în care expunerea a avut loc natural, prin contact cu

animale bolnave sau produse provenite de la animale bolnave. Durata tratamentului se prelungeşte însă la 60 de zile în situaţia în care a avut loc o expunere la spori aerosolizaţi de *B. anthracis* [9].

Pentru toate celelalte forme de boală, antibioticoterapia este întotdeauna combinată, incluzând două sau trei antibiotice, în funcţie de absenţa sau prezenţa afectării SNC. Terapia iniţială trebuie să fie administrată intravenos. Având în vedere gravitatea extremă a bolii şi mortalitatea foarte ridicată în formele sistemice, este imperios necesar ca tratamentul etiologic adecvat să fie iniţiat cât mai precoce posibil.

8.1.2. Tratamentul în antraxul sistemic, fără afectare a SNC

În **antraxul sistemic fără afectare a SNC,** tratamentul include **administrarea iniţial intravenoasă a cel puţin 2 antibiotice** [10], dintre care un antibiotic bactericid şi un antibiotic care inhibă sinteza proteinelor bacteriene, pentru a bloca sinteza toxinelor de *B. anthracis* [9]:

- **Antibioticul bactericid de elecţie este ciprofloxacina iv, 400 mg la 8 ore**, inclusiv la femeia gravidă, şi inclusiv la copii (30 mg/kg/zi, în trei prize pe zi, fără a depăşi doza de la adulţi). Ca alternative, se poate utiliza în locul ciprofloxacinei: levofloxacin, moxifloxacin sau meropenem. *B. anthracis* poate sintetiza betalactamaze, motiv pentru care penicilina G poate fi considerată antibiotic de elecţie numai după obţinerea rezultatelor antibiogramei.
- **Antibioticul care inhibă sinteza proteinelor bacteriene considerat de elecţie este clindamicina iv, 900 mg la 8 ore**, inclusiv la femeia gravidă, şi inclusiv la copii (40 mg/kg/zi, în trei prize pe zi, fără a depăşi doza de la adulţi). La adulţi şi în sarcină mai poate fi utilizat şi linezolidul iv, 600 mg la 12 ore, care la copil este clasificat ca agent alternativ. Ca alternative mai pot fi utilizate următoarele antibiotice: doxiciclina la adulţi, în sarcină şi la copil şi linezolidul la copil. Rifampicina, deşi nu inhibă sinteza proteică, este şi ea considerată o alternativă terapeutică la adulţi, în sarcină şi la copil, dată fiind sinergia sa cu celelalte antibiotice.

Antibioticoterapia asociată trebuie administrată i.v. timp de 2 săptămâni, sau până la ameliorarea clinică, după care poate fi efectuată trecerea la administrarea profilactică per os a unui singur antibiotic, până la o durată totală de 60 de zile. Antibioticul de elecţie este ciprofloxacin po, 500 mg la 12 ore la adulţi, inclusiv la femeia gravidă şi la copil. Doza pediatrică este de 30 mg/kg/zi, în două prize pe zi.

8.1.3. Tratamentul în antraxul sistemic cu afectare SNC

În **antraxul sistemic cu afectare SNC** şi în antraxul sistemic în care nu se poate efectua puncţie lombară pentru a exclude existenţa unei meningite, tratamentul include **administrarea iniţial intravenoasă a cel puţin 3 antibiotice** [10], dintre care două antibiotice bactericide şi un antibiotic care inhibă sinteza proteinelor bacteriene, pentru a bloca sinteza toxinelor *B. anthracis* [9]:

- **Antibioticele bactericide de elecţie sunt: ciprofloxacina iv, 400 mg la 8 ore**, inclusiv la femeia gravidă şi la copii (30 mg/kg/zi, în trei prize pe zi, fără a depăşi doza de la adulţi) + **meropenem iv, 2 g la 8 ore**, inclusiv la femeia gravidă (categorie care necesită doze mai mari, pentru a traversa bariera placentară) şi la copii (120 mg/kg/zi, în 3 prize pe zi, fără a depăşi doza de la adulţi). Antibioticele bactericide care pot fi utilizate ca alternative sunt: levofloxacin sau moxifloxacin. *B. anthracis* poate sintetiza betalactamaze, motiv pentru care penicilina G poate fi considerată antibiotic alternativ numai după obţinerea rezultatului antibiogramei.
- **Antibioticul care inhibă sinteza proteinelor bacteriene considerat de elecţie este linezolidul iv, 600 mg la 12 ore**, inclusiv la femeia gravidă şi la copii (30 mg/kg/zi, în trei prize pe zi la copiii sub 12 ani şi în două prize pe zi la copiii peste 12 ani, fără a depăşi doza de la adulţi). Antibioticele care pot fi utilizate ca alternative sunt: clindamicina şi cloramfenicolul. Rifampicina, deşi nu inhibă sinteza proteică, este şi ea considerată antibiotic alternativ la adulţi, în sarcină şi la copil, dată fiind sinergia sa cu celelalte antibiotice.

Asocierea de 3 antibiotice trebuie administrată i.v. timp de 2-3 săptămâni, sau până la ameliorarea clinică şi paraclinică, unele cazuri necesitând terapie i.v. timp de 6 săptămâni, Apoi se face trecerea la administrarea profilactică per os a unui singur antibiotic, până la o durată totală de 60 de zile, de elecţie fiind ciprofloxacin po, 500 mg la 12 ore la adulţi şi femeile gravide. La copii, doza de ciprofloxacină este 30 mg/kg/zi, în două prize pe zi.

Durata de administrare a tratamentului etiologic în antraxul sistemic ţine cont de datele obţinute din studii pe modele animale, care demonstrează faptul că o parte din spori pot rămâne cantonaţi la nivel alveolar o perioadă îndelungată, asociind un risc teoretic de reactivare ulterioară, prin germinarea în forme vegetative după oprirea tratamentului antibiotic. Astfel, la 42 de zile de la expunere, persistă circa 15-20% dintre spori, la 50 de zile circa 2% din spori, la 75 de zile circa 0.5-1% din spori, iar la 100 de zile sporii se mai pot identifica doar sporadic şi în cantităţi infime [1,11]. Din aceste considerente, durata administrării antibioticoterapiei a fost stabilită la 60 de zile, astfel încât să asigure eliminarea sporilor restanţi de la nivel alveolar.

8.2. Tratamentul non-etiologic

În afară de tratamentul etiologic, antraxul sistemic necesită administrarea de agenți care să neutralizeze toxinele *B. anthracis*, cum ar fi serul heterolog (utilizat în trecut) sau imunoglobulinele specifice umane sau anticorpii monoclonali anti-antigen protector, disponibili actualmente în centrele de referință.
Tratamentul patogenic în antrax include corticoterapia.
În formele de boală care prezintă serozite, sunt necesare manevre de evacuare continuă a lichidului pleural, lichidului de ascită și eventual a lichidului pericardic. Evacuarea acestor lichide biologice asigură un dublu beneficiu, atât mecanic, cât și anti-toxinic, dat fiind conținutul înalt de toxine de *B. anthracis* din aceste fluide.
În ceea ce privește intervențiile chirurgicale, acestea sunt contraindicate în antraxul cutanat localizat, deoarece manipularea escarei, incizia sau încercările de drenaj pot determina bacteriemie cu diseminare sistemică secundară. Printre puținele indicații chirurgicale în antraxul cutanat se numără formele cu edem masiv și sindrom de compartiment. Antraxul de injecție poate necesita o intervenție chirurgicală, focarul de necroză fiind mai profund decât în antraxul cutanat. În antraxul gastrointestinal o intervenție chirurgicală poate fi indicată pentru excizia porțiunilor ischemice, necrotice sau perforate de intestin.
În funcție de tipul de afectare, poate fi necesar tratamentul suportiv și terapia intensivă, în vederea asigurării homeostaziei organismului, precum și a stabilității hemodinamice, hidroelectrolitice și respiratorii.

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

Prognosticul este diferit în funcție de forma de boală. Fiind vorba despre o infecție care nu cronicizează, principalul risc este de mortalitate în faza acută, în formele fulminante de boală, care asociază bacteriemie, toxemie și sepsis cu multiple insuficiențe de organ. Rata cea mai ridicată de mortalitate a fost raportată pentru forma fulminantă a antraxului inhalator și pentru meningita sau meningoencefalita cărbunoasă.
În **formele localizate de boală** (antraxul cutanat) evoluția este în general favorabilă, cu vindecare spontană sau în urma antibioticoterapiei adecvate. Astfel, în absența tratamentului, evoluția naturală a antraxului cutanat are mortalitate de 15-20%, iar în cazurile vindecate regresia leziunii cutanate apare după 1-3 săptămâni, prin căderea spontană a crustei, care trebuie urmărită, ridicată cu penseta și incinerată după desprindere. Vindecarea se face fără cicatrice locală [1]. Mortalitatea a scăzut sub 1% pentru formele localizate ale antraxului cutanat, atunci când el beneficiază de un tratament etiologic adecvat [4].
În **formele de boală cu afectare sistemică** (antrax cutanat cu afectare sistemică, antrax gastrointestinal, inhalator și antrax de injecție) mortalitatea per ansamblu este de circa 50% la adulți și 44% la copii. În cazurile de antrax sistemic cu afectare SNC, rata de mortalitate crește la 95% la adulți și 79% la copii [8]. Astfel, apariția meningitei sau a meningoencefalitei cărbunoase în evoluția bolii va crește de circa 17.7 ori riscul de deces [8]. Factorii de risc asociați cu mortalitatea includ alterarea stării de conștiență, care crește riscul de mortalitate de 5.7 ori, precum și leucocitoza marcată la momentul prezentării la medic [8].
Antraxul orofaringian poate asocia edem local masiv, care să împiedice mecanic respirația, însă mortalitatea este mai mică decât în celelalte forme de antrax digestiv, fiind estimată la 12.5% [12].
În **antraxul gastrointestinal**, mortalitatea a fost estimată la 25-60% și este în general pusă pe seama necrozei intestinale, cu perforație de tub digestiv, toxemie și șoc [13]. La pacienții care supraviețuiesc, durata totală a bolii este de circa 10-14 zile [3].
Antraxul inhalator avea în era pre-antibiotică o mortalitate globală de 92% [1,14]. Actualmente, în contextul instituirii precoce (în primele ore și înainte de instalarea fazei fulminante a bolii) a unei antibioticoterapii adecvate și în contextul asigurării accesului la terapie intensivă, rata de mortalitate a scăzut, dar este încă foarte mare, fiind estimată la 45% [1]. Pentru cazurile care ajung în faza fulminantă a bolii, mortalitatea este de 97% atât în cazurile de antrax inhalator, cât și în cele de meningoencefalită cărbunoasă [14]. Decesul survine după aproximativ 7 zile în pofida tuturor măsurilor terapeutice și a suportului de terapie intensivă.
În cadrul focarului de **antrax de injecție** din Scoția, din perioada 2009-2010, mortalitatea a fost de 27.7% la cazurile confirmate [6].
La copii, mortalitatea raportată este de 14% pentru antraxul cutanat, 65% pentru antraxul gastrointestinal, 60% pentru antraxul inhalator și 100% pentru meningoencefalita cărbunoasă primară [15].
În formele sistemice vindecate, prognosticul pe termen mediu stă sub semnul riscului de reactivare a unor spori latenți, motiv pentru care tratamentul antimicrobian se completează cu o profilaxie antibiotică secundară, până la o durată totală de 60 de zile. În formele vindecate și fără reactivări, prognosticul pe termen lung este în general bun, depinzând de gradul de afectare din faza acută (gradul de necroză intestinală în antraxul gastrointestinal sau gradul de recuperare a funcției digestive în urma intervenției chirurgicale de rezecție intestinală).

10. COMPLICAȚII

În antraxul sistemic, complicațiile sunt în general imediate, apar în faza acută a bolii și sunt cauzate de factorii de virulență sintetizați de formele vegetative ale *B. Anthracis*. Toxina edematoasă și toxina letală induc edem, hemoragii și necroză în ganglionii care drenează zona afectată (ganglionii mediastinali în antraxul inhalator și ganglionii mezenterici în antraxul gastrointestinal).
Complicațiile sistemice ale antraxului cuprind: anemia hemolitică, trombocitopenia, hemoragiile multiorganice, coagulopatia, bacteriemia, toxemia și sepsisul cu multiple insuficiențe de organ.
Antraxul cutanat localizat este în general forma cu cea mai mică incidență a complicațiilor, însă atunci când este implicată regiunea cefalică sau nucală, poate surveni un risc vital prin edem local masiv, inclusiv cu compresie traheală și asfixie [16].
În antraxul orofaringian, edemul local masiv poate duce la insuficiență respiratorie obstructivă. În **antraxul gastrointestinal**, patogenia bolii include ulcerații la nivelul tractului digestiv, care prin progresia lor pot asocia ischemie, necroză sau perforație intestinală.
Antraxul inhalator se poate complica cu edem pulmonar acut și insuficiență respiratorie acută. **Antraxul de injecție** se poate complica cu necroze extinse la nivel subcutanat, care se pretează la diagnostic diferențial cu fasceita necrozantă, precum și cu fenomene sistemice de afectare multiorganică în urma bacteriemiei și a toxemiei.
În antraxul cu afectare a SNC, complicațiile neurologice apar prin hemoragia meningiană extinsă și hemoragie cerebrală intraparenchimatoasă.

11. PROFILAXIE

Dat fiind faptul că infecția este dobândită de la animale, măsurile de profilaxie primară includ intervenții veterinare specifice, dintre care cea mai importantă este vaccinarea anuală a animalelor ierbivore. Astfel, va fi prevenită boala la animale și implicit va scădea gradul de contaminare a mediului înconjurător cu spori de *B. anthracis*.
În România, vaccinarea se efectuează anual, primăvara, înainte de păşunat, în lunile martie-aprilie. Sunt vaccinate ovinele, caprinele, bovinele, cabalinele și în anumite condiții și porcinele. Se utilizează un vaccin viu atenuat, sub formă de suspensie de spori de *B. anthracis*. Acest vaccin conține o tulpină bacteriană atenuată, necapsulată, dar care își păstrează capacitatea de toxigeneză, ceea ce permite inducerea unui răspuns imun antitoxic, în absența bolii, prin apariția de anticorpi anti antigen protector al *B. anthracis*, acest antigen fiind componenta proteică esențială a ambelor toxine secretate de *B. anthracis*. În zonele geografice în care au existat cazuri de antrax la animale în ultimii zece ani, vaccinarea se efectuează de 2 ori pe an (la interval de 6 luni).
În situația în care apare suspiciunea unui focar de infecție la animale, se va solicita imediat examinarea animalelor de către medicul veterinar. Animalele bolnave vor fi sacrificate în condiții strict supravegheate și izolate, deoarece manipularea și deschiderea cadavrelor duce la contaminarea mediului cu o cantitate mare de spori de *B. anthracis*. Niciun produs derivat de la animalele bolnave nu va fi folosit, nici în alimentație, nici în industrie, nici în gospodărie, iar cadavrele animalelor vor fi izolate și incinerate. Decontaminarea gospodăriilor și a mediului se realizează cu soluții pe bază de formaldehidă, clor (clorură de var, cloramină) sau acid peracetic [17].
Ca măsuri de profilaxie nespecifică, pentru persoanele care lucrează în zootehnie, medicină veterinară și în industria de procesare a produselor de proveniență animală, se asigură o bună ventilație în încăperi, iar pentru personalul din laboratoarele specializate se respectă procedurile de biosecuritate.

11.1. Profilaxia specifică pre-expunere

Profilaxia specifică pre-expunere prin vaccinare poate fi indicată la personalul cu risc înalt de expunere. Vaccinarea la om se efectuează cu vaccin adsorbit (AVA), prin administrarea a **5 doze, intramuscular,** după următoarea schemă vaccinală: 0, 4 săptămâni, apoi la 6, 12 și 18 luni, după care rapel anual în cazul în care persistă riscul înalt de expunere [18].

11.2. Profilaxia specifică post-expunere

Profilaxia post-expunere este diferită în funcție de calea de expunere, astfel [19]:

- Pentru **expunerea cutanată** se indică monitorizarea clinică.
- Pentru **expunerea gastrointestinală** prin consumul de carne contaminată, se indică ca în primele 48 de ore de la expunere să se inițieze o antibioticoprofilaxie, de elecție fiind **ciprofloxacina po, 500 mg la 12 ore** la adulți, inclusiv femei însărcinate și la copii (30 mg/kg/zi, în două prize pe zi, fără a depăși dozele de la adulți), pentru o **durată de 7-14 zile.**

- Pentru **expunerea inhalatorie** la spori de antrax aerosolizați, se indică ca în primele 48 de ore de la expunere să se inițieze o antibioticoprofilaxie, iar în primele 10 zile de la expunere trebuie administrat vaccinul AVA, după cum urmează:
    - Antibioticul de elecție este **ciprofloxacina po, 500 mg la 12 ore,** la adulți, inclusiv femei însărcinate și la copii (30 mg/kg/zi, în două prize pe zi, fără a depăși dozele de la adulți), pentru o **durată de 60 de zile.**
    - Vaccinul AVA se administrează în schemă de imunizare rapidă, cu numai **3 doze, administrate subcutan**, la 0, 2 și 4 săptămâni.

Bibliografie

[1]. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Ediția a șaptea: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010.
[2]. Vietri NJ, Purcell BK, Lawler JV, Leffel EK, Rico P, Gamble CS, Twenhafel NA, Ivins BE, Heine HS, Sheeler R, Wright ME, Friedlander AM. Short-course postexposure antibiotic prophylaxis combined with vaccination protects against experimental inhalational anthrax. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(20):7813-6.
[3]. Dixon TC, Meselson M, Guillemin J, Hanna PC. Anthrax. N Engl J Med. 1999;341(11):815-26.
[4]. Wilson K. Clinical manifestations and diagnosis of anthrax. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
[5]. Kasper D, Fauci A, editori. Harrison's Infectious Diseases, Ediția a doua. New York: McGraw-Hill Education; 2013.
[6]. National Anthrax Outbreak Control Team. An outbreak of anthrax among drug users in Scotland, December 2009 to December 2010. Glasgow: Health Protection Scotland; 2011.
[7]. Booth MG, Hood J, Brooks TJ, Hart A. Anthrax infection in drug users. Lancet. 2010;375(9723):1345-6.
[8]. Katharios-Lanwermeyer S, Holty JE, Person M, Sejvar J, Haberling D, Tubbs H, Meaney-Delman D, Pillai SK, Hupert N, Bower WA, Hendricks K. Identifying meningitis during an anthrax mass casualty incident: systematic review of systemic anthrax since 1880. Clin Infect Dis. 2016;62(12):1537-45.
[9]. Wilson K. Treatment of anthrax. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018.
[10]. Pillai SK, Huang E, Guarnizo JT, Hoyle JD, Katharios-Lanwermeyer S, Turski TK, Bower WA, Hendricks KA, Meaney-Delman D. Antimicrobial treatment for systemic anthrax: analysis of cases from 1945 to 2014 identified through a systematic literature review. Health Secur. 2015;13(6):355-64.
[11]. Henderson DW, Peacock S, Belton FC. Observations on the prophylaxis of experimental pulmonary anthrax in the monkey. J Hyg (Lond). 1956;54(1):28-36.
[12]. Sirisanthana T, Navachareon N, Tharavichitkul P, Sirisanthana V, Brown AE. Outbreak of oral-oropharyngeal anthrax: an unusual manifestation of human infection with *Bacillus anthracis*. Am J Trop Med Hyg. 1984;33(1):144-50.
[13]. Kamal SM, Rashid AK, Bakar MA, Ahad MA. Anthrax: an update. Asian Pac J Trop Biomed. 2011;1(6):496-501.
[14]. Holty JE, Bravata DM, Liu H, Olshen RA, McDonald KM, Owens DK. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. Ann Intern Med. 2006;144(4):270-80.
[15]. Bravata DM, Holty JE, Wang E, Lewis R, Wise PH, McDonald KM, Owens DK. Inhalational, gastrointestinal, and cutaneous anthrax in children: a systematic review of cases: 1900 to 2005. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007;161(9):896-905.
[16]. Peck RN, Fitzgerald DW. Cutaneous anthrax in the Artibonite Valley of Haiti: 1992-2002. Am J Trop Med Hyg. 2007;77(5):806-11.
[17]. Canadian Food Inspection Agency. Cleaning and disinfection of anthrax-contaminated sites and materials. 2013. Accesat 17.02.2018. Disponibil la: http://www.inspection.gc.ca/animals/terrestrial-animals/ diseases/reportable/ anthrax/cleaning-and-disinfection/eng/1363954818609/1363954874392.
[18]. Centers for Disease Control and Prevention. Anthrax vaccine information statement. 2010. Accesat 12.12.2017. Disponibil la: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/anthrax.html.
[19]. Wilson K. Prevention of anthrax. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2018.

Capitolul 16. Rabia

As. Univ Dr. Victor Daniel Miron, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu, Prof. Univ. Dr. Adrian Streinu-Cercel

1. ISTORIC ŞI DEFINIŢII

Rabia este o zoonoză care la om evoluează întotdeauna către deces, motiv pentru care prevenţia bazată pe vaccinare este esenţială. Cuvântul "*rabie*" provine din cuvântul latin *"rabere"* care însemană "*furie*" sau "*nebunie*" [1]. Primele descrieri datează încă din secolul XXI î.Hr.[2], când era cunoscută sub denumirea de „*nebunia canină*" sau „*hidrofobie*".
În 1880, Louis Pasteur a descoperit cauza bolii, descriind virusul rabic [1,2]. Astăzi rabia este endemică la animale în majoritatea ţărilor de pe glob şi cu toate că există măsuri de profilaxie specifică foarte eficiente, rabia continuă să reprezinte o problemă majoră de sănătatea publică la nivel global.

2. ETIOLOGIE

Virusul rabic aparţine genului *Lyssavirus* (*lyssa* = turbare) din familia *Rhabdoviridae*. În această familie sunt cuprinse peste 100 de virusuri care infectează atât plantele, cât şi animalele. Particularitatea comună tuturor membrilor acestei familii de virusuri este reprezentată de morfologia în formă de glonţ sau tijă [3].
Virusul rabic este un virus neurotrop cu puternic potenţial neuroinvaziv. El are o lungime medie de 180 nm, un diametru mediu de 75 nm şi prezintă la exterior o anvelopă cu structură lipidică, care protejează genomul viral format dintr-un ARN monocatenar cu polaritate negativă.
În afara organismului uman, virusul rabic este un un virus foarte fragil, care este rapid distrus de antiseptice. Astfel, este foarte important ca imediat după ce o persoană a fost muşcată de un animal, primele măsuri să fie spălarea abundentă cu apă şi săpun, urmată de aplicarea de antiseptice locale. Virusl rabic este foarte sensibil la căldură şi la uscăciune.

2.1. Structura virusului rabic

ARN-ul viral codifică 5 proteine structurale: nucleoproteina (N), proteina fosforilată (P), proteina matrix (M), glicoproteina de suprafaţă (G) şi polimeraza ARN dependentă (L) [4].
La nivelul anvelopei virale sunt dispuse aproximativ 1800 de glicoproteine de suprafaţă, acestea fiind esenţiale în patogenia bolii [5]. Glicoproteina G este responsabilă de legarea virionilor la nivelul celulelor ţintă reprezentate de neuroni, miocite şi celulele glandelor salivare. Această glicoproteină favorizează intrarea virusului din periferie în sistemul nervos central (SNC) şi contribuie la replicarea virală şi la răspândirea trans-sinaptică a virusului în interiorul SNC. Modificările secvenţei aminoacizilor de la nivelul epitopului proteinei G conduc la modificări ale patogenităţii şi antigenicităţii virusului [2].
ARN-ul genomic este într-o strânsă legătură cu proteinele N, P şi cu polimeraza L formând împreună cu acestea din urmă un complex numit ribonucleoproteină (RNP), care asigură transcripţia şi replicarea genomului viral în citoplasma celulei gazdă [6].
Proteina matrix (M) ocupă o poziţie intermediară între RNP şi anvelopă, fiind responsabilă pentru asamblarea virusului. Morfologia virusului în formă de glonţ este asigurată de proteina M [4,6].

2.2. Replicarea virală

Ciclul replicativ viral are loc la nivelul citoplasmei celulei gazdă. Glicoproteina de suprafaţă G interacţionează cu receptorii celulei gazdă, declanşând endocitoza virionului. RNP-ul cu sens negativ este apoi eliberat în citoplasmă şi constituie şablonul pentru replicarea genelor virale de către ARN polimeraza virală (L) [7]. Pentru replicare, polimeraza virală L produce mai întâi un antigenom (ARN cu sens pozitiv) de aceeaşi lungime, care serveşte ca şablon pentru producerea genomului cu sens negativ [6,7]. În timpul sintezei lor, atât antigenomul, cât şi genomul sunt înconjurate de proteina N. RNP-ul genomic nou format, fie serveşte ca şablon pentru transcripţia secundară, fie este transportat către membrana celulară. La acest nivel, intervin proteinele M ce interacţionează cu domeniul citoplasmatic al glicoproteinei G şi cu complexul RNP, având loc astfel asamblarea şi înmugurirea virionilor nou formaţi la suprafaţa celulei gazdă [2,6,7].
În citoplasma celulelor infectate cu virusul rabic apar nişte "corpi de incluziune" acidofili denumiţi corpi *Babeş-Negri*. Deoarece aceste leziuni citopatice sunt specifice infecţiei cu virus rabic, prezenţa corpilor *Babeş-Negri* la nivelul celulelor cornului lui Ammon are valoare diagnostică, asigurând confirmarea histologică a rabiei [7].

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Incidență

Rabia este o zoonoză care afectează vertebratele cu sânge cald, de la care poate fi transmisă accidental la om. Rabia la animale este prezentă în întreaga lume, cu excepția Australiei și Antarcticii. Multe țări din Africa, Asia și America de Sud sunt endemice pentru rabia la animale. Se estimează că anual se înregistrează la nivel mondial între 50.000-100.000 de decese umane datorate rabiei [8]. Peste 90% din cazuri sunt raportate în Africa și Asia, cea mai afectată țară fiind India, care deține 60% din decesele prin rabie din Asia și 35% din decesele prin rabiei la nivel global [9]. În țările dezvoltate numărul cazurilor de rabie umană este foarte mic, astfel că în ultimii 80 de ani în SUA au fost raportate 588 cazuri de rabie umană [10]. În România, ultimul caz de rabie umană a fost documentat în anul 2012 [11,12], de atunci fiind raportate periodic suspiciuni de rabie la om, care nu au fost însă confirmate.

3.2. Sursa de infecție

Toate mamiferele sunt considerate susceptibile la rabie, animalele sălbatice fiind considerate principalul rezervor de virus rabic în natură. Animalele domestice se vor infecta de la animalele sălbatice, iar omul se poate infecta accidental de la animalele domestice și mai rar de la animalele sălbatice.
Virusul rabic persistă și se perpetuează în natură în 3 cicluri naturale:

- ***Rabia canină enzootică sau rabia urbană***
    - Este prezentă în America Centrală și de Sud, Africa, Orietul mijlociu, India, Asia de Sud-Est, zone unde se înregistrează peste 98% din cazurile de rabie umană raportate anual la nivel mondial.
    - Orice mușcătură de mamifere (câine, pisică, maimuță) suferită de un turist într-o astfel de zonă geografică este la risc de a transmite rabia, motiv pentru care turistul trebuie să se adreseze în cel mai scurt timp unui centru antirabic dintr-un spital pentru inițierea profilaxiei antirabice (vaccinare antirabică +/- imunoglobuline specifice antirabice).
    - Importul ilegal de animale (câini, pisici) din aceste zone geografice către țările dezvoltate poate conduce la apariția de cazuri de rabie de import, în cazul în care animalul era bolnav. O mușcătură produsă de un animal importat ilegal dintr-o zonă geografică la risc trebuie supusă aceluiași protocol descris mai sus la turistul mușcat în timpul voiajului într-o zonă geografică la risc.
- ***Rabia sălbatică sau silvatică:***
    - Afectează cu precădere unele mamifere carnivore sălbatice, care reprezintă rezervorul de infecție în zona respectivă:
        - Vulpea - în Europa centrală (rabia vulpină)
        - Sconși și coioți - în USA
    - De la vulpe se pot contamina o serie de animale domestice, de la care se poate infecta accidental și omul:
        - Câini
        - Pisici
        - Animale ierbivore domestice
- ***Rabia liliecilor***
    - În continentul american – liliecii hematofagi
    - În Europa – liliecii insectivori

În țările în curs de dezvoltare, animalul care transmite cel mai frecvent rabia la om este câinele. La nivel mondial, transmiterea de la câini este responsabilă de peste 90% din cazurile de rabie umană [8,13], însă și pisicile au fost raportate ca fiind vectori pentru rabie [11], cu precădere în zonele rurale și în zonele care se învecinează cu zone împădurite ce adăpostesc animale sălbatice. Maimuțele pot fi uneori surse de infecție.
În țările dezvoltate animalele cele mai frecvet implicate în transmiterea rabiei la om sunt: vulpile, liliecii, lupii, șacalii, ratonii, coioții [8,13,14]. Rozătoarele mici (șoarecii, hamsterii, inclusiv iepurii) sunt rareori infectate cu virusul rabic și nu au fost raportate ca fiind vectori de transmitere a rabiei la om [13]. Importul fraudulos de animale de companie din Africa, Asia, America de Sud reprezintă un risc de "import"al rabiei în țările dezvoltate.

3.3. Cale de transmitere

Calea principală de transmitere este contactul direct cu animalul bolnav, contact ce presupune inocularea salivei animalului infectat la nivelul unei plăgi cutanate produse prin mușcătură, zgârietură sau înțepătură în obiect ascuțit contaminat cu salivă. Riscul de transmitere este cu atât mai mare cu cât zona anatomică respectivă este mai bogată în terminații nervoase libere (ex.falangele distale ale degetelor mâinilor, extremitatea cefalică sau organele genitale). Plăgile mușcate la nivelul mucoaselor au de asemnea risc crescut de transmitere a rabiei. Alte tipuri de contacte simple cu saliva câinelui (ex.lingerea, atingerea gurii sau narinelor) la nivelul unor zone cutanate integre au un risc mult mai redus de a transmite rabia (sub 0,1%).

Interpunerea de haine în zona mușcată este un element de protecție, mai ales atunci când hainele au rămas integre după mușcătura animalului, deoarece hainele reduc sau opresc accesul salivei câinelui către piele.
Au fost însă descrise cazuri de rabie umană ca urmare a expunerii la lilieci (ex. în peșteri), fără să existe un istoric de contact direct cu aceștia [13]. Aerosolii proveniți din saliva liliecilor infectați din peșteri pot conține virus rabic, care ar putea fi inhalat de către vizitatorii peșterilor.
Manipularea animalelor infectate sau a cadavrelor acestora este foarte periculoasă, deoarece virusul rabic își poate păstra virulența în cadavrul animalului mort de rabie. Sunt citate cazuri de rabie la cei care au manipulat cadavrul unei vulpi găsite moarte pentru a-i recupera blana.
Transmiterea inter-umană a rabiei este excepțional de rară, transplantul de organe și/sau țesuturi fiind modul principal de transmitere a virusului rabic de la un om la altul [15]. Primul caz de rabie cauzat de un transplant de cornee a fost raportat în anul 1978 în SUA. De atunci și până acum au fost raportate peste 30 de cazuri de rabie asociate transplantului de organe sau țesuturi: cornee, pancreas, ficat, rinchi, inimă, plămâni, arteră iliacă etc. Interesant este faptul că o parte din aceste cazuri au fost raportate în țări cu risc endemic scăzut pentru rabie (ex. SUA și Germania) [15].
Receptivitatea la boală este generală. Comparativ cu adulții, copii au un risc de circa 4 ori mai mare să fie mușcați de către un animal bolnav [8]. Cu toate acestea, în România raportările arată că adulții sunt cei care au o adresabilitatea mai mare decât copiii la Centrele Antirabice [11]. Bărbații sunt afectați mai frecvent decât femeile, iar la copiii mici există un risc crescut ca plăgile mușcate să fie localizate la nivel facial [8].

4. PATOGENIE

După ce virusul rabic a fost transmis omului prin intermediul salivei animalului infectat, virusul rabic rămâne latent la locul de inoculare, începând perioada de incubație a cărei durată poate varia între 1-3 luni. Un factor important de risc pentru infectarea la om îl constituie mușcăturile de animal infectat localizate la nivelul mâinilor, gâtului, feței și capului, în special plăgile însoțite de sângerare. Perioada de incubație este cu atât mai scurtă, cu cât distanța de la locul mușcăturii până la SNC este mai scurtă și cu cât numărul de terminații nervoase la locul mușcăturii este mai mare, ele reprezentând căile de acces ale virusului către SNC [2]. Administrarea profilaxiei post-expunere (administrarea de ser antirabic sau imunoglobuline specifice antirabice și vaccinarea antirabică) cât mai repede după mușcătură este esențială pentru supraviețuirea individului, deoarece dacă profilaxia începe la sfârșitul incubației sau după debutul boolii, riscul de deces urcă la 100%.
Glicoproteina de suprafață G este prima care intervine în patogenia bolii. Prin intermediul ei virusul rabic se atașează la suprafața celulelor țintă [2]. Unul dintre receptorii celulari pentru virusul rabic este receptorul nicotinic al acetilcolinei de la nivelul celulelor musculare, ceea ce conduce la infecția primară a miocitelor, de la care virusul se transmite către neuroni [4,16]. Blocarea receptorului acetilcolinei ar trebui să inhibe atașarea virusului rabic la celule umane [4,17]. Cu toate acestea, virusul rabic poate pătrunde și direct în neuroni, în pofida faptului că neuronii nu exprimă receptori pentru acetilcolină, ceea ce sugerează existența și a altor receptori încă necunoscuți [4]. Virusul rabic migrează apoi centripet în lungul nervilor periferici către SNC, prin transport axonal retrograd rapid. Odată ajuns în SNC, replicarea virală devine masivă, cu afectarea tuturor neuronilor. Histologic, au fost documentate modificări inflamatorii la nivelul neuronilor, dar modificările degenerative la nivelul neuronilor sunt discrete. Dovezile pentru moartea neuronală sunt insuficiente. Aceste observații stau la baza conceptului că disfuncția neuronală este cea responsabilă de manifestările clinice din rabie. Per total, baza moleculară și patogenică a tulburărilor de comportament din rabie (inclusiv agresivitatea) nu sunt încă bine înțelese [2,4,17].
Examenul microscopic al neuronilor infectați cu virus rabic relevă adesea incluziuni intracitoplasmatice eozinofilice, cunoscute sub numele de corpii Babeș-Negri, care conțin mase de ARN viral, ribozomi și virioni [8,18]. Aceste incluziuni apar la o minoritate de celule infectate, fiind cel mai frecvent observate în celulele Purkinje ale cerebelului și în celulele cornului lui Ammon. Corpii Babeș-Negri sunt mai rar observați în neuronii corticali și în trunchiul cerebral [17]. Recent s-a deminstrat prezența corpilor Babeș Negri și în celulele non-neuronale [19].
Simultan are loc o răspândire centrifugă a virusului rabic din SNC către mai multe organe și țesuturi extraneurale: glandele salivare, limba, pielea, foliculii de păr, inima, glandele suprarenale, [4,6,17]. Replicarea virusului rabic în celulele acinare ale glandelor salivare are ca rezultat excreția virală în saliva animalelor și implicit riscul de transmitere mai departe a infecției prin intermediul salivei.
Afectarea SNC de către virusul rabic are câteva partcularități pe care nu le întâlnim la alte infecții neuroinvazive:

- Virusul rabic are un tropism strict pentru neuroni și nu pentru alte celule ale SNC, cum ar fi microglia sau astrocitele;
- Răspândirea virusului este exclusiv transsinaptică;
- În majoritatea cazurilor țesutul infectat nu prezintă dovezi histopatologice de deteriorare [20].

Răspunsul imun al organismului în rabie este total ineficient. Mecanismele prin care virusul rabic „scapă" din calea răspunsului imun al gazdei nu sunt complet elucidate. S-a demonstrat că în rabie imunitatea înăscută este perturbată printr-o întrerupere a semnalizării mediate de interferon (IFN) [4]. Totodată, sinteza anticorpilor specifici debutează tardiv, ca o consecință a izolării virusului la nivelul SNC, unde este la adăpost de celulele imune. Leziunile de neuronoliza și neuronofagia sunt limitate. Alte studii au evidențiat niveluri crescute ale IL-1 la nivelul SNC [4].

5. TABLOU CLINIC

Perioada de incubație variază între 30-90 de zile, după contactul infectant și este total asimptomatică. Incubația este mai scurtă în cazul copiilor, precum și atunci când plaga (mușcătura, zgârietura) este localizată mai aproape de SNC (față, gât) sau la nivelul unor zone bogate în terminații nervoase (falangele distale ale degetelor mâinilor, organe genitale, mucoase).

După perioada de incubație are loc debutul bolii, a cărei evoluție clinică va trece prin următoarele trei faze [2-4,17]: faza prodromală, faza neurologică acută, faza de comă și deces.

Faza prodromală are o durată cuprinsă între 0-10 zile și îmbracă un tablou clinic nespecific și polimorf alcătuit din:

- Febră
- Cefalee
- Alterarea stării generale
- Greață, vărsături
- Simptome din partea tractului respirator superior
- Anxietatea sau agitația psihomotorie
- Parestezii, dureri sau prurit la locul expunerii (ex. plaga mușcată), care apar la 50-80% dintre pacienți, fiind înalt sugestive pentru diagnosticul de rabie.

De obicei plaga mușcată este deja vindecată în momentul instalării prodromului rabiei, iar simptomele prodromale pot reflecta afectarea de către infecție a rădăcinii spinale dorsale sau a ganglionilor nervoși senzitivi aferenți zonei cu mușcătura [3,17].

Faza neurologică acută are o durată cuprinsă între 2-7 zile, începe cu semne obiective de disfuncție SNC și poate îmbraca 2 forme clinice distincte:

- *Forma encefalitică* sau forma *„furioasă"* de rabie - este prezentă la 80% din pacienții cu rabie și se manifestă prin:
  - Agitație psihomotorie extremă
  - Halucinații
  - Convulsii
  - Hiperexcitabilitate
  - Hiperestezie cutanată – cu exacerbarea simptomatologiei la cele mai mici excitații din mediul extern
  - Comportament bizar și agresiv, motiv pentru care deseori pacientul este periculos pentru cei din anturajul apropiat și pentru personalul medical.
  - Hidrofobie și aerofobie: spasme dureroase ale faringelui și laringelui, care sunt patognomonice pentru rabia encefalitică umană [4,8]. Aceste spasme apar la încercarea de a bea apă, dar și atunci când pacientul vede, aude sau își imaginează apa curgând. Spasmele pot fi declanșate și de curenții de aer. Imposibilitatea hidratării per os conduce la o senzație de sete intensă și la deshidratare.
  - Disfuncții ale sistemului nervos vegetativ:
    - Hiperpirexie (febră înaltă)
    - Hipersalivație
    - Transpirație
    - Lăcrimare
    - Midriază
    - Priapism
  - Episoade de hiperexcitabilitate care alternează de obicei cu perioade de luciditate completă, acestea din urmă devenind din ce în ce mai scurte pe măsură ce boala progresează [17].
  - Asocierea hipersalivației cu spasmele faringiene va conduce la aspectul pacientului descris în mod colocvial ca având *„spume la gură"* [17].
  - În evoluție formei encefalitice apar:
    - Disfuncția hipofizară cu tulburări ale echilibrului hidric
    - Aritmii cardiace

        - Afectarea trunchiului cerebral - care conduce la comă și deces în câteva zile de la instalarea tabloului clinic al fazei neurologice acute [4,8,17].
        - Decesul survine de obicei în primele 7 zile de la debutul clinic.
- *Forma paralitică* sau forma „*mută*" de rabie este prezentă la 20% din pacienții cu rabie și se caracterizează prin:
    - Debut insidios
    - Absența manifestărilor clinice descrise mai sus la forma encefalitică: absența hidrofobiei, aerofobiei, hiperexcitabilității și convulsiilor [4].
    - Paralizie flască progresivă, care începe adesea de la extremitatea mușcată și progresează ascendent (paralizie ascendentă de tip Landry), simetric sau asimetric producând progresiv [4,8,17]:
        - Paraplegie
        - Incontinență urinară și fecală
        - Tetraplegie
        - Afectare bulbară cu
            - Paralizie respiratorie
            - Paralizii de nervi cranieni
            - Stop cardiorespirator
        - Comă și deces

Deosebirea patogenică dintre forma encefalitică și paralitică de rabie nu a fost clar lămurită și nu pare să se bazeze pe diferențe de ordin virusologic sau antigenic [4].

6. DIAGNOSTIC POZITIV

Nu sunt disponibile teste care să permită la om confirmarea infecției cu virusul rabic înainte de debutul bolii clinice.

6.1. Diagnosticul de laborator al rabiei la animal

Diagnosticul de laborator al rabiei la animalul considerat a fi sursă potențiala de infecție este esențial, pentru că permite inițierea la om a profilaxiei post-expunere în timp util. La animal, diagnosticul poate fi efectuat fie ante-mortem, fie post-mortem [21].

6.2. Diagnosticul de laborator al rabiei la om

Suspiciunea clinică de rabie trebuie ridicată atunci când pacientul prezintă argumente epidemiologice (antecedente de plagă mușcată / contact cu saliva unui animal suspect de rabie) și argumente clinice sugestive pentru rabie (tabloul clinic encefalitic sau paralitic).
Investigațiile uzuale de laborator nu arată modificări specifice pentru rabie.
Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) nu arată modificări patognomonice pentru rabie, dar decelează unele modificări nespecifice:

- Ușoară pleocitoză cu predominența monocitelor, care nu depășește 100 celule nucleate/mm^3 și care apare din prima săptămână de boală
- Proteinorahia poate fi ușor crescută.
- Glicorahie este normală.

Investigațiile imagistice (CT sau RMN cerebral) sunt de obicei în limite normale [13].

6.2.1. Diagnosticul serologic

La un pacient care nu a fost imunizat anterior împotriva rabiei prin vaccinarea antirabică, prezența anticorpilor serici anti-rabici are valoare diagnostică, însă aceştia apar târziu în cursul evoluției bolii, uneori chiar după o lună de la debutul bolii. Deseori pacientul decedează înainte ca anticorpii anti-rabici să devină detectabili [17,21].
Unele studii arată că 20% dintre pacienții cu rabie au anticorpi anti-rabici detectabili [21]. Prezența în LCR a anticorpilor anti-rabici are valoare diagnostică, deoarece ei apar în LCR numai în timpul bolii, nu și post-vaccinal [14].

6.2.2. Diagnosticul virusologic

De-a lungul timpului au fost dezvoltate mai multe investigații specifice de laborator pentru diagnosticul ante- și post-mortem al rabiei la om. Pentru diagnosticul de certitudine al rabiei la om nu este suficient un singur test, fiind necesare mai multe teste complementare. Aceste teste pot fi efectuate din probe de salivă, ser, LCR sau prelevate bioptice cutanate provenite din zone piloase (cu conținut de minim 10 foliculi de păr), cum ar fi regiunea nucală [22].

Se recomandă ca probele să fie colectate simultan din mai multe locuri anatomice sau la interval de câteva ore sau zile [23]. Majoritatea acestor teste sunt prelucrate numai în laboratoare supra-specializate sau laboratoare de referință, nefiind investigații utilizate în practica clinică de rutină.
Prezența virusului rabic în țesuturi poate fi stabilită prin mai multe metode: detectarea antigenelor/proteinelor virale, detectarea replicării virale sau prin detectarea ARN-ului viral. Toate aceste tehnici de laborator se aplică și pentru diagnosticul rabiei la animale.

- **Detectarea antigenelor sau proteinelor virale** se poate efectua prin mai multe tehnici de laborator:
  - **Evidențierea antigenelor virale cu ajutorul anticorpilor fluorescenți - prin imunofluorescență directă** (DFAT) este recomandată de OMS ca "standard de aur" în diagnosticul rabiei și este cea mai folosită tehnică de diagnostic [24]. DFAT are ca principiu de bază marcarea cu izotiocianat de fluoresceină a anticorpilor anti-ribonucleocapsidă sau anti- nucleoproteina virală. Dacă antigenul rabic este prezent în proba prelevată de la pacient (fixată pe o lamelă), anticorpii se vor atașa de antigen și rămân fixați după spălări repetate, putând fi evidențiați cu ajutorul microscopiei în fluorescență [25]. Avantajele DFAT sunt sensibilitatea și specificitatea ridicată, precum și rapiditatea obținerii rezultatelor. Dezavantejele DFAT sunt reprezentate de subiectivitatea interpretării rezultatelor de către observator, precum și de costurile asociate microscopiei în fluorescență.
    Probele de țesut pe care se poate realiza DFAT sunt: creier, glande salivare, ficat, splină, pancreas, piele din regiunea nucală (cu foliculi de păr) și amprenta corneeană. Țesutul cerebral este cel mai potrivit pentru DFAT [26]. Tehnica este mai puțin potrivită pentru probele degradate.
    Rezultatele depind de calitatea prelevatelor trimise la laborator. Sensibilitatea DFAT este estimată la 42%, iar specificitatea la 100% [21].
  - **Imunodiagnosticul rapid (RREID)** – este o tehnică ELISA dezvoltată încă din 1986, care decelează antigenul N al virusului rabic [27]. Deși testul este foarte specific, este mai puțin sensibil decât DFAT.
    Avantajele **RREID** sunt: testul poate fi efectuat și pe probe de țesut cerebral parțial degradat; rezultatul poate fi citit calitativ cu ochiul liber; pot fi testate în același timp un număr mare de prelevate.
    Dezavantajul major al acestei tehnici este acela că poate fi efectuat numai pe probe de țesut cerebral (recoltate post-mortem), nefiind posibil diagnosticul ante-mortem. Acestă tehnică nu se folosește pe scară largă [25].
  - **Teste rapide de imunodiagnostic (RIDT)** și **teste imunohistochimice (dRIT)** Aceste teste au fost dezvoltate în ultimii ani, ele au o sensibilitate și o specificitate înaltă și oferă rezultate rapide. Din păcate, accesul la aceste teste de diagnostic este încă limitat [28,29].
- **Detectarea replicării virale** se poate face prin:
  - **Testul de inoculare la șoareci (MIT)**
    Pentru inocularea la șoareci se pot folosi numai probe proaspete obținute din aceleași țesuturi ca și în cazul DFAT [26]. După inocularea intracerebrală a șoarecilor cu vârsta cuprinsă între 3-4 săptămâni, rezultatele sunt disponibile după o perioadă de incubație de până la 28 de zile.
  - **Test de infecție rapidă a culturilor de țesuturi (RTCT)**
    RTCT constă în inocularea prelevatelor de la pacient pe culturi de neuroblastom murin [25]. Principalul avantaj al RTCT este acela că oferă rezultate mult mai rapide, în 24-48 ore [25,30]. OMS nu recomandă aceste tehnici în practica clinică de rutină, ele fiind destinate laboratoarelor de cercetare, bine echipate [31].
- **Detectarea ARN-ului viral** poate fi efectuată folosind tehnici de tip PCR:
  - **RT-PCR** (reverse-transcriptase PCR)
    Tehnica RT-PCR este folosită des pentru diagnosticul intra-vitam al rabiei la om, probele utilizate cel mai des fiind probele de salivă și biopsiile de piele prelevate din regiunea nucală [25,32]. Testul atinge o sensibilitate de 100% atunci când sunt colectate și testate cel puțin trei probe succesive de salivă, care trebuie recoltate la interval de 3-6 ore, din cauza excreției virale intermitente prin salivă a virusului rabic [32]. RT-PCR poate fi realizat imediat după ce medicul a ridicat suspiciunea de rabie, putând fi efectuat din toate tipurile de prelevate enumerate la DFAT, inclusiv LCR și urină [26].
  - **Tehnica RT-qPCR** (*quantitative real-time reverse transcriptase PCR*) are la bază transcrierea ARN-ului viral în ADNc și amplificarea acestuia folosind primeri și sonde specifice. Această tehnică are avantajul unei rate reduse de contaminare încrucișată comparativ cu RT-PCR, ceea ce îi conferă o sensibilitate mai mare [33,34].

6.2.3 Diagnosticul histopatologic

Diagnosticul histopatologic al țesuturilor biopsiate intra-vitam sau prelevate post-mortem (la necropsie) poate fi uneori util pentru confirmarea cazurilor de rabie care nu au putut fi diagnosticate prin tehnicile de rutină. Diagnosticul histopatologic se bazează pe evidențierea în țesutul cerebral a unor leziuni sugestive pentru o encefalomielită: infiltrate mononucleare, depozite perivasculare de limfocite sau polimorfonucleare. Leziunile specifice pentru rabie sunt corpusculii Babeș Negri, care sunt niște corpusculi virali acidofili situați în celulele cornului lui Ammon [35,36].

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Evaluarea atentă și rapidă a particularităților epidemiologice și clinice ale pacientului este esențială pentru un diagnostic corect. La începutul bolii rabia poate imita o multitudine de boli infecțioase sau neinfecțioase.

7.1. Diagnosticul diferențial al formei encefalitice de rabie

Forma encefalitică trebuie diferențiată la debut de [8]:

- Encefalitele acute infecțioase: encefalite produse de herpesvirusuri, arbovirusuri sau enterovirusuri. Identificarea prin PCR în LCR a acidului nucleic al virusului implicat va stabili etiologia encefalitei.
- Encefalitele postvirale, care pot apare prin mecanism mediat imunologic după rujeolă, oreion sau varicelă. Analiza LCR prin PCR poate stabili diagnosticul [3,4,8,17].
- Tetanosul poate fi confundat cu forma encefalitică de rabie. Ambele pot surveni după o mușcătură de animal. Tetanosul se poate diferenția de rabie prin:
    - Incubație mai scurtă decât în rabie
    - Existența trismusului
    - Absența meningoencefalitei.
    - Hidrofobia și aerofobia sunt mai puțin frecvente la pacienții cu tetanos comparativ cu rabia [4,17].
- Difteria
- Botulismul
- Delirium tremens
- Psihoze acute
- Intoxicații medicamentoase.

7.2. Diagnosticul diferențial al formei paralitice de rabie

Forma paralitică trebuie diferențiată de [3,4,8,17]:

- Sindromul *Guillain-Barré*:
    - Febra și disfuncția vezicii urinare poate sugera diagnosticul de rabie.
    - Sindromul *Guillain-Barré* poate apare rareori ca o complicație a vaccinării antirabice și poate fi confundat cu rabia paralitică
- Encefalita japoneză
- Malaria cerebrală
- Poliomielita

8. TRATAMENT

Rabia este o infecție letală în 100% din cazuri.Nu există un tratament etiologic specific și eficient pentru rabie. Pentru tratamentul rabiei la om au fost încercate diferite combinații de tratamente dintre următoarele [37]:

- Vaccinul antirabic (vezi capitolul Profilaxie)
- Imunoglobuline antirabice (vezi capitolul Profilaxie)
- Anticorpi monoclonali
- Ribavirină
- Interferon-alfa
- Ketamină

În anul 2005 a fost raportat cazul izolat al unei adolescente de 15 ani, nevaccinate antirabic, care a supraviețuit rabiei primind tratament cu ketamină, midazolam, ribavirină și amantadină [38].

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

În absența unor măsuri adecvate de profilaxie post-expunere instituite rapid după producerea unei plăgi cu potențial rabigen, odată cu apariția simptomelor clinice evoluția rabiei se face inevitabil către deces.

Unii autori consideră că stabilirea diagnosticului de rabie după instalarea tabloului clinic echivalează cu o "*condamnare la moarte*" a pacientului [5].

10. COMPLICAȚII

Complicația principală a rabiei este decesul pacientului.
De-a lungul timpului au fost raportate puține cazuri de vindecare, existând controverse asupra corectitudinii diagnosticului de rabie la aceste cazuri [4]. În cazul adolescentei de 15 ani care a supraviețuit, după 76 de zile de spitalizare în care a dezvoltat complicații multiple (hepatotoxicitate, dezechilibre acido-bazice, hemoliză, pancreatită), pacienta a fost externată, iar la 5 luni de la externare ea continua să prezinte sechele neurologice precum dizartria, coreoatetoza și mersul nesigur [38]. Acest caz este unic în lume prin faptul că pacienta nu primise profilaxie antirabică (vaccin și/sau imunoglobuline), spre deosebire de celelalte cazuri de supraviețuire raportate până în prezent, care primseră profilaxie [39].

11. PROFILAXIE

Deoarece rabia nu beneficiază de un tratament curativ, sigura șansă a pacientului este prevenirea bolii prin vaccinare și administrare de imunoglobuline specifice, care trebuie instituite cât mai repede posibil după expunere.
Profilaxia se poate face înaintea contactului cu un animal suspect de rabie (profilaxie pre-expunere) sau după contact (profilaxie post-expunere).

11.1. Profilaxia post-expunere

Profilaxia post-expunere (PPE) trebuie demarată cât mai rapid după contactul cu un animal cu potențial de transmitere a virusului rabic. În funcție de tipul de expunere, OMS [40] a stabilit trei categorii de risc (Tabelul 1):

Tabelul 1. Managementul plăgii rabigene în funcție de categoria de risc (adaptat după [40])

Categorie	Tip de expunere	Măsuri generale	Vaccinare post-expunere	Imunoglobuline antirabice
Categoria I	- Atingerea sau hrănirea animalului suspect de rabie - Lingerea de către animalul suspect de rabie a tegumentului intact fără soluții de continuitate	Pentru orice plagă, PPE începe imediat după incident cu spălarea minuțioasă, timp de aproximativ 15 min, cu multă apă și săpun. Pe rană se aplică apoi un preparat topic care conține iod sau alcool 70^0, sau alte antiseptice virulicide [40,41].	**NU**	**NU**
Categoria II	- Microagresiuni ale tegumentului din zone descoperite (fără haine), care nu au fost urmate de soluții de continuitate - Zgârieturi minore sau abraziuni superficiale ale tegumentului, fără sângerare		**DA**	**NU***
Categoria III	- Mușcături sau zgârieturi transdermice unice sau multiple - Lingerea de către animal a mucoaselor sau a tegumentelor cu soluții de continuitate - Expunere la lilieci		**DA**	**DA**

Legendă: *Evaluarea fiecărui caz se face individual, recomandările fiind personalizate, în funcție de: evaluarea riscului rabigen, evaluarea tipului de contact și evaluarea plăgii, etc. De exemplu, o plagă mușcată la nivelul unei zone bogate în terminații nervoase libere (ex. buricele degetelor mâinilor, fața, organele genitale) are un potențial rabigen mai mare decât o plagă localizată la extremitatea distală a membrului inferior. O plagă mușcată prin haine groase, care au rămas integre în urma mușcăturii are risc rabigen mai mic decât o plagă mușcată la nivelul zonelor descoperite de piele.

Conform tabelului 1, OMS face următoarele recomandări:

- Pentru expunerile din categoria I nu este necesară profilaxia specifică post-expunere;
- Pentru expunerile din categoria II se recomandă vaccinarea imediată;
- Pentru expunerile din categoria III se recomandă administrarea imediată a imunoglobulinelor specifice antirabice, precum și vaccinarea imediată [40,41].

Profilaxia post-expunere poate fi întreruptă în următoarele situații:

- Atunci când rabia a fost infirmată prin examene de laborator adecvate la animalul suspect
- În cazul animalelor domestice (câini și pisici) - atunci când acestea rămân sănătoase pe parcursul unei perioade de observație de 10-14 zile începând cu data mușcăturii, deoarece un animal bolnav de rabie moare în următoarele 10-14 zile. [40,41].

11.1.1. Vaccinarea antirabică post-expunere

În România, vaccinarea antirabică se practică în cadrul *Centrelor Antirabice* de pe lângă spitalele de boli infecțioase. Protocolul [41] prevede 2 scheme diferite de vaccinare corespunzătoare protocoalelor ESSEN și Zagreb aprobate de către OMS [42], astfel:

- **Schema lungă de vaccinare antirabică (ESSEN)**:
  - Constă în **5 doze** de vaccin antirabic, administrate în zilele **0, 3, 7, 14, 28** și un rapel opțional în **ziua 90**.
  - Vaccinul se adminintrează intramuscular la nivel deltoidian (la adult) sau în regiunea anterolaterală a coapsei (la copil).
  - Vaccinul nu se injectează în zona fesieră.
  - La copii se administrează aceeași doză ca la adulți.
- **Schema scurtă de vaccinare antirabică (Zagreb)**:
  - Constă în **4 doze** de vaccin antirabic, administrate după următoarea schemă:
    - **În ziua 0**: două doze administrate simultan, strict intramuscular la nivel deltoidian (braț stâng și braț drept),
    - **În zilele 7 și 21**: câte o doză.

O alternativă pentru persoanele expuse, sănătoase, complet imunocompetente, care au beneficiat de o igienă riguroasă a plăgii și de imunoglobuline antirabice de înaltă calitate, OMS a aprobat un regim de vaccinare post-expunere redusă (schema ESSEN redusă) care constă din 4 doze administrate intramuscular în **zilele 0, 3, 7 și 14** [43].

OMS are în curs de validare o schemă de vaccinare și mai redusă, compusă din 3 administrări.

Vaccinurile antirabice sunt vaccinuri cu virusuri omorâte (inactivate), preparate pe culturi de celule VERO sau pe fibroblaste de embrion de pui. Aceste vaccinuri sunt bine tolerate și au o imunogenitate crescută. Studiile clinice nu au raportat evenimente adverse importante. Sindromul Guillain-Barré a fost extrem de rar raportat.

Vaccinul administrat post-expunere și-a demonstrat siguranța și eficacitatea și la femeile gravide, fără să se raporteze o creștere a riscului de malformații congenitale sau de avort spontan [44].

Persoanele imunodeprimate, inclusiv cele cu infecție HIV avansată, se pot vaccina antirabic în siguranță, cu mențiunea că la imunodeprimați se utilizează întotdeauna schema lungă de vaccinare. Când este posibil, la această categorie de pacienți trebuie determinat la 2-4 săptămâni după vaccinare răspunsul în anticorpi neutralizanți, pentru a evalua necesitatea unei doze suplimentare de vaccin [40].

Vaccinul antirabic se poate administra și intradermic, cu aceeași eficacitate și siguranță [40].

11.1.2. Imunoglobulinele specifice antirabice

Pacienții din categoria III de risc vor primi pe lângă vaccinul antirabic și imunoglobuline specifice antirabice, care pot fi de origine umană sau ecvină. Doza este de 20 UI/kg-corp pentru cele umane și de 40 UI/kg-corp pentru cele ecvine. Imunoglobuline trebuie administrate cât mai rapid după contactul cu animalul, de preferat în ziua 0, când se administrează și prima doză de vaccin antirabic, cu mențiunea că vaccinul și imunoglobulinele specifice trebuie administrate în zone anatomice diferite, situate la distanță una de alta [40-42]. Atunci când este posibil se recomandă injectarea întregii doze de imunoglobuline în jurul plăgii mușcate, chiar și atunci când aceasta este cicatrizată. Dacă nu este posibilă administrarea întregii doze în jurul plăgii mușcate se recomandă administrarea acesteia intramuscular, la distanță de locul în care a fost administrat vaccinul antirabic.

Administrarea concomitentă a vaccinului și imunoglobulinelor antirabice nu afectează nivelul de anticorpi neutralizanți induși prin vaccinare [44], însă în situația în care imunoglobulinele specifice nu au fost disponibile la momentul inițierii profilaxiei post-expunere, se recomandă administrarea lor cât mai repede posibil, de preferat în primele 5 zile de la inițierea schemei de vaccinare [45]. Imunoglobulinele sunt contraindicate dacă au trecut mai mult de 7 zile de la debutul vaccinării antirabice. La pacienții imunodeprimați se recomandă întotdeauna administrarea de imunoglobuline specifice antirabice alături de schema lungă de vaccinare.

În cazul pacienților cu istoric de imunizare antirabică anterioară, PPE se face astfel:

- Dacă vaccinarea s-a efectuat în ultimii 5 ani: se administrează intramuscular două doze de vaccin antirabic după schema: 0 și 3 zile;
- Dacă vaccinarea este mai veche de 5 ani sau atunci când a fost incompletă se reîncepe schema clasică de vaccinare cu 5 doze (0, 3, 7, 14, 21 zile), la care se asociază imunoglobuline specifice în funcție de caz (pentru pacienți din categoria III de risc) [41].

În cazul plăgilor muşcate de câine sau pisici provenite din zone geografuce în care nu există rabie la animale, recomandările de profilaxie diferă în funcţie de statutul animalului muşcător:

- Dacă animalul este cunoscut (ex. câine vaccinat antirabic, care are stăpân) şi poate fi urmărit timp de 2 săptămâni – se recomandă temporizarea iniţierii vaccinării antirabice şi supravegherea animalului de către un medic veterinar în zilele 0, 7, 15. Dacă animalul rămâne sănătos pe parcursul perioadei de urmărire nu este necesară vaccinarea antirabică a persoanei muşcate. Dacă apar semne de rabie la animalul muşcător, atunci se insitituie de urgenţă vaccinarea antirabică şi imunoglobulinele antirabice.
- Dacă animalul muşcător a murit - se recomandă începerea vaccinării antirabice. Cadavrul câinelui este trimis la un centru de medicină veterinară, unde se efectuează teste specifice din creier pentru confirmarea sau infirmarea rabiei În cazul în care se confirmă rabia se va continua profilaxia post-expunere (vaccinarea antirabică şi imunoglobulinele specifice antirabice), iar dacă rabia este infirmată se poate întrerupe profilaxia antirabică.
- Dacă animalul muşcător este necunoscut şi nu poate fi urmărit de către un veterinar, decizia de instituire a profilaxiei anti-rabice se ia în funcţie de:
    - Carcateristicile plăgii: localizare, profunzime, prezenţa hainelor, efectuarea unei toalete locale şi a unei dezinfecţii imediate.
    - Datele existente despre animal: starea de sănătate a câinelui în momentul muşcăturii, condiţiile în care a muşcat, existenţa unor păduri cu animale sălbatice în apropiere etc.

  Ori de câte ori nu există date suficiente sau datele sunt neconcludente se recomandă instituirea profilaxiei antirabice.

În cazul unei muşcături produse de un animal sălbatic (ex. vulpe) se recomandă instituirea de urgenţă a profilaxiei antirabice (vaccinare antirabică şi imunoglobuline specifice antirabice), care poate fi întreruptă daca rabia este infirmată la animal prin metode de diagnostic specifice.

În cazul în care plaga muşcată este profundă şi dehiscentă, nu este contraindicată suturarea acesteia, sub rezerva unei dezinfecţii şi a unei toalete chirurgicale cât mai bune a plăgii.

În cazul muşcăturii de liliac, mai ales în cazul muşcăturilor produse în timpul zilei (tulburare de comportament a liliacului) sau în cazul contaminării unei plăgi cutanate cu salivă provenită de la liliac se recomandă iniţierea cât mai repede posibil atât a schemei lungi de vaccinare antirabice, cât şi a administrării imunoglobulinelor specifice antirabice.

Totodată, majoritatea plăgilor rabigene au prin definiţie şi un potenţial tetanigen, motiv pentru care la persoanele care nu au primit în ultimii 5-10 ani un rapel ATPA, DT sau DTP se va institui simultan cu profilaxia anti-rabică şi profilaxia anti-tetanică, care constă într-un rapel de ATPA, DT sau DTP (a se vedea capitolul Tetanosul).

11.2. Profilaxia pre-expunere

În primul rând se recomandă voiajorilor în ţări aflate la risc să evite contactul cu animalele necunoscute, domestice sau salbatice, vii sau moarte.

11.2.1. Vaccinarea antirabică pre-expunere

Profilaxia pre-expunere se bazează pe vaccinarea antirabică şi este recomandată persoanelor cu risc mare de expunere la rabie:

- Persoanele care lucrează în laboratoarele de cercetare, în laboratoare de diagnostic al rabiei animale, laboratoarele unde se prepară vaccin antirabic.
- Personalul medical din serviciile de prosectură, unde se manipulează ţesut cerebral uman în timpul necropsiilor.
- Medicii veterinari
- Persoanele care se ocupă de manipularea animalelor cu risc mare de transmitere a rabiei
- Pădurarii
- Speologii (care au risc mare de a veni contact în peşteri cu liliecii) şi persoanele care manipulează lilieci.
- Persoanele care se deplasează în zone cu risc crescut de rabie (ţări sărce din Africa şi Asia), ţinând cont de scopul şi natura călătoriei [21,40,41].

Schema de vaccinare pre-expunere presupune o primo-vaccinare urmată de o serie de rapeluri.

- **Primo-vaccinarea** :3 doze de vaccin administrate intramuscular în zilele 0, 7, 21 sau 28;
- **Rapeluri:**
    - **Primul rapel** - după 1 an de la primovaccinare
    - **Apoi**: la fiecare 5 ani, în situaţia în care persistă riscul de expunere la rabie [41].

Pentru persoanele cu risc crescut de expunere se recomandă dozarea titrului de anticorpi la 15 zile după primovaccinare și apoi la fiecare 6 luni. OMS recomandă efectuarea unui rapel de fiecare dată când titrul de anticorpi neutralizanți pentru virusul rabic scade sub 0.5 UI/mL [40].
Profilaxia rabiei la om presupune profilaxia rabiei la animale, aceasta din urmă bazându-se pe vaccinarea antirabică a animalelor sălbatice și domestice. De asemenea se recomandă reglementarea importului de animale și luarea de măsuri drastice împotriva importului ilegal de animale.
În cazul în care o persoană vaccinată pre-expunere suferă un accident de expunere la rabie (plagă rabigenă) nu va fi scutită de schema curativă. Practic, o persoană imunocpmpetentă vaccinată antirabic pre-expunere, în cazul unei plăgi rabigene va primi o schemă simplificată de vaccinare anti-rabică (ziua 0 și ziua 8), fără imunoglobuline. La imunodeprimat se recomandă și imunoglobuline.

Bibliografie

[1]. Pearce JM. Louis Pasteur and rabies: a brief note. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2002;73(1):82-.
[2]. Singh R, Singh KP, Cherian S, Saminathan M, Kapoor S, Manjunatha Reddy GB, Panda S, Dhama K. Rabies – epidemiology, pathogenesis, public health concerns and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. Veterinary Quarterly. 2017;37(1):212-51.
[3]. Rupprecht CE. Rhabdoviruses: rabies virus. Medical Microbiology Edited by Baron S. 1996.
[4]. Bassin S, Rupprecht C, Bleck T. Rhabdoviruses. In: Bennett JE, Raphael D, Blaser. MJ, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2010. p. 2249-58.
[5]. Cernescu C. Rhabdoviridae. In: Cernescu C, editor. Virusologie Medicală. București: Ed. Medicală; 2012. p. 227-35.
[6]. Davis BM, Rall GF, Schnell MJ. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). Annual review of virology. 2015;2:451-71.
[7]. Albertini AA, Ruigrok RW, Blondel D. Rabies virus transcription and replication. Adv Virus Res. 2011;79:1-22.
[8]. Leung AK, Davies HD, Hon K-LE. Rabies: epidemiology, pathogenesis, and prophylaxis. Advances in Therapy. 2007;24(6):1340-7.
[9]. World Health Organization. Rabies. Epidemiology and burden of disease. Accesat 05.01.2020 la: https://www.who.int/rabies/epidemiology/en/.
[10]. Pieracci EG, Pearson CM, Wallace RM, Blanton JD, Whitehouse ER, Ma X, Stauffer K, Chipman RB, Olson V. Vital Signs: Trends in Human Rabies Deaths and Exposures - United States, 1938-2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(23):524-8.
[11]. Najar H, Streinu-Cercel A. Epidemiological management of rabies in Romania. Germs. 2012;2(3):95-100.
[12]. Robardet E, Bosnjak D, Englund L, Demetriou P, Martin PR, Cliquet F. Zero endemic cases of wildlife rabies (classical rabies virus, RABV) in the European Union by 2020: an achievable goal. Trop Med Infect Dis. 2019;4(4).
[13]. Jackson AC. Update on rabies. Res Rep Trop Med. 2011;2:31-43.
[14]. Rupprecht CE, Willoughby R, Slate D. Current and future trends in the prevention, treatment and control of rabies. Expert review of anti-infective therapy. 2006;4(6):1021-38.
[15]. Lu XX, Zhu WY, Wu GZ. Rabies virus transmission via solid organs or tissue allotransplantation. Infect Dis Poverty. 2018;7(1):82.
[16]. Lafon M. Rabies virus receptors. Journal of neurovirology. 2005;11(1):82-7.
[17]. Jackson A, Johannsen E. Rabies and other rhabdovirus infection. In: Kasper D, Fauci A, editors. Harrison's Infectious Diseases. 17th ed: McGraw-Hill Education; 2010. p. 959-65.
[18]. Durai R, Venkatraman R. Human rabies and its prevention. British Journal of Hospital Medicine. 2006;67(11):588-93.
[19]. Lahaye X, Vidy A, Pomier C, Obiang L, Harper F, Gaudin Y, Blondel D. Functional characterization of Negri bodies (NBs) in rabies virus-infected cells: evidence that NBs are sites of viral transcription and replication. Journal of virology. 2009;83(16):7948-58.
[20]. Ugolini G. Rabies virus as a transneuronal tracer of neuronal connections. Advances in virus research: Elsevier; 2011. p. 165-202.
[21]. Consales C, Bolzan V. Rabies review: immunopathology, clinical aspects and treatment. Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases. 2007;13(1):5-38.
[22]. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies. Diagnosis in animals and humans. Accesat 07.01.2020 la: https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/animals-humans.html.
[23]. Hemachudha T, Wacharapluesadee S. Antemortem Diagnosis of Human Rabies. Clinical Infectious Diseases. 2004;39(7):1085-6.
[24]. World Health Organization. Rabies. Diagnosis. Accesat 10.01.2020 la: https://www.who.int/rabies/about/home_diagnosis/en/.
[25]. Mani RS, Madhusudana SN. Laboratory diagnosis of human rabies: recent advances. The Scientific World Journal. 2013;2013.

[26]. Yousaf MZ, Qasim M, Zia S, Ashfaq UA, Khan S. Rabies molecular virology, diagnosis, prevention and treatment. Virology journal. 2012;9(1):50.
[27]. Perring P, Rolling P, Sureau P. A rapid rabies enzyme immuno-diagnosis (RREID): a useful and simple technique for the routine diagnosis of rabies. Journal of biological standardization. 1986;14(3):217-22.
[28]. Lembo T, Niezgoda M, Velasco-Villa A, Cleaveland S, Ernest E, Rupprecht CE. Evaluation of a direct, rapid immunohistochemical test for rabies diagnosis. Emerg Infect Dis. 2006;12(2):310-3.
[29]. Voehl KM, Saturday GA. Evaluation of a rapid immunodiagnostic rabies field surveillance test on samples collected from military operations in Africa, Europe, and the Middle East. US Army Med Dep J. 2014:27-32.
[30]. Duong V, Tarantola A, Ong S, Mey C, Choeung R, Ly S, Bourhy H, Dussart P, Buchy P. Laboratory diagnostics in dog-mediated rabies: an overview of performance and a proposed strategy for various settings. International Journal of Infectious Diseases. 2016;46:107-14.
[31]. World Health Organization. WHO expert consultation on rabies: second report: World Health Organization; 2013.
[32]. Dacheux L, Reynes J-M, Buchy P, Sivuth O, Diop BM, Rousset D, Rathat C, Jolly N, Dufourcq J-B, Nareth C, Diop S, Iehlé C, Rajerison R, Sadorge C, Bourhy H. A reliable diagnosis of human rabies based on analysis of skin biopsy specimens. Clinical Infectious Diseases. 2008;47(11):1410-7.
[33]. Fooks AR, Johnson N, Freuling CM, Wakeley PR, Banyard AC, McElhinney LM, Marston DA, Dastjerdi A, Wright E, Weiss RA. Emerging technologies for the detection of rabies virus: challenges and hopes in the 21st century. PLoS neglected tropical diseases. 2009;3(9):e530.
[34]. Hayman DT, Banyard AC, Wakeley PR, Harkess G, Marston D, Wood JL, Cunningham AA, Fooks AR. A universal real-time assay for the detection of Lyssaviruses. Journal of virological methods. 2011;177(1):87-93.
[35]. Centers for Disease Control and Prevention. Rabies. Histologic examination. Accesat 10.01.2020 la: https://www.cdc.gov/rabies/diagnosis/histologic.html.
[36]. Farahtaj F, Alizadeh L, Gholami A, Tahamtan A, Shirian S, Fazeli M, Nejad ASM, Gorji A, Niknam HM, Ghaemi A. Natural Infection with Rabies Virus: A Histopathological and Immunohistochemical Study of Human Brains. Osong Public Health Res Perspect. 2019;10(1):6-11.
[37]. Jackson AC, Warrell MJ, Rupprecht CE, Ertl HC, Dietzschold B, O'Reilly M, Leach RP, Fu ZF, Wunner WH, Bleck TP, Wilde H. Management of rabies in humans. Clin Infect Dis. 2003;36(1):60-3.
[38]. Willoughby RE, Jr., Tieves KS, Hoffman GM, Ghanayem NS, Amlie-Lefond CM, Schwabe MJ, Chusid MJ, Rupprecht CE. Survival after treatment of rabies with induction of coma. N Engl J Med. 2005;352(24):2508-14.
[39]. Centers for Disease Control and Prevention - MMWR. Recovery of a patient from clinical rabies --- Wisconsin, 2004. Accesat 10.01.2020 la: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5350a1.htm.
[40]. Publication WHO. Rabies vaccines: WHO position paper--recommendations. Vaccine. 2010;28(44):7140-2.
[41]. Centrul Antirabic - Institutul National de Boli Infectioase "Prof. Dr. Matei Balș". Protocol terapeutic - Profilaxie antirabică și antitetanică. Accesat 10.01.2020 la: https://www.mateibals.ro//html/docbals/antirabic/protocol_antirabic.pdf.
[42]. Organization WH. WHO expert consultation on rabies: second report: World Health Organization; 2013.
[43]. Rupprecht CE, Briggs D, Brown CM, Franka R, Katz SL, Kerr HD, Lett S, Levis R, Meltzer MI, Schaffner W. Evidence for a 4-dose vaccine schedule for human rabies post-exposure prophylaxis in previously non-vaccinated individuals. Vaccine. 2009;27(51):7141-8.
[44]. Toovey S. Preventing rabies with the Verorab vaccine: 1985-2005 Twenty years of clinical experience. Travel Med Infect Dis. 2007;5(6):327-48.
[45]. Khawplod P, Wilde H, Chomchey P, Benjavongkulchai M, Yenmuang W, Chaiyabutr N, Sitprija V. What is an acceptable delay in rabies immune globulin administration when vaccine alone had been given previously? Vaccine. 1996;14(5):389-91.

Capitolul 17. FEBRA BUTONOASĂ

Şef Lucrări Dr. Cristiana Cristea

1. INTRODUCERE. DEFINIŢII

Introducere

Febra butonoasă (FB) este o zoonoză produsă de *Rickettsia conorii*, boala fiind cunoscută şi sub denumirea de *"febra de Marsilia"* sau *"febra pătată mediteraneană"* [1].

FB face parte din grupul *"febrelor pătate"* alături de febra pătată a munţilor stâncoşi, febra africană de căpuşă, febra pătată japoneză şi tifosul de căpuşă din nordul Asiei [2].

Definiţie

FB este o boală acută infecţioasă produsă de *Rickettsia conorii,* care se transmite la om de la câine, prin intermediul căpuşei câinelui (*Rhipicephalus sanguineus).* Această boală se caracterizează printr-o evoluţie autolimitantă cu febră, exantem caracteristic şi imunitate specifică durabilă.

2. ETIOLOGIE

Rickettsia conorii (Rc) este agentul etiologic al FB şi are trăsături genetice comune cu ricketsiile responsabile de restul febrelor pătate (ex. *R. rickettsi, R.africae, R.sibirica, R.japonica, R.slovaca*) [1].

R.conorii este un cocobacil Gram negativ, cu dezvoltare strict intracelulară, în citoplasma celulei gazdă. Rc are dimensiuni mici (0.3-1 μm) şi posedă un genom de dimensiuni foarte mici. În mod similar virusurilor, rickettsiile nu cresc pe medii uzuale acelulare, ci numai pe medii celulare. Peretele celular este asemănător cu cel al bacteriilor Gram negative, conţinând peptidoglicani şi lipopolizaharide (LPS) [1].

Rickettsiile posedă un număr mare de antigene proteice de suprafaţă. Dintre acestea, *OmpA (*190 kDa) şi *OmpB* (135 kDa) conţin epitopii conformaţionali, reprezentând astfel ţintele imunităţii umorale şi bazele antigenice ale serotipării [1].

3. EPIDEMIOLOGIE

FB este singura rickettsioză din grupul *"febrelor pătate"* care este raportată în România. Boala evoluează endemic în ţările din jurul Mării Mediterane (sudul Franţei, Spania, Africa de Nord, Italia, Grecia, Turcia, Israel), Mării Caspice şi Mării Negre (Crimeea) [2,3]. *Rickettsia conorii* a mai fost identificată în India, Pakistan, Etiopia, Kenya, Africa de Sud şi Maroc [1], boala purtând nume diferite în funcţie de regiunea geografică.

Rezervorul de infecţie este animal, fiind reprezentat de:

- Câine - în Europa şi în America de Nord
- Rozătoarele sălbatice - în Africa

Calea de transmitere este prin intermediul unui vector artropod, reprezentat de:

- Căpuşa câinelui - *Rhipicephalus sanguineus*
- Căpuşe din genul *Ixodes* - care parazitează rozătoarele sălbatice din Africa

Căpuşele sug sângele unui animal bolnav aflat în timpul unui episod de rickettsiemie, ocazie cu care se vor infecta şi vor dezvolta o infecţie infraclinică persistentă. Dacă o căpuşă infectată înţeapă accidental omul, în timpul acestui prânz infectant, ea va inocula rickettsii la locul înţepăturii, fapt care va conduce la infectarea omului. Omul infectat va dezvolta boala, dar nu va putea transmite infecţia altor persoane, deoarece transmiterea interumană a *Rickettsia conorii* nu este posibilă.

Poarta de intrare este cutaneomucoasă, putând fi reprezentată de:

- Excoriaţii tegumentare sau
- Mucoasa conjunctivală

Poarta de intrare la om este de obicei reprezentată de tegumentele degetelor, contaminarea având loc de regulă în timpul procesului de deparazitare manuală a câinelui, care constă în extragerea şi strivirea căpuşelor fixate de pielea câinelui. Fiind greu de extras din pielea câinelui, sângele din abdomenul căpuşelor ajunge pe tegumentele câinelui şi pe degetele omului, iar rickettsiile din sângele căpuşei vor penetra prin soluţiile de continuitate de la nivelul degetelor (microleziuni periunghiale) sau prin mucoasa conjunctivală, unde sunt transportate cu propria mână (autoinoculare)[3].

La nivelul porții de intrare se va forma o escară neagră, care reprezintă *șancrul de inoculare.*
Receptivitatea la boală este generală, toate grupele de vârstă fiind expuse acestei infecții, dar cei mai afectați sunt adulții. Distribuția pe sexe M:F este 1,7 :1 [3], bărbații fiind mai des afectați decât femeile. Boala are caracter sezonier, majoritatea cazurilor fiind depistate în sezonul cald (iunie-septembrie), fapt datorat ciclului biologic al căpușei [1].
Imunitatea dobândită prin boală este de lungă durată.

4. PATOGENIE

După inoculare, rickettsiile disemineză de la poarta de intrare pe cale sanguină. Datorită tropismului marcat pentru endoteliul vascular, rickettsiile se ataşează de celulele endoteliale ale vaselor mici și mijlocii [3]. După pătrunderea în interiorul celulelor endoteliale, rickettsiile se replică în citoplasma acestora și difuzează ulterior de la o celulă la alta [1,3]. Focarele de infecție endotelială pot fi extinse și se însoțesc de creşterea permeabilității vasculare, edem şi hemoragie locală, care stau la baza manifestărilor clinice din FB [1]. Mecanismele de apărare ale gazdei au drept țintă distrugerea bacteriilor intracelulare și se bazează pe limfocitele T citotoxice CD8+, precum şi pe citokinele secretate de macrofage şi limfocite T (interferonul gama, TNF-alfa). Macrofagele și limfocitele T formează infiltrate inflamatorii în jurul vaselor afectate de infecție. Se produce astfel o vasculită sistemică, care este responsabilă de apariția manifestărilor clinice specifice FB:
- Erupția maculo-papuloasă generalizată, meningo-encefalita
- Afectărilor pluriorganice: leziuni de vasculită în plămâni, cord, pancreas, ficat, tractul gastro-intestinal și rinichi [1]

Afectarea hepatică constă în leziuni de necroză hepatocelulară multifocală şi leziuni granulomatoase [1], obiectivate prin creşterea moderată a valorilor transaminazelor serice.
Șancrul de inoculare (afectul primar) de la poarta de intrare este consecința necrozei dermo-epidermice și a edemului perivascular [1].
FB se asociază cu un status procoagulant, care se soldează însă rareori cu tromboze venoase profunde [1]. Pacienții cu FB prezintă o scădere a imunității mediate celular, cu reducerea numărului de limfocite CD4 și alterarea profilului de citokine [3].

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Perioada de incubație în FB variază între 4-15 zile, incubația medie fiind de 7 zile [1].
Debutul FB **este brutal**, cu febră înaltă 39-40^{0}C, frisoane, astenie fizică, cefalee atroce, mialgii difuze, rahialgii și artralgii [1].
Șancrul de inoculare este prezent la 50% din pacienți cu FB și este reprezentat de o ulcerație cutaneomucoasă cu diametrul de 0,5-1 cm, acoperită de o escară neagră. Această leziune cutanată nedureroasă este localizată de obicei pe trunchi sau membre și se însoțește de o adenopatie satelită dureroasă. Atunci când poarta de intrare este mucoasa conjunctivală se observă o hiperemie conjunctivală, însoțită de edem palpebral, prurit și adenopatie regională.
Faza de stare a bolii începe după 3 zile de la debutul febrei, fiind anunțată de apariția unei erupții maculoeritematoase.
Exantemul din FB se caracterizează prin:
- Apare în pusee repetate pe parcursul a mai multe zile.
- Este generalizat, afectând trunchiul, membrele (inclusiv palmele și plantele) și fața [2].
- Inițial apar macule de culoare roz, care se transformă rapid în papule indurate, iar acestea la rândul lor se transformă în mici noduli cutanați de culoare roșie, de unde provine și denumirea de exantem *"butonos"*.
- Distanța dintre elementele eruptive depășește de obicei 10 cm.
- Erupția poate deveni purpurică pe membrele inferioare, fapt considerat un marker de gravitate [2].
- Erupția poate lipsi la copil și în infecțiile subclinice (forme abortive).

Febra persistă în timpul perioadei de stare a bolii.
Manifestările extracutanate sunt reprezentate de:
- Meningită limfocitară (11% din cazuri)
- Miocardită (10% din cazuri)
- Insuficiență renală (6% din cazuri)
- Hemoragie digestivă
- Hepatomegalie și splenomegalie [1,2]

- Tromboză venoasă profundă (10% din cazuri) [1]
- Retinită și tulburări de vedere la pacienții cu FB cu poartă de intrare conjunctivală
- Manifestări clinice din partea mai multor organe: greață, vărsături, stare confuzională, obnubilare, somnolență, fatigabilitate, astenie, hipotensiune arterială.

Faza de declin și convalescența survin după 10-14 zile de la debut. În această etapă pacientul este afebril, iar nodulii cutanați pălesc și dispar treptat.

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul pozitiv de FB se bazează pe prezența mai multor categorii de criterii:

- ***Criterii epidemiologice***:
  - Contactul cu căpușa sau cu sângele de căpușă, cu ocazia deparazitării manuale a câinilor
  - Înțepătură de căpușe
- ***Criterii clinice***:
  - Febră persistentă
  - Exantem caracteristic
  - Prezența șancrului de inoculare
- ***Criterii de laborator nespecifice*** (modificările biologice nespecifice) [1,2]:
  - Leucopenie. Uneori, în perioada de stare poate apărea hiperleucocitoză
  - Trombocitopenie
  - Anemie
  - Citoliză hepatică
  - Hiponatremie
  - Hipocalcemie
  - Hipoproteinemie
  - Creşterea creatininei serice
  - Tulburări de coagulare
- ***Criterii de laborator specifice*** - care asigură diagnosticul etiologic pe baza testelor de laborator specifice.
  - *Diagnosticul serologic* este considerat de elecție, metoda cea mai utilizată fiind imunofluorescența indirectă [2]. Acest test serologic detectează anticorpi față de antigenele de grup specifice *Rickettsiilor* implicate în *"febrele pătate"*.
    Anticorpii de tip IgM pot fi detectați din prima săptămână de boală.
    Anticorpii de tip IgG pot fi detectați după a doua săptămână de boală. Aceștia ating titrul maxim după 2 luni, urmând ca ulterior titrul lor să scadă.
    Confirmarea etiologică a unei infecții recente se bazează pe:
    - Prezența anticorpilor de tip IgM cu un titru $\geq$ 1/64 sau
    - Creşterea de $\geq$ 4 ori a titrului de anticorpi în două probe recoltate la interval de 7-10 zile
    - Un titru de anticorpi IgG $\geq$ 1/256 este sugestiv pentru o infecție recentă
    - O creştere de $\geq$ 4 ori a titrului IgG între două probe recoltate la interval de 1-2 săptămâni

    La debutul bolii rezultatele testelor serologice pot fi negative.
  - *Detectarea rickettsiilor în sânge sau în prelevatul bioptic cutanat din escară* prin tehnici de biologie moleculară (PCR) este posibilă dar nu se folosește de rutină, accesul la aceste tehnici de diagnostic fiind limitat [1].
  - *Identificarea pe culturi celulare a rickettsiilor din sânge* este disponibilă doar în laboratoarele de Securitate biologică de nivel 3 [2].

7. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial în FB se poate efectua cu:

- **Boli febrile eruptive de etiologie infecțioasă**:
  - Rujeola
  - Rubeola
  - Febra tifoidă
  - Leptospiroza
  - Septicemii
  - Febra recurentă
  - Tifosul exantematic
  - Alte rickettsioze

- Menigococemia
- Infecția gonococică diseminată
- Sifilisul secundar
- Enteroviroze
- Mononucleoza infecțioasă [3]

- **Boli febrile eruptive de etiologie neinfecțioasă**:
  - Vasculita cu complexe imune
  - Purpura trombocitopenică idiopatică
  - Colagenoze
  - Febra reumatică
  - Leucoze cu sindrom hemoragipar
  - Reacții alergice postmedicamentoase [3]

8. TRATAMENT

Bolnavul cu FB trebuie spitalizat, boala intrând în grupa A de boli transmisibile, cu internare, tratament și declarare nominală obligatorie.

8.1. Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic se face cu:

Pentru adulți:
- Tetraciclină 2g/zi, po, în 4 prize/zi (la interval de 6 ore), timp de 7 zile sau
- Doxiciclină 200 mg/zi, po, în 2 prize /zi (la interval de 12 ore), timp de 7 zile

Pentru copii:
- Azitromicină po, 12 mg/kg/zi, în priză unică sau
- Claritromicină po, 15mg/kg/zi, în 2 prize (la interval de 12 ore) [2]

Pentru femeia gravidă:
- Josamycine po, 3g/zi, timp de 8 zile [2]

8.2. Tratamentul patogenic

Tratamentul patogenic este necesar în formele severe de FB și constă în:
- Glucocorticoizi iv
- Perfuzii de reechilibrare hidroelectrolitică
- Susținerea funcțiilor vitale (circulatorie, cardiacă, renală) [1]

În **complicațiile neorologice** se recomandă corticoterapie sistemică [1].

Complicațiile oculare se tratează cu:
- Doxiciclină po, 100 mg x 2/zi, timp de 2-3 săptămâni, la care se asociază cortizon topic (colir)
- În formele severe, cu scăderea acuității vizuale se recomandă corticoterapie iv (metilprednisolon puls, iv, 1g/zi x 3 zile, după care continuă cu prednison, po, 3-4 săptămâni [4]

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

Prognosticul este în majoritatea cazurilor favorabil, el depinzând de co-patologiile pacientului și de rapiditatea instituirii tratamentului adecvat. La copii și adulții fără comorbidități, inițierea rapidă a tratamentului specific asigură o evoluție benignă a bolii [1,3]. Sub un tratament adecvat febra scade după 48 de ore.

Factorii de risc pentru forme severe de boală sunt:
- Diabetul zaharat
- Insuficiența cardiacă
- Alcoolismul cronic
- Vârstnicii
- Deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază [1,3]

Formele severe se caracterizează prin afectări multiviscerale: neurologice, cardiovasculare, pulmonare, renale [1,3]. În formele severe, pot apărea complicații cu risc letal: coagulopatie, insuficiență renală acută, insuficiență hepatică acută [3].

Mortalitatea la pacienții spitalizați este de 2,5%, dar poate ajunge la 33% în formele severe cu afectări multiviscerale [3].

10. COMPLICAȚII

FB este în marea majoritate a cazurilor o boală benignă, cu mortalitate scăzută (2,5%).
Complicațiile apar mai ales la pacienții cu factori de risc și sunt reprezentate de [1,3]:

- Complicații cardiace: miocardita, pericardita
- Insuficiența hepatică
- Insuficiența renală
- Trombocitopenie
- Complicații neurologice:
    - Meningită limfocitară
    - Sindrom Guillan-Barré
    - Polineuropatie cronică inflamatorie demielinizantă
    - Polineuropatie motorie și senzitivă, care are răspuns favorabil la doxiciclină, po 200mg/zi, 7 zile.
- Complicații oculare [4]:
    - Conjunctivită
    - Keratită
    - Uveită
    - Retinită
    - Neuropatie optică
    - Afectarea nervilor cranieni perechile III, VI

Pentru decelarea complicațiilor cardiace este nevoie de radiografie cardiopulmonară, ecocardiografie, EKG.
Pacienții cu forme severe de FB necesită:

- Supravegherea funcției hepatice, renale prin controlul periodic al transaminazelor (ALT, AST), coagulării, creatininei, ureei, ionogramei, hemoleucogramei.
- Montarea unui cateter *Swan-Ganz* pentru monitorizarea hemodinamică a pacienților care necesită perfuzii de reechilibrare hidroelectrolitică.

11. PROFILAXIE

Măsurile de profilaxie nespecifică a FB cuprind:

- Respectarea regulilor de educație sanitară
- Prevenirea tentativelor de extragere manuală a căpușelor din pielea câinilor parazitați
- Dezinsecția cotețelor
- Deparazitarea câinilor conform indicațiilor medicului veterinar
- Purtarea de zgarde respingătoare de căpușe

Antibioticoprofilaxia postexpunere este recomandată atunci când expunerea a avut loc și se poate face cu:

- Doxiciclină, po, 100 mg la 12 ore, timp de 5 zile [1,2]

Bibliografie

[1]. Walker DH, Blanton LS. *Rickettsia rickettsii* and other spotted fever group rickettsiae (Rocky Mountain spotted fever and other spotted fevers) [Chapter 188]. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:2198–205.
[2]. E Pilly.Maladies infectieuses et tropicales, 2012, 23e Édition, Les rickettsioses à tigues (group boutonneux), 318-319
[3]. Jason FOkulicz, Boutonneuse Fever, medscape, march11, 2016
[4]. Andre Marques,P.Simoes Unusual bilateral retinitis secundary to Rickettsia conorii infection , Oftalmologia -vol 39, No1, pp61-67, 2015

Capitolul 18. LEPTOSPIROZA

Şef Lucrări Dr. Cristiana Cristea

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢIE

Introducere

Leptospiroza este o boală infecţioasă a oamenilor şi animalelor cauzată de nişte spirochete patogene din genul *Leptospira*. Boala era cunoscută în China încă din antichitate, fiind observată la lucrătorii din orezării. În 1886 *Adolf Weil* a descris forma icterică de leptospiroză, care este însoţită deseori de insuficienţă renală. Rolul şobolanului ca sursă de infecţie pentru leptospiroza umană a fost descoperit în 1917.

Definiţie

Leptospirozele sunt zoonoze răspândite pe tot globul, care afectează însă predominent zonele tropicale şi subtropicale în timpul sezonului ploios [1]. După zonele geografice şi condiţiile în care au fost descrise pentru prima dată, leptospirozele au primit diferite denumiri, cum ar fi: *febra japoneză de toamnă, febra de mlaştină, meningita porcarilor, febra câmpurilor de orez* etc. Boala are un tablou clinic polimorf, având deseori afectări pluriviscerale, cauzate de leziuni de vasculită (endotelită) difuză [1, 2].

2. ETIOLOGIE

Leptospirele (L) fac parte din familia *Spirochetaceae,* genul *Leptospira*, care are 2 specii distincte: *L. biflexa* şi *L. interrogans*. Specia *L. interrogans* este patogenă atât pentru om, cât şi pentru animale şi cuprinde 230 serovaruri (serotipuri), grupate în 23 de serogrupuri [2].

Serovarurile frecvent implicate în cazurile de leptospiroză umană sunt : *L.pomona, L.hebdomadis, L.icterohaemorrhagiae, L.canicola, L.grippothyphosa, L.seroe, L.australis, L.autumnalis* [2]. Leptospirele sunt bacterii aerobe elongate, mobile, spiralate, helicoidale, cu ambele extremităţi arcuite în forma de cârlig. Lungimea L este cuprinsă între 6-20 μm, iar diametrul este de 0,1 μm [1]. Mobilitatea L este asigurată de un flagel (filamentul axial), care străbate întreg corpul L şi este vizibil la microscopul electronic [1]. La microscopul optic, L se observă bine în câmp întunecat sau după impregnare argentică. Ele se cultivă pe medii artificiale speciale, care conţin albumină-polisorbat şi necesită incubare prelungită.

3. EPIDEMIOLOGIE

Sursa de infecţie este reprezentată de animalele bolnave sau purtătoare sănătoase:

- Animale sălbatice: şobolani, şoarecele de pădure şi de câmp.
- Animale domestice: câini, pisici, cai, bovine, ovine, porcine [1, 2].

Animalele pot face infecţii cronice inaparente sau boli clinic manifeste cu evoluţie prelungită. Pe parcursul infecţiei animalele elimină leptospire vii prin urină, contaminând solul şi apa din bălţi, lacuri, canale de irigaţie, orezării.

Căile de transmitere ale bolii la om sunt:

- Transmiterea directă, prin contactul direct cu animalul infectat.
- Transmiterea indirectă, prin contact cu solul sau apa contaminată cu urină provenită de la animalele bolnave, aceasta fiind cea mai frecventă cale de transmitere a bolii la om.

Poarta de intrare a leptospirelor este de obicei cutanată, fiind reprezentată de excoriaţii sau soluţii de continuitate tegumentare, dar leptospirele pot pătrunde şi prin tegument integru.

Alte porţi de intrare mai rar implicate sunt :

- Mucoasa conjunctivală.
- Mucoasa digestivă: ingestia de alimente/apă potabilă contaminată cu urină provenită de la animale infectate.
- Mucoasa respiratorie [1].

Factorii de risc pentru expunere la infecţia cu leptospire sunt:

- În 75% din cazuri - diverse activităţi de recreere efectuate în apă dulce, stătătoare, contaminată cu urină provenită de la animale bolnave (lacuri, bălţi, iazuri, bazine): pescuit, îmbăiere, înotat, canoe, kayak, triathlon, surfing.

- În 25 % din cazuri - activități profesionale: veterinari, muncitorii din abatoare, crescătorii de porci, piscicultură, irigații, orezării, salubritate, întreținere rețele de apă etc.

Receptivitatea este generală. Boala are deseori caracter profesional, afectând cu predilecție următoarele profesii : pescari, lucrători în irigații, salubritate, orezării, abatoare, vânători, veterinari, îngrijitori și crescători de porci [2]. Din această cauză boala afectează cu predilecție bărbații (raportul M/F fiind de 9/1) și este mai frecventă la vârsta adultă, cazurile pediatrice fiind foarte rare.

Leptospirozele sunt mai frecvent întâlnite în țările calde cu umiditate crescută, deoarece L supraviețuiesc în solurile umede și în apele dulci.

Boala are caracter sezonier, fiind mai frecventă în sezonul cald. În țările tropicale, cele mai multe cazuri apar în sezonul ploios, iar în zonele temperate la sfârșitul verii și începutul toamnei, datorită inundațiilor ce favorizează răspândirea infecției [1,2].

4. PATOGENIE

De la poarta de intrare cutaneomucoasă, leptospirele trec în sânge producând bacteriemie (leptospiremie), apoi disemineză în numeroase organe (ficat, plămâni, rinichi), inclusiv în LCR și în ochi. Mărimea inoculului influențează durata incubației, astfel încât cu cât inoculul infectant este mai mare, cu atât incubația este mai scurtă.

În producerea leziunilor tisulare intervin mai multe mecanisme: invazia tisulară a leptospirelor, eliberarea de endotoxine și enzime bacteriene (hemolizine) [3].

Modificările morfopatologice inițiale în leptospiroză sunt reprezentate de o vasculită la nivelul capilarelor, manifestată prin edem endotelial, necroză și infiltrat limfocitar. Această vasculită capilară difuză este prezentă în toate organele și este responsabilă de tabloul clinic al bolii:

- ***În rinichi*** - leptospirele produc nefrită interstițială și necroză tubulară. Insuficiența renală se datorează afectării tubulare și hipovolemiei secundare deshidratării, precum și alterării permeabilității capilare [1].
- ***În ficat*** - leptospirele produc necroză centrolobulară și proliferarea celulelor Kupffer. Icterul este rezultatul disfuncției hepatocelulare.
- ***În pulmon*** – leptospirele produc alveolită hemoragică ce poate evolua spre deces [1].
- ***Hipovolemia și șocul*** apar ca urmare a unei hipermeabilități capilare sistemice.
- ***Coagulare intravasculară diseminată (CID), sindromul hemolitic-uremic, purpura trombocitopenică*** pot apărea în formele severe. Trombocitopenia este factor de prognostic nefavorabil și marker de evoluție severă, cu risc de sângerare.

După faza acută a infecției, însoțită de leptospiremie, apar anticorpii opsonizanți responsabili de eliminarea spirochetelor din torentul circulator și din organism, precum și de apariția reacției inflamatorii ce produce leziunile secundare de organ din stadiile finale ale bolii. În ciuda epurării lor din sânge, leptospirele pot persista săptămâni-luni în tubii renali, în creier și în ochi [1]. La om, leptospiruria durează până la 60 zile.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Incubația variază între 7-12 zile (cu extreme între 2-21 zile) [1].

Debutul bolii este brutal, cu febră înaltă, boala evoluând în două faze: inițial faza septicemică apoi faza imunologică. Tabloul clinic este extrem de polimorf. După gradul de afectare renală au fost descrise 2 forme clinice [2].

5.1. Forma anictерică pseudogripală

- Este cea mai frecvent întâlnită, reprezentând 80% din totalitatea cazurilor de leptospiroză.
- Se manifestă clinic prin febră înaltă, cefalee, mialgii difuze și artralgii [2]. Uneori mai pot apărea conjunctivită, exantem morbilliform/rujeoliform și dureri abdominale ce pot mima uneori un tablou pseudochirurgical.
- La examenul obiectiv se constată: hepatomegalie, splenomegalie și uneori poliadenopatii.
- În absența antibioterapiei semnele clinice regresează în 5-6 zile.
- În unele cazuri apare meningita leptospirotică, caracterizată prin:
  - Reapariția febrei, care se însoțește de algii difuze și sindrom meningean.
  - La puncția lombară se extrage un LCR cu următoarele particularități:
    - LCR clar (limpede),
    - Citologie de ordinul *sutelor* de celule nucleate pe mmc, cu predominența limfocitelor sau cu procente similare de neutrofile și limfocite.
    - Hiperproteinorahie moderată
    - Glicorahie normală.

- Evoluția meningitei leptospirotice este de obicei bună.
- Mult mai rar pot apărea alte manifestări neurologice (encefalite, mielite), precum și complicații oculare tardive (uveite și iridociclite) [2].

5.2. Forma pluriviscerală

Forma icterică pluriviscerală *(boala Weil)* este provocată cel mai frecvent de *L.ictero-haemorrhagiae.*
După trei zile de febră și algii difuze apar manifestări pluriviscerale severe, organele fiind afectate în grade diferite.

- *Manifestările hepatice* constau în: icter cu hiperbilirubinemie mixtă, creșterea moderată a transaminazelor (ALT, AST), fără fenomene de insuficiență hepatocelulară. Mai sunt descrise colecistite și pancreatite.
- *Manifestările renale* sunt produse de o nefrită tubulo-interstițială, ce generează o insuficiență renală acută, care evoluează de obicei cu diureză păstrată, dar alteori se însoțește de oligoanurie. Rabdomioliza agravează insuficiența renală. Deseori sunt necesare 1-2 ședințe de hemodializă renală [2].
- *Manifestările neurologice* sunt similare cu cele descrise la forma anictерică.
- *Manifestările cardiovasculare* sunt: miocardita, pericardita, tulburările de ritm, șocul cardiovascular.
- *Manifestările pulmonare* constau în dureri toracice, tuse și hemoptizie. Modificările radiologice pulmonare se caracterizează prin opacități nesistematizate, infiltrate pulmonare, revărsate pleurale. În formele severe poate apărea sindromul de detresă respiratorie acută a adultului [1, 2].
- *Manifestările hemoragice* sunt reprezentate de hemoragiile cutaneomucoase și de cele viscerale. Severitatea trombocitopeniei se asociază cu gravitatea insuficienței renale. Hemostaza nu este semnificativ afectată.

6. DIAGNOSTICUL POZITIV

Diagnosticul de suspiciune în leptospiroză se bazează pe:

- Criteriile epidemiologice descrise la capitolul *Epidemiologie.*
- Criteriile clinice descrise la capitolul *Manifestări clinice.*
- Modificarea unor analize nespecifice de laborator:
  - Hiperleucocitoză cu neutrofilie, trombocitopenie moderată / severă, limfopenie.
  - Hiperbilirubinemie mixtă, cu predominența celei conjugate.
  - Creșterea moderată a transaminazelor, a LDH și CK.
  - Creșterea creatininei.
  - Modificările sedimentului urinar: hematurie, leucociturie, albuminurie [2].
- în meningita leptospirotică: LCR clar, cu pleocitoză predominent limfocitară, hiperalbuminorahie, normoglicorahie.

Pentru decelarea complicațiilor leptospirozei sunt necesare și alte investigații: radiografia pulmonară, EKG, ecografia abdominală.

Diagnosticul de certitudine în leptospiroză (diagnosticul etiologic) se bazează pe:

Diagnosticul serologic - este folosit în mod uzual pentru confirmarea leptospirozei. Tehnicile utilizate sunt:

- *Tehnica ELISA* prin care se decelează anticorpii antileptospirotici de tip IgM, care se pozitivează începând cu ziua a 7-a de febră. Diagnosticul poate fi confirmat pe baza unui singur test serologic dacă titrul de anticorpi este de minimum 1/400 [2]. Creșterea în dinamică de 4 ori a titrului de anticorpi între 2 teste serologice efectuate în prima și a 2-a săptămână de boală confirmă diagnosticul de leptospiroză.
- *Tehnica MAT* (aglutinare microscopică sau aglutinare-liza) se pozitivează din ziua a 10-a de boală, titrul minim semnificativ pentru diagnostic fiind 1/100, cu creștere în dinamică de peste 4 ori / săptămână [2]. Acest test ar trebui repetat din cauza fenomenului de co-aglutinare și a fenomenului de seroconversie tardivă.
- *Testele serologice rapide*, efectuate pe bandelete sunt utilizate în special în zonele endemice, ele nefiind disponibile în țara noastră.

Diagnosticul molecular (tehnica PCR) evidențiază ADN-ului leptospirelor în sânge, LCR sau urină [1].

- Testele PCR din ser se pozitivează din primele zile de boală și se negativează către ziua 10 de boală.
- Testele PCR din LCR și urină ar trebui efectuate între zilele 7-21 de boală.

Atunci când aceste teste sunt disponibile ar trebui utilizate de primă intenție în diagnosticul infecției acute.

Diagnosticul direct nu mai este folosit în practica clinică curentă. El se baza pe:

- *vizualizarea leptospirelor la microscopul în câmp întunecat* în sânge, urină sau LCR
- *izolarea leptospirelor în culturi pe medii speciale* (mediul *Fletcher*) din sânge, LCR sau urină
- *inocularea la cobai.*

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Leptospiroza - forma anictерică pseudogripală trebuie diferențiată de [3]:

- Gripa
- Enterovirozele
- Febra tifoidă
- bruceloza
- Tularemia
- Malaria
- Rickettsiozele
- Legioneloza
- Pneumoniile
- Pielonefrite
- Miocarditele
- Tuberculoza pulmonară.

Meningita leptospirotică trebuie diferențiată de alte meningite cu LCR clar:

- Meningitele virale
- Meningitele bacteriene la debut
- Meningite decapitate prin antibioterapie
- Meningita tuberculoasă
- Meningita cu listeria
- Meningococcemie.

Formele icterice de leptospiroză trebuie diferențiate de:

- Hepatitele acute virale
- Febra galbenă
- Tularemia
- SEpsisul sever
- Febrele hemoragice: *Denga, Lassa, Ebola, Marburg, infecții cu Hantavirus* [2]
- Colecistita
- Angiocolita
- Pancreatita
- Icterele toxice.

8. TRATAMENT

În România, leptospiroza este o boală infecțioasă acută cu declarare și spitalizare obligatorie. Formele severe sunt internate în secții de terapie intensivă pentru monitorizarea funcțiilor vitale. Leptospirele sunt sensibile la peniciline, macrolide şi cicline.

8.1. Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic trebuie instituit cât mai precoce posibil pentru a reduce mortalitatea, pentru a scurta durata bolii şi pentru a reduce excreția urinară de leptospire.

- *În formele ușoare și medii de leptospiroză* se recomandă:
  - Doxiciclină, per os, 100 mg la 12 ore. Doxiciclina este contraindicată la copil.
  - Amoxicilina, iv, 100 mg/kg/zi, fracționată în 3 prize pe zi, la interval de 8 ore;
  - Ceftriaxonă, iv, 1g/zi, iv, doză unică zilnică.

  Durata tratamentului variază între 7-10 zile, în funcție de severitatea formei clinice.
- *În formele severe de leptospiroză:*
  - Antibioticul de elecție este penicilina G, iv, doza zilnică fiind de 100.000 U/kgc/zi, aceasta fiind fracționată în 4 prize zilnice (la interval de 6 ore) [4].
  - Alte antibiotice recomandate pentru leptospiroza severă sunt:
    - Ceftriaxonă iv, 1g/zi, doză zilnică unică la adult, iar la copil 50 mg/kg/zi, timp de 7-10 zile;
    - Ampicilină iv, 100 mg/kg/zi, doza zilnică fiind fracționată în 3-4 prize/zi (la interval de 6-8 ore), timp de 7-10 zile;
    - Amoxicilină-acid clavulanic, iv, câte 1,2 g, la fiecare 8 ore, timp de 7-10 zile;

Cu excepția doxiciclinei, toate celelalte opțiuni terapeutice sunt eficace în formele severe de boală și asigură eliminarea portajului renal.
La femeia gravidă cu leptospiroză severă se recomandă pencilină G sau eritromicină iv (în caz de alergie la penicilină).
La inițierea tratamentului există riscul declanșării reacției Herxheimer [2].

8.2. Tratamentul non-etiologic

Tratamentul non-etiologic este indicat în funcție de severitatea formei clinice.

- Este necesar repausul la pat timp de 1-2 săptămâni în formele ușoare/medii și de 2-4 săptămâni în formele severe [4].
- *Tratamentul simptomatic* constă în antitermice, antialgice, sedative.
- *Tratamentul patogenic* vizează corectarea deshidratării, a hipotensiunii arteriale sau a diatezei hemoragice. Se instituie tratament de reechilibrare hidroelectrolitică, acido-bazică și aport caloric parenteral.
- La pacienții cu *meningită leptospirotică* se recomandă:
  - Tratament depletiv cu manitol 20% (1g/kgc/zi, timp de 2-3 zile), perfuzii cu glucoză hipertonă și furosemid iv.
- La pacienții cu *insuficiență renală acută* (cu oligurie sau anurie) se forțează diureza cu furosemid iv în doze mari (până la 1000 mg/zi) [4]. La pacienții care nu răspund la tratamentul conservator se inițiază hemodializă sau dializă peritoneală.
- La pacienții cu *miocardită sau afectare pulmonară severă* se administrează corticoterapie iv.

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

Leptospiroza este o boală tratabilă, al cărui prognostic depinde de rapiditatea diagnosticului și promptitudinea instituirii tratamentului specific și adecvat.
Administrarea precoce a tratamentului etiologic asociat cu cel suportiv reduce semnificativ mortalitatea bolii.
Întârzierea cu 3 zile a tratamentului etiologic poate conduce la creșterea riscului de forme severe de boală.
Formele ușoare și medii de leptospiroză reprezintă 90% din totalitatea cazurilor [3]. Pentru formele severe de boală mortalitatea medie este estimată la 10%, putând varia între 5-40% [3]. Pacienții vârstnici și cei imunodeprimați au risc crescut de deces.
Factorii de prognostic nefavorabil [4] în leptospiroză sunt:

- Icterul
- Oliguria
- Hemoragiile : hematemeza, melena, hemoptizia, hemoragiile conjunctivale, hematuria, gingivoragiile.
- Modificările auscultatorii pulmonare: raluri crepitante sau bronșice.
- Modificările traseului EKG: tulburări de repolarizare, unde T anormale
- Miocardita
- Insuficiența cardiacă
- Alterarea stării de conștiență: prostrație
- Vârsta peste 60 ani

Evoluția formelor anicterice este de obicei favorabilă, dar în formele icterice letalitatea poate ajunge la 5-10%.
Cele mai frecvente cauze de deces sunt insuficiența renală, hemoragia masivă, sindromul de detresă respiratorie acută (ARDS).
La femeia gravidă în primele 2 trimestre de sarcină infecția poate provoca avort spontan, iar în ultimul trimestru de sarcină se poate complica cu deces perinatal [1].
În majoritatea formelor medii de boală, funcția hepatică și renală revin la normal, inclusiv la cei care au necesitat hemodializă.
O treime din pacienții cu meningită leptospirotică pot rămâne cu cefalee pe termen lung.
La pacienții cu uveită leptospirotică poate apărea pierderea acuității vizuale sau vederea încețoșată, prin apariția de precipitate de keratină în camera anterioară.

10. COMPLICAȚII

Formele severe de leptospiroză pot afecta orice organ și pot evolua spre insuficiență multiorganică [1].
Principalele complicații ale leptospirozei sunt:

- Insuficiență renală acută,

- Insuficiență hepatică
- Insuficiență respiratorie
- Şocul cardiovascular
- Miocardită
- CID
- Sindromul hemolitic-uremic.

Aceste complicații necesită terapie suportivă și monitorizarea continuă a insuficienței renale, hepatice, a complicațiilor hematologice și neurologice. Pacienții cu forme severe trebuie transferați în servicii de terapie intensivă pentru monitorizarea funcțiilor vitale, deoarece boala poate evolua rapid spre colaps cardiovascular și șoc.

Pacienții cu insuficiență respiratorie severă necesită ventilație mecanică și corticoterapie iv [3,4]. Este necesară și monitorizarea cardiologică, deoarece pot apărea aritmii: tahicardie ventriculară, fibrilație atrială sau flutter.

La pacienții cu insuficiență renală, inițierea precoce a hemodializei sau dializei peritoneale reduce semnificativ riscul de deces [1].

Bolnavii cu boala Weil pot beneficia de transfuzii cu sânge integral sau concentrat trombocitar. În caz de complicații oculare se recomandă colir oftalmic cu cortizon.

Pacienții cu forme severe de boală necesită spitalizare prelungită până la corectarea insuficienților organice și obținerea recuperării totale [4].

Bolnavii cu tulburări cardiace necesită supraveghere de specialitate.

11. PROFILAXIE

Datorită prezenței unui rezervor natural animal de infecție foarte extins, precum și din cauza apariției de noi serovaruri de leptospire, eradicarea leptospirozei la animale este imposibilă.

- ***Măsurile generale de prevenire a apariției leptospirozei la om*** constau în:
  - Deratizarea locuințelor și împrejurimilor acestora.
  - Animalele domestice care trăiesc în habitatul uman trebuie vaccinate împotriva leptospirozei, pentru a reduce riscul apariției bolii.
- ***Măsurile individuale de prevenire a apariției leptospirozei la om*** sunt:
  - Evitarea scăldatului în ape stătătoare băltite, contaminate cu excrete de animale sau în bazine cu apă neclorinată.
  - În caz de contact al pielii cu sol umed sau ape murdare, se recomandă spălarea imediată cu apă și săpun apoi dezinfecție. Persoanele cu risc profesional de expunere vor purta echipament de protecție: mănuși, ochelari, bocanci, combinezoane [2].
- ***Chimioprofilaxia*** cu doxiciclină 200 mg/săptămână se aplică persoanelor cu expunere de scurtă durată sau aflate în zone cu risc crescut (catastrofe naturale, raiduri în zone endemice) [2, 3].
- ***Vaccinarea antileptospirotică*** este disponibilă numai pentru serogrupul *L.ictero-hemorrhagiae.* Se folosește un vaccin inactivat, injectabil. Schema de vaccinare este compusă din 3 doze: 2 doze la interval de 15 zile și o a 3-a doză după 6 luni. Ulterior sunt necesare rapeluri la fiecare 2 ani. Vaccinarea este indicată numai pentru profesiile aflate la risc.
- ***Profilaxia postexpunere*** se recomandă numai în caz de contaminare accidentală în laborator.

Bibliografie

[1]. David A Haake, Paul N.Levett, [Chapter 241], Leptospirosis, In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th edition, 2015,Churchill Livingstone, Elsevier, Leptospirosis, pages 2714-2718.

[2]. E Pilly. Maladies infectieuses et tropicales, 2018, 26e Édition, Leptospiroses, 388-392.

[3]. Sandra G Gompf , Leptospirosis, Med Scape, may- 18, 2017

[4]. Kobayashi Y. Human leptospirosis:Management and prognosis, J Postgrad Med.2005,Jul-Sept; 51(3): 201-204.

Capitolul 19. TRICHINELOZA

Şef Lucrări Dr. Valentina Ruxandra Moroti-Constantinescu

1. INTRODUCERE ŞI DEFINIŢII

Trichineloza sau trichinoza (T) este o zoonoză, încadrată în bolile parazitare invazive, care apare de obicei în urma ingestiei de alimente derivate din carne crudă sau insuficient preparată termic, contaminate cu un parazit microscopic cunoscut sub numele de *Trichinella spiralis (Ts)*.
Incidenţa trichinelozei este actualmente în scădere, datorită îmbunătăţirii controlului veterinar al cărnii de porc, a creşterii gradului de informare şi avertizare a populaţiei asupra riscului de T în urma consumului de carne crudă sau insuficient pregătită termic, cât şi datorită progreselor înregistrate în ceea ce priveşte prepararea cărnii în sine (prepararea termică, îngheţarea prealabilă etc). Totuşi, persistă încă un risc crescut de trichineloză la consumatorii de carne de vânat.

2. ETIOLOGIE

Trichineloza (T) este cauzată de un nematod (vierme cilindric) microscopic, din genul *Trichinella*.
Mai multe specii de *Trichinella* pot cauza boala la om, cea mai frecvent implicată fiind *T. spiralis (Ts)*, care are distribuţie ubicuitară la nivel mondial şi reprezintă totodată şi cea mai frecvent întâlnită specie de *Trichinella* la porci. *Ts* poate infecta porcii, mistreţii, caii, vulpile şi şobolanii. *T. britovi* este mai rar întâlnită decât *Ts* şi poate infecta o serie de carnivore din Europa şi din vestul Asiei: cai, mistreţi, vulpi sau urşi. (1, 3)
Alte specii de *Trichinella* care sunt mult mai rar întâlnite şi au areale geografice mai restrânse de distribuţie, infectează o serie de animale sălbatice, care nu sunt consumate în mod uzual de om:

- *T. pseudospiralis* - mamifere şi păsări sălbatice: urşi, mamifere omnivore, păsări.
- *T. nativa*: urşii polari, cai, vulpi, mistreţi.
- *T. nelsoni* - animale de pradă din Africa: hiene, lei, pantere.

3. EPIDEMIOLOGIE

Trichineloza (T) este răspândită în întreaga lume, declarându-se anual circa 10.000 cazuri noi [1]. Un studiu care a analizat cazurile raportate între 1986–2009 a raportat un număr de 65.818 cazuri, dintre care 42 de decese, înregistrate în 41 de ţări. Majoritatea cazurilor au provenit din Europa, în special din România, din statele fostei Uniuni Sovietice şi alte ţări central-europene. Alte ţări cu prevalenţă mare a trichinelozei sunt China, Thailanda, Mexic, Argentina şi Bolivia [2].
În general, trichineloza apare sub forma unor mici focare epidemice, legate de consumul aceluiaşi aliment de către mai mulţi comeseni. De menţionat că este riscantă inclusiv gustarea unor cantităţi foarte mici de carne crudă sau insuficient preparată termic, în timpul preparării sale.
Rozătoarele reprezintă principalul rezervor responsabil pentru endemicitatea trichinelozei. Animalele carnivore/omnivore (porcii şi urşii) se hrănesc cu rozătoare infestate sau cu carnea altor animale infestate. Diferitele specii de *Trichinella* au gazde favorite printre animalele carnivore/omnivore (vezi mai sus). Omul reprezintă o gazdă accidentală şi se infestează mai frecvent cu *T. spiralis* provenită de la porc, din cauza consumului preponderent al acestui tip de carne. Infestările cu *Trichinella* pot avea caracter sezonier, în funcţie de obiceiurile alimentare, culturale, religioase ale populaţiei din zona respectivă. Aşa se explică de ce multe cazuri de trichineloză apar iarna, în jurul Crăciunului, după "tăierea porcului" şi "pomana porcului". În ordinea frecvenţei, următoarea sursă de infestare pentru om este reprezentată de carnea de vânat (mistreţ, urs), carnea de cal [1] sau chiar carnea de vânat acvatic (morse). În mod excepţional sunt implicate carnea de pasăre sau de broască ţestoasă [2].

4. ETIOPATOGENIE

Trichinella este ingerată odată cu carnea, care conţine chişti (larve vii închistate). Sub acţiunea sucului gastric şi pepsinei, larvele sunt eliberate din chişti şi vor invada mucoasa intestinului subţire, unde se vor transforma în viermi maturi, cu o lungime de cca 2.2 mm femela şi de 1.2 mm masculul. Durata de viaţă în intestinul subţire

este de aproximativ 4 săptămâni. După prima săptămână, femelele fertilizate eliberează larve timp de 2-3 săptămâni, iar larvele migrează pe cale venolimfatică în mușchii striați, unde se închistează într-un perete chistic. *T. pseudospiralis* este singura specie care nu se închistează. Fenomenul de închistare este complet în 4-5 săptămâni, larvele închistate rămânând viabile mai mulți ani. Uneori, are loc moartea in situ a larvelor închistate, urmată de calcificarea lor. Ingestia larvelor vii închistate odată cu carnea insuficient preparată termic asigură perpetuarea *Trichinellei*, prin reluarea ciclurilor de dezvoltare [1]. Miocardul poate fi uneori și el sediul migrării larvelor în faza acută, cu risc de miocardită, dar fără risc de închistare și de cronicizare.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

5.1. Faza evolutivă digestivă

Primele semne și simptome sunt digestive, de tip gastrointestinal nespecific și apar de regulă la 1-2 zile după consumul cărnii infestate, manifestându-se prin greață, vărsături, diaree și dureri abdominale, simptomatologie care persistă în medie o săptămână. Simptomele digestive sunt cu atât mai precoce și mai intense cu cât inoculul infectant este mai mare, astfel încât după ingestia unui aliment puternic infestat poate apărea o enterită fulminantă, în timp ce după ingestia unui aliment slab infestat, simptomatologia digestivă poate lipsi [3].

5.2. Faza evolutivă sistemică

În cursul celei de-a doua săptămâni după ingestia alimentului infestat apar simptomele sistemice clasice, care corespund migrării sanghine și localizării viscerale a larvelor. Acestea constau în mialgii, febră, edem periorbitar al feței ("boala capetelor umflate"), fatigabilitate, cefalee, frisoane, rash cutanat de tip urticarian pruriginos, tuse, hemoragii subconjunctivale, diaree sau constipație. Febra este un element clinic cvasiconstant. În funcție de mărimea inoculului infectant, simptomatologia poate varia, de la forme ușoare, cu manifestări pseudogripale nespecifice, la forme extrem de severe, cu hipereozinofilie, manifestări neurologice de tip encefalitic sau detresa respiratorie acută, miocardită și rareori deces.
Miocardita se manifestă prin tulburări de ritm sau conducere, modificări EKG, creșterea valorilor serice ale enzimelor cardiace și troponinei. În cazurile ușoare și moderate, simptomatologia se remite în câteva luni. Există și forme asimptomatice de trichineloză, unde diagnosticul poate fi susținut pe criterii epidemiologice și serologice (vezi mai jos).

6. DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de trichineloză se bazează pe următoarele criterii:

- **Criterii epidemiologice**: istoric recent de consum al unui aliment potențial infestat. Cel mai frecvent este incriminată ingestia de carne provenită de la porci sacrificați fără aviz veterinar, consumată crudă sau insuficient preparată termic, de obicei în perioada sărbătorilor de iarnă. Apoi urmează ingestia de carne de vânat: porc mistreț, urs, sau carne de cal. Un argument important este reprezentat de noțiunea de focar de mai multe cazuri, în rândul celor care au consumat același aliment infestat sau potențial infestat.
- **Criterii clinice**: prezența unei simptomatologii sugestive compusă din edeme ale extremității cefalice, mialgii importante, însoțite de obicei de febră si erupții urticariene, care survin după un episod digestiv.
- **Criterii de laborator nespecifice**: eozinofilie importantă (peste 1000/mmc), creșterea TGO, LDH, CPK și a troponinei.
- **Criterii de laborator specifice**:
  - ***Diagnosticul serologic*** care identifică anticorpii specifici anti-*Trichinella*. Reacțiile serologice EIA (*Enzyme Immune Assay*) sau ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) detectează anticorpi IgG anti-*Trichinella*, dar din păcate aceste teste nu au specificitate înaltă pentru *T. spiralis*, reacțiile fiind încrucișate cu toate celelalte specii de *Trichinella* și uneori și cu alte antigene parazitare. Anticorpii de tip IgG pot fi detectați după un interval cuprins între 12-60 zile de la momentul contaminării. Nivelul lor atinge un maxim la 2-3 luni, apoi titrul scade lent, putând fi detectați și la 10 ani după infecție. La pacienții suspectați de trichineloză, care au serologii anterioare negative sau slab pozitive, este nevoie de cel puțin 2 determinări, la interval de 2 săptămâni, pentru demonstrarea seroconversiei [1]. În cazul unor focare de trichineloză, diagnosticul poate fi pus și persoanelor asimptomatice, pe baza serologiei pozitive și a istoricului de consum de carne infestată.
  - ***Biopsia musculară***, fiind o metodă invazivă de diagnostic, nu se realizează de rutină. Ea are avantajul că permite identificarea speciei de *Trichinella,* prin teste de biologie moleculară de tip *PCR*. În mod obișnuit este nevoie de 0.2-0.5 g de țesut muscular (uman sau animal) pentru a putea fi analizate larvele prin digestie artificială sau histologic [1]. Din păcate, biopsia musculară are dezavantajul unor rezultate fals negative.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul de trichineloză poate ridica mari probleme de diagnostic diferențial în situația cazurilor izolate, deoarece semnele de debut sunt nespecifice, mimând multe alte boli, iar perioada de stare se poate preta și ea la multe diagnostice diferențiale. Astfel:

- În cazurile de trichineloză cu debut digestiv (diaree) trebuie excluse bolile diareice acute (toxiinfecții alimentare, salmoneloze, shigeloze etc).
- În cazurile de trichineloză cu debut febril însoțit de mialgii trebuie excluse gripa și numeroase alte boli cu debut pseudogripal.
- În cazurile de trichineloză cu mialgii severe, pe lângă sindroamele pseudogripale menționate mai sus, trebuie excluse și bolile reumatismale cu mialgii.
- În cazurile însoțite de edem al extremității cefalice, trichineloza se pretează la diagnostic diferențial cu bolile alergice (edem periorbitar bilateral) sau cu sindromul mediastinal (edem al jumătății superioare a corpului *in perelina*, prin compresie limfatică și venoasă în mediastin).
- Febra și hipereozinofilia din trichineloză trebuie diferențiate de alte helmintiaze invazive, dar și de o serie de patologii sistemice (dermatomiozite, vasculite).

8. TRATAMENT [1]

8.1. Tratamentul etiologic

Tratamentul etiologic antiparazitar se face cu Albendazol sau Mebendazol, antiparazitare cu eficiență comparabilă împotriva *Trichinellei spiralis*. Eficacitatea lor a fost dovedită asupra *Trichinellei* aflate în faza intestinală, fără a putea fi demonstrată eficiența asupra fazei invasive (tisulare) [3].
Albendazolul se administrează per os: 400 mg la interval de 12 ore (800 mg/zi), timp de 10-14 zile.
Mebendazolul se administrează per os: 200-400 mg la interval de 8 ore, timp de 3 zile; apoi 400-500 mg la interval de 8 ore, pentru 10 zile.
Tratamentul antiparazitar prompt (în primele zile de la infestare), prin distrugerea viermilor adulți, poate opri progresia bolii prin prevenirea formării de noi larve și a răspândirii sistemice a acestora. Odată ce larvele s-au închistat în mușchii scheletici (la 3-4 săptămâni de la ingestia larvelor index), infecția nu mai poate fi stăpânită complet și pot fi necesare cure prelungite și repetate de antiparazitare. Reacțiile adverse la albendazol și mebendazol includ mielosupresia și hepatotoxicitatea. Ele nu sunt aprobate pentru a fi administrate în timpul sarcinii, aparținând categoriei C în clasificarea FDA și fiind contraindicație în primul trimestru de sarcină. Totuși, în cazurile severe de trichineloză maternă, cu risc vital pentru mamă, este permisă utilizarea abendazolului în sarcină. Albendazolul și mebendazolul nu sunt recomandate în perioada de alăptare și nici pentru copiii cu vârstă de sub 2 ani.

8.2. Tratamentul non-etiologic

Corticoterapia sistemică asociată tratamentului antiparazitar este necesară în formele clinice severe de trichineloză precum și în cele cu hipereozinofilie. Se recomandă prednisone, per os 1 *mg/*kg, timp de 7-15 zile.
Tratamentul simptomatic este util și necesar în funcție de intensitatea simptomatologiei (antipiretice, repaus etc).

9. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE. COMPLICAȚII

Trichineloza poate evolua asimptomatic și poate fi autolimitantă. Cazurile ușoare și medii se remit în câteva luni. Cazurile severe se pot solda cu deces, însă acesta este rarisim.

10. PROFILAXIE [1]

Controlul veterinar al cărnii de porc, cal și mistreț este obligatorie.
Prepararea termică corectă a cărnii este cel mai bun mijloc de prevenție al trichinelozei. Este vorba de prepararea alimentelor din carne prin gătirea acestora la temperaturi adecvate. Nu trebuie gustată carnea până nu este suficient de bine preparată termic. Poate fi folosit un termometru alimentar pentru măsurarea temperaturii interne a cărnii, în timpul pregătirii. Normele USDA (*United States Department of Agriculture*) pentru prepararea cărnii sunt următoarele:

- Pentru carnea tăiată (excluzând păsările de curte și vânatul) – pregătirea termică se face la temperaturi peste 63° C. Se recomandă măsurarea temperaturii în cele mai adânci locuri ale preparatului și după atingerea temperaturii finale, se mai lasă după îndepărtarea de la sursa de căldură încă cel puțin 3 minute înainte de feliere sau consum; acest timp este numit "rest time" („timp de odihnă") și permite continuarea eficientă a acțiunii căldurii asupra larvelor.

- Pentru carnea tocată (inclusiv cea de vânat și a păsărilor de curte) – prepararea se face la cel puțin 71° C și nu necesită "rest time".
- Pentru vânat – sunt necesare temeperaturi de cel puțin 71° C.
- Pentru păsările de curte – este nevoie de o temperatură de cel puțin 74° C și rest-time de 3 minute.

Sărarea, uscarea, afumarea sau procesarea cu microunde, fără alte procesări termice suplimentare, nu sunt suficiente pentru sterilizarea larvelor.
Carnea de mistreț trebuie să fie foarte bine preparată termic, fiind contraindicat consumul cărnii de mistreț preparate pe grătar sau în tigaie.
Înghețarea cărnii de porc la -15°C, în felii mai subțiri de 15 cm, timp de minim 20 de zile, conduce la distrugerea larvelelor. Înghețarea nu este o metodă sigură pentru carnea de animal sălbatic, spre deosebire de cea de porc, deoarece unele specii de *Trichinella* ce infestează aceste animale pot fi rezistente la îngheț. Congelarea industrială a cărnii este mult mai sigură.
Spălarea pe mâini cu apă și săpun, după manipularea de carne crudă este absolut necesară.
Mașinile de preparare a cărnii (mașinile de tocat) trebuie bine curățate după fiecare folosire.
Pentru a preveni infestarea animalelor, acestea nu trebuie să primească spre consum carnea crudă/carcase/resturi provenite de la alte animale (inclusiv rozătoare) cu potențial de a fi infestate.
Profilaxia postexpunere cu mebendazol, administrat în primele 6 zile postexpunere poate fi eficace.

Bibliografie

[1]. https://www.cdc.gov/parasites/trichinellosis/health_professionals/index.html
[2]. Weller PF, Leder K. Trichinellosis – UpToDate (2018) https://www.uptodate.com/contents/trichinellosis
[3]. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. Ouvrage du College des universitaires de Maladies Infectieusses et tropicales. 26-eme Edition, 2018. Cap. 117, pag 552-554.

Capitolul 20. BOALA LYME

Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea, As. Univ. Dr. Raluca Elena Jipa

1. ETIOLOGIE, EPIDEMIOLOGIE

Boala Lyme sau borelioza Lyme (BL) este cea mai frecventă infecție transmisă la om de către artropode, atât în Europa, cât și pe continentul american. BL este prezentă pe toate continentele, având o incidență mai mare în emisfera nordică.

Numele bolii vine de la numele orașului din Connecticut, unde în 1976 a fost descrisă această boală pentru prima dată în USA. Manifestările clinice ale bolii Lyme fuseseră însă descrise în Europa încă de la sfârșitul secolului XIX.

BL este determinată de spirochete din complexul *Borrelia burgdorferi sensu lato*, complex ce include 20 de genospecii, dintre care trei sunt în principal responsabile de BL la om: *B. burgdorferi sensu stricto, B. Garinii* și *B. afzelii*. La acestea s-au adăugat încă două genospecii, care s-au dovedit patogene la om (*B. bavariensis și B. Spilmanii)* și alte câteva specii pentru care implicarea în patologia umană este încă neclară (*B. lusianiae, B. valaisiana, B. miyamotoi*) [1].

Borreliile sunt spirochete mobile, care în laborator se cultivă cu mare dificultate și numai pe medii de cultură speciale [9].

Rezervorul natural de infecție este reprezentat de rozătoarele mici, de unele animale sălbatice sau domestice, precum și de unele păsări. *Borreliile* sunt transmise între diversele organisme gazdă prin intermediul căpușelor din genul *Ixodes*. Căpușele parcurg trei stadii evolutive (larve, nimfe și căpușe adulte) (figura 1). Pe parcursul fiecărui stadiu evolutiv, ele se hrănesc cu sânge după înțeparea unei gazde animale, iar în timpul acestui "*prânz sanghin*" prelungit (3-5 ore), căpușele pot transmite infecția de la o gazdă animală la alta. Larvele și nimfele preferă rozătoarele mici pentru a se hrăni. Atunci când sunt infectate, rozătoarele mici prezintă o bacteriemie prelungită cu *Borrelia*, fapt ce facilitează infectarea căpușelor care înțeapă rozătoarele pentru a se hrăni. Apoi căpușele infectate vor trece în următorul stadiu evolutiv și vor putea transmite infecția în timpul următorului *"prânz sanghin"* unei alte gazde (rozător, animal sălbatic, animal domestic, pasăre sau om). Omul poate fi înțepat de căpușele aflate în oricare dintre stadiile evolutive, nimfele fiind însă cel mai frecvent implicate. Se pare că la căpușe, infecția nu se poate transmite vertical la descendenți [9].

Riscul pentru om de a veni în contact cu căpușele infectate cu *Borrelia* este mare în zone împădurite sau la marginea pădurilor, acolo unde se află un covor vegetal dens, alcătuit din ierburi cu înălțimea de sub un metru și unde există multă umiditate. Primăvara este sezonul în care riscul e maxim, dar acest risc persistă până în octombrie. Activitățile care presupun un risc crescut de contact al omului cu căpușele infectate sunt: plimbările prin pădure, campingul, grădinăritul, lucrările agricole sau forestiere, motiv pentru care boala Lyme este considerată boală profesională pentru agricultori, silvicultori, lucrători forestieri, vânători etc [9].

Căpușele au capacitatea de a detecta prezența unei gazde animale în apropiere prin detectarea CO2, a căldurii sau a unor metaboliți, prin intermediul unor receptori situați la nivelul primei perechi de picioruțe [9].

Căpușele se deplasează prin intermediul celor 3-4 perechi de picioruțe, pătrund pe sub haine și se fixează de piele în zonele de piele caldă și umedă (pliuri, plici), unde odată fixate se hrănesc cu sânge timp de 3-5 ore. Într-o căpușă infectată, *Borrelia* din tubul digestiv ajunge în glandele salivare ale căpușei, de unde este inoculată sub pielea gazdei, întreg acest proces durând câteva ore. De aceea este foarte important să fie îndepărtată căpușa cât mai repede posibil după ce s-a fixat de piele [9].

Odată inoculată, *Borrelia* nu produce o reacție inflamatorie locală importantă și deseori reușește să evadeze din calea răspunsului imun adaptativ al gazdei, prin modificarea expresiei antigenelor de suprafață. În absența unei antibioticoterapii adecvate, *Borrelia* poate difuza în vecinătatea locului de inoculare, după care poate ajunge pe cale hematogenă la țesutul articular, neurologic sau cardiac [9]. Persistența *Borreliei* la nivel tisular este un subiect controversat și insuficient documentat. Se pare că după infecție, persoana infectată nu este protejată, chiar și atunci când există anticorpi specifici detectabili [9].

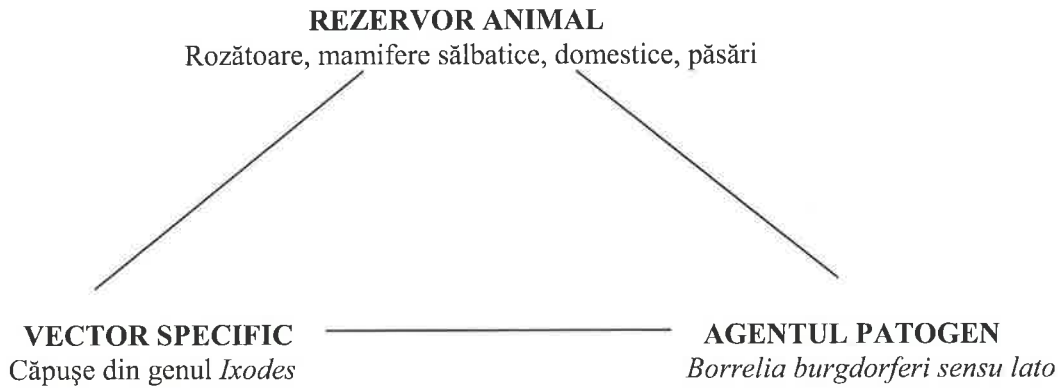


Figura 1. Boala Lyme – Rezervor de infecţie şi transmiterea la om

Vectorii care pot transmite spirocheta de la animale la om sunt reprezentaţi de patru specii de căpuşe din genul *Ixodes*, specii a căror distribuţie geografică este prezentată în figura 2 [2].

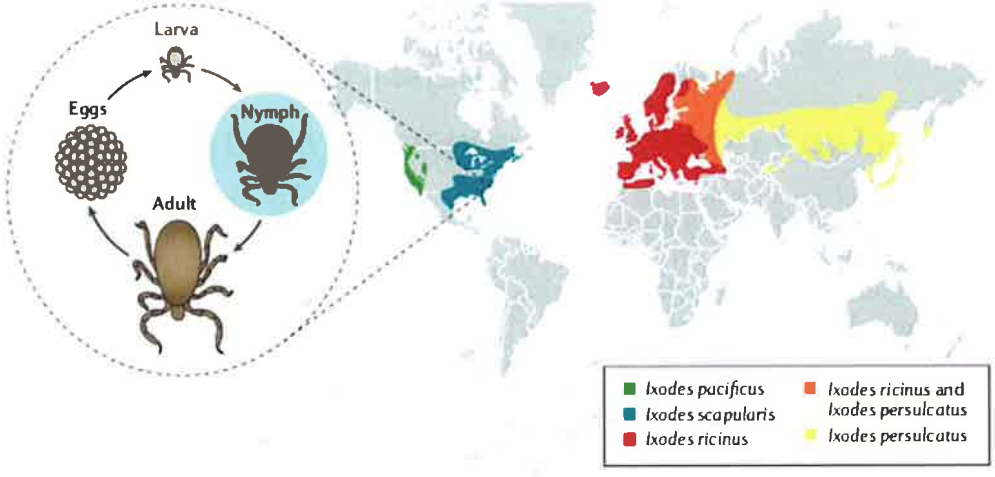


Figura 2. Distribuţia geografică a căpuşelor *Ixodes* care transmit boala Lyme la om

Borrelia vehiculată de căpuşă produce iniţial la om ***eritemul migrator (EM)***, însoţit sau nu de simptome generale, el putând fi urmat în absenţa unei antibioticoterapii adecvate de o diseminare hematogenă cu interesarea sistemelor nervos, cardiovascular sau articular.

Neuroborrelioza Lyme **(NBL)** reprezintă aproximativ 10-15% din cazurile de BL şi interesează atât sistemul nervos central (SNC), cât şi pe cel periferic (SNP), putând cauza o infecţie persistentă la acest nivel [3]. Se estimează că în absenţa unui tratament adecvat 5% din indivizii cu EM vor dezvolta NBL [4]. Incidenţa NBL în Europa este variabilă, atingând cele mai ridicate valori în ţările scandinave.

Limfocitomul borreliozic şi ***acrodermatita cronică atrofiantă (ACA)*** sunt leziuni cutanate asociate infecţiei cu *B. burgdorferi,* care pot surveni în stadiile tardive ale infecţiei.

Există unele diferenţe între genospeciile de *Borrelia*, atât în ceea ce priveşte virulenţa lor, cât şi în ceea ce priveşte tipul de leziuni pe care le determină cu predilecţie. Astfel:

- EM este determinat de toate cele trei genospecii: *B. burgdorferi sensu stricto, B. Garinii* şi *B. afzelii*
- Afectarea articulară este determinată mai ales de *B. burgdorferi sensu stricto*
- Afectarea neurologică este indusă în special de *B. Garinii*
- ACA este produsă mai ales de *B. afzelii*.

Distribuţia diferită a diverselor variante genetice şi fenotipice de *Borrelia* explică diferenţele geografice în ceea ce priveşte tabloul clinic al BL.

Institutul Naţional de Sănătate Publică (INSP) din România şi Centrul Naţional de Supraveghere şi Control al Bolilor Transmisibile (CNSCBT) au publicat în 2018 incidenţa bolii Lyme la nivel naţional (figura 3), care arată că aproximativ numai 38% din totalitatea cazurilor raportate sunt confirmate conform criteriilor CNSCBT [5].

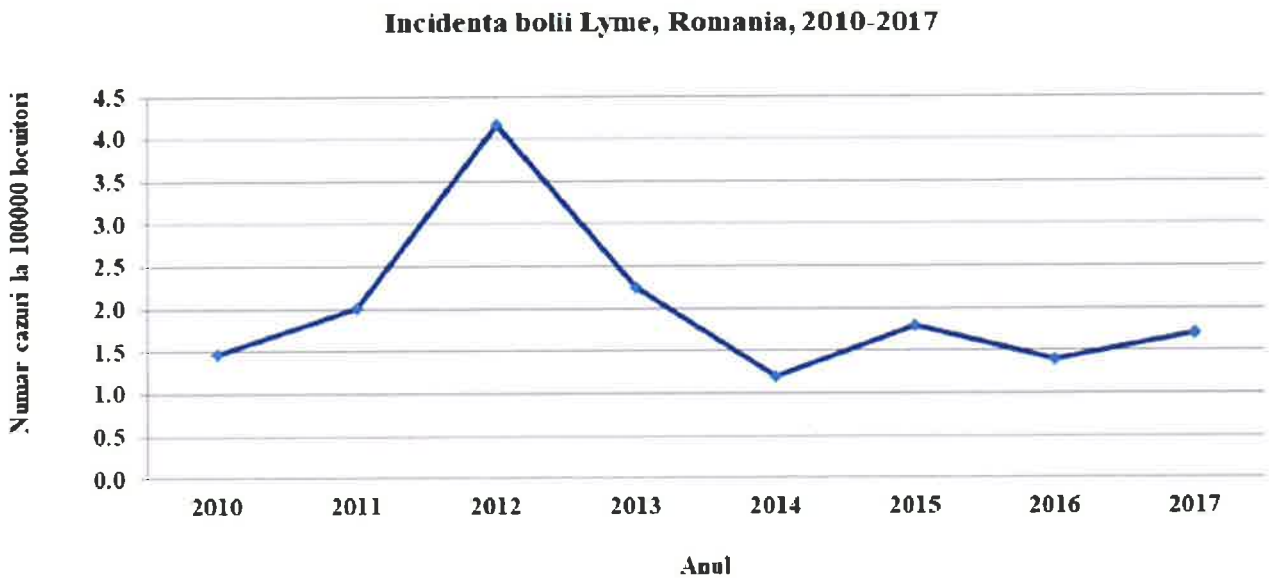


Figura 3. Incidența bolii Lyme în România

2. MANIFESTĂRILE CLINICE ȘI DIAGNOSTICUL POZITIV AL ACESTORA [6]

Boala Lyme are un tablou clinic extrem de polimorf, motiv pentru care este cunoscută și sub numele de "*boala cu 100 de fețe*". Acest mare polimorfism clinic, la care se adaugă riscul de reacții serologice fals pozitive pentru *Borrelia*, precum și ignorarea argumentelor epidemiologice specifice acestei boli (înțepătura de căpușă recentă) conduc peste tot în lume la o diagnosticare excesivă și insuficient documentată a acestei boli.
În absența unei antibioticoterapii adecvate în faza primară a infecției, boala Lyme poate parcurge toate cele 3 stadii evolutive: faza primară, faza secundară și faza terțiară.

2.1. Eritemul migrator (EM)

EM este o leziune patognomonică pentru BL și reprezintă manifestarea clinică esențială a fazei primare a infecției cu Borrelia. De obicei, EM apare după un interval cuprins între 3-30 zile de la inoculare, fiind localizat în 50% din cazuri la nivelul membrelor inferioare (regiunea poplitee sau coapsă), dar poate fi localizat și la nivelul trunchiului, membrelor superioare sau feței.

Diagnosticul clinic
EM este o leziune cutanată care inițial are aspect de maculă sau papulă eritematoasă, ce se va extinde în dimensiuni centrifug și progresiv pe parcursul a zile sau săptămâni. EM are un diametru de peste 5 cm, putând ajunge până la un diametru de 30 cm. Din punct de vedere patogenic, EM se datorează diseminării *Borreliei* la nivelul pielii, care se face în mod centrifug de la locul înțepăturii de căpușe către exterior [9]. EM este nepruriginos și are de obicei formă rotund-ovalară, cu marginile mai eritematoase decât centrul, fiind centrat de înțepătura de căpușe (figura 4). El apare de obicei în afebrilitate și este uneori însoțit de adenopatie satelită. În absența unei antibioticoterapii adecvate, EM persistă 3-4 săptămâni, după care pălește și dispare fără a lăsa cicatrici. În 30-50% din cazuri, EM poate trece neobservat de către pacient. În absența unei antibioticoterapii adecvate în faza primară a infecției, după câteva săptămâni sau luni de la faza primară se pot instala manifestări clinice sugestive pentru faza secundară a bolii (tabelul 1), care se desfășoară tot în afebrilitate [9]. După luni sau ani de zile de la momentul infecției primare pot apărea manifestările clinice sugestive fazei terțiare a bolii (tabelul 1), manifestări care deseori par a fi primitive, deoarece stadiile anterioare au trecut neobservate sau nediagnosticate [9]. Implicarea directă a *Borreliei* în producerea manifestărilor clinice tardive este controversată; se pare că este vorba mai degrabă de niște manifestări imunologice [9].

Figura 4. Eritem migrator solitar şi Eritem migrator multiplu
(Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea – colecţie personală)

Diagnosticul de laborator

Diagnosticul serologic are valoare redusă în EM deoarece:

- *Anticorpii anti-Borrelia de tip IgM* pot fi negativi atunci când serologia s-a recoltat prea devreme (înainte de pozitivarea IgM) sau atunci când pacientul a primit tratament antibiotic precoce.
- *Anticorpii anti-Borrelia de tip* IgG pot fi pozitivi la persoanele din zonele endemice ca urmare a unor infecţii anterioare, motiv pentru care pezenţa lor nu poate confirma diagnosticul.

Cultura/PCR din biopsia cutanată pot fi utile în formele clinice atipice, dar nu se efectuează de rutină.

2.2. Neuroborrelioza Lyme (NBL)

Diagnosticul clinic

Afectarea neurologică în NBL poate fi *precoce* sau *tardivă*:

Afectarea neurologică precoce constă în:

- La nivelul SNP: afectarea de tip nevrită periferică izolată, care este rară
- La nivelul SNC:
  - Meningo-radiculonevrita (sindrom Bannwarth),
  - Afectarea periferică a nervului cranian VII şi mult mai rar afectare a nervilor III, IV şi VI.
  - Encefalita, mielita, vasculita cerebrală

Afectarea neurologică tardivă constă în:

- La nivelul SNP: neuropatie (monoradiculo sau poliradiculopatie) tardivă asociată leziunilor sclerotice (ACA).
- La nivelul SNC: meningită cronică, encefalomielită, radiculomielită.

Diagnosticul de laborator

- Prezenţa manifestărilor inflamatorii în LCR: pleiocitoză limfocitară
- Sinteza intratecală de IgG anti-*Borrelia* este obiectivată prin prezenţa în LCR a IgG anti-*Borrelia* la 6-8 săptămâni de la debut, chiar dacă iniţial IgG sunt absente în LCR.
- Creşterea proteinorahiei cu prezenţa benzilor oligoclonale, mormoglicorahie.
- Cultura / PCR din LCR pentru evidenţierea *Borreliei* pot fi utile în stadiile precoce ale NBL (înaintea apariţiei Ac în LCR). Ele au sensibilitate mică, specificitate înaltă şi sunt nestandardizate.
- Diagnosticul serologic:
  - În forma tardivă/cronică, atunci când simptomatologia are o durată > 6 luni, anticorpii IgG anti-Borrelia sunt întotdeauna prezenţi
  - Prezenţa IgM nu poate fi luată în considerare pentru diagnosticul formei tardive de boală

Criteriile de diagnostic pt NBL *(cu excepția polineuropatiei tardive)* sunt:

- Semne/simptome neurologice sugestive de NBL, în absența unei alte cauze evidente
- Pleiocitoza limfocitară în LCR
- Prezența de anticorpi IgG - anti *B. burgdorferi* în LCR

Diagnosticul de NBL este cert atunci când sunt prezente 3 criterii și este posibil atunci când există numai 2 criterii.

Criteriile de diagnostic pentru neuropatia tardivă borreliozică *sunt:*

- Neuropatie periferică
- Diagnostic de ACA
- Prezența de Ac anti *B. burgdorferi* **(IgG)** în ser

2.3. Artrita

Diagnosticul clinic

- Episoade scurte de artrită, recurente, cu durata de săptămâni sau luni, care afectează una sau mai multe articulații mari (de obicei genunchi) și care pot fi urmate de artrită cronică (sindrom *poliartrită reumatoidă-like*);
- Mai rar pot apărea spondilartrită, sacroileită, afectarea articulațiilor mici
- NU sunt considerate criterii de diagnostic artralgiile, mialgiile sau sindromul fibromialgic izolat

Diagnosticul de laborator

- Absența sindromului inflamator biologic: proteina C reactivă și restul markerilor de inflamație sunt de obicei în limite normale
- Diagnostic serologic:
  - prezența IgG anti-*B.burgdorferi* în ser are pur valoare orientativă, deoarece în zonele endemice, IgG pot fi prezente ca urmare a unei infecții în trecut, fără a fi cauza afectării articulare prezente.
- Prezența de polimorfonucleare neutrofile în lichidul articular
- Cultura și/sau PCR evidențiază *B. burgdorferi* în lichidul sinovial sau în țesutul de biopsie.

2.4 Manifestări cutanate tardive

Manifestările cutanate tardive din BL sunt: limfocitomul borreliozic și acrodermatita cronică atrofiantă.

Diagnosticul clinic

Limfocitomul borreliozic se prezintă clinic sub forma unor noduli sau plăci, cu diametrul de 1 – 5 cm, de culoare eritemato-violacee, fiind de regulă *solitari*, dar putând îmbrăca și aspectul de noduli multipli (figura 5). Aceste leziuni pot apărea la locul mușcăturii de căpușă sau la distanță de aceasta, localizările cele mai frecvente fiind la nivelul lobului urechii, areolei mamare sau scrotului. Limfocitomul borreliozic poate apărea concomitent sau după EM, având o durată mai lungă de evoluție decât EM.

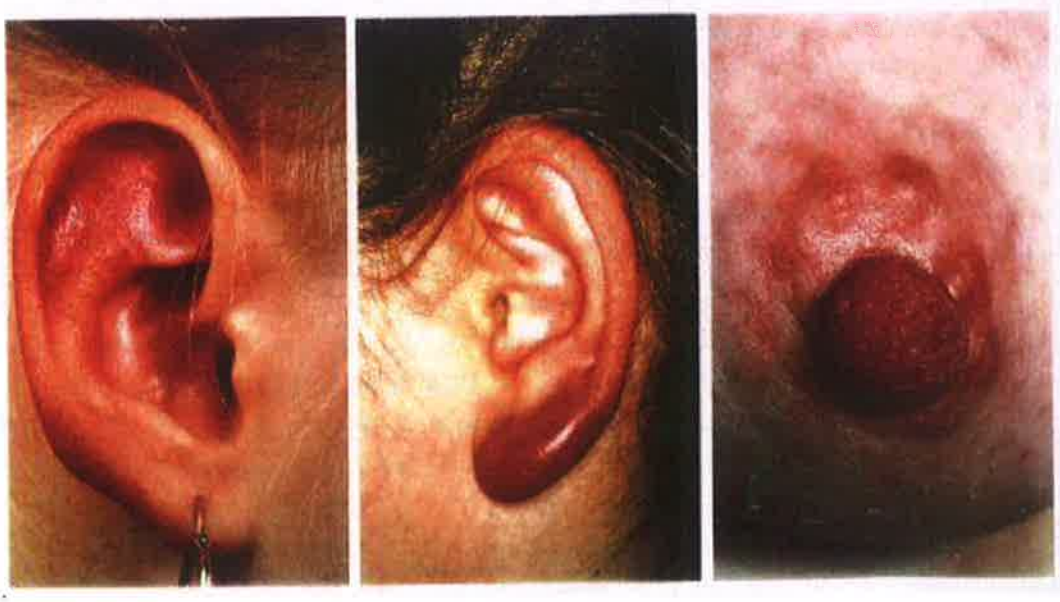


Figura 5. Limfocitomul borreliozic
(Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea – colecție personală)

Acrodermatita cronică atrofiantă (ACA)

ACA debutează adesea insidios, ca un eritem şi/sau edem, cu evoluţie ondulantă şi capricioasă pe parcursul a câteva luni. Aspectul caracteristic este acela de noduli / plăci de culoare eritemato-violacee (figura 6). Alteori limfedemul sau edemul angioneurotic pot domina tabloul clinic, sugerând o stază venoasă sau un limfedem. Un simptom comun este schimbarea numărului la pantofi, fapt ce traduce mărirea în dimensiuni a plantei, fenomen reversibil sub tratament.

Leziunile inflamatorii pot persista ani sau zeci de ani, după care evoluează către atrofie.

Este de notat că majoritatea pacienţilor sunt descoperiţi în faza inflamatorie, ceea ce vine în contradicţie cu concepţia greşită, dar încă larg răspândită, conform căreia modificările atrofice sunt obligatorii pentru stabilirea diagnosticului de ACA. Justificarea acestei false opinii stă probabil în denumirea bolii, care reflectă modificările fazei secundare, atrofice, în care tegumentele afectate capătă aspect de «*foaie de ţigaretă*», fiind subţiri, transparente, cu desen venos vizibil. Pot fi afectate şi fanerele. Uneori acelaşi pacient poate prezenta concomitent atât leziuni inflamatorii, cât şi leziuni atrofice.

Figura 6. Acrodermatita cronică atrofiantă.
(Conf. Univ. Dr. Adriana Hristea – colecţie personală)

Diagnosticul de laborator

- *Diagnosticul histologic* arată un infiltrat limfocitar şi histiocitar dens, adesea organizat în centri germinativi proeminenţi, deseori fiind necesar un diagnostic diferenţial cu limfoamele cutanate.
- *Diagnosticul serologic:* prezenţa anticorpilor anti-*Borrelia* de tip IgG

2.5. Manifestări cardiace

Diagnosticul clinic

Manifestările cardiace sunt rar întâlnite în BL, fiind de obicei asociate cu alte manifestări (cutanate, articulare, neurologice). Ele constau în:

- Tulburări de conducere:
  - Bloc atrioventricular (grad I, II, sau III);
  - Blocuri majore sau minore de ramură;
  - Bloc sinoatrial
- Tahiaritmii atriale sau ventriculare;
- Miopericardita;
- Insuficienţă cardiacă;
- Cardiomiopatie congestivă cronică (uneori).

Diagnosticul de laborator:

- Prezenţa IgG anti-*Borrelia* în ser. În absenţa altor manifestări clinice de BL, serologia pozitivă nu este suficientă pentru confirmarea diagnosticului.
- În formele recente pot fi prezente în ser IgM anti-*Borrelia*.

Tabelul 1. Manifestările clinice din timpul fazei secundare şi terţiare a bolii Lyme [9]

Manifestarea clinică	Frecvenţa	Faza secundară	Faza terţiară
Neuro-borelioza (NB)	UE: 15% din cazuri, din care: Meningoradiculite 80% Meningite izolate 5% Encefalite şi mielite <5 %	**Meningoradiculita** poate surveni în timpul sau imediat după eritemul migrator **Dureri neurogene**, nocturne, puţin influenţate de antialgice, cu topografie radiculară, de obicei în teritoriul înţepăturii de căpuşe, însoţite de tulburări de sensibilitate (hipoestezie, parestezii, abolirea ROT). **Afectarea motorie** este rareori raportată, cu excepţia paraliziei faciale uni sau bilaterale. **Meningita** este de obicei cu LCR clar, cu pleiocitoză limfocitară, cu normoglicorahie, cu prezenţa de IgG anti-Borrelia în LCR (secreţie intratecală de anticorpi). Este rareori simptomatică, putând însoţi sau nu o meningo-radiculită. Afectările de SNC de tip **encefalită**, cerebelită sau mielită sunt rareori raportate, fiind dificil de diagnosticat atunci când sunt izolate.	**Encefalită** cu tulburări neurologice variate (tulburări de concentrare, tulburări cognitive). **Polineuropatie senzitivă** axonală, asociată de obicei cu acrodermatită cronică atrofiantă. **Algie radiculară cronică** **Vasculită cerebrală** (rarisim)
Borelioza articulară	SUA : 60 % UE : 10-15%	**Mono sau ologoartrite recurente**, la nivelul articulaţiilor mari (mai ales genunchi), fără leziuni distructive, care evoluează în pusee de câteva săptămâni, separate de perioade de remisiune.	**Mono sau oligoartrite cronice**, cu fenomene inflamatorii discrete, la nivelul articulaţiilor mari, (mai ales genunchi), care nu afectează articulaţia pumnului şi articulaţiile mâinilor. Radiologic se pot decela anomalii de cartilaje.
Borelioza cardiacă	< 5%	**Miocardită:** tulburări de conducere (bloc atrio-ventricular) intermitente şi spontan regresive. **Pericardită** cu evoluţie prelungită	
Borelioza cutanată	< 5% Eritemele multiple sunt rare în UE, dar sunt mai frecvente în USA	**Limfocitomul cutanat:** leziune nodulară de 1-2 cm, roşu-violacee, localizată la nivelul areolei mamare, scrotului sau lobului urechii. **Eritem migrator multiplu:** leziuni multiple de EM, care nu sunt centrate de înţepătura de căpuşe şi care se datorează diseminării hematogene a *Borreliei.*	***Acrodermatită atrofiantă cronică*** (*maladia Pick-Herxheimer*): infiltrat inflamator discret la nivelul unui membru (gambă), cu aspect roşu-violaceu, care evoluează în luni-ani către atrofie cutanată.
Manifestări oftalmologice	1%	**Uveite, nevrite optice, miozite orbitare**	
Hepatita granulomatoasă		**Citoliza hepatică**	
Manifestări musculare		**Miozite**	

3. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN BL

Pentru EM diagnosticul se poate baza exclusiv pe criterii clinice şi epidemiologice. Pentru restul manifestărilor clinice din BL, argumentele clinice şi epidemiologice rămân esenţiale, de la ele trebuind să plece demersurile diagnostice ulterioare.

3.1. Diagnosticul de laborator nespecific

Probele de laborator nespecifice nu arată modificări caracteristice în BL. Astfel, numărul de leucocite şi formula leucocitară sunt de obicei normale, iar probele sindromului inflamator biologic (PCR, Fibrinogen) sunt de regulă în limite normale.

3.2. Diagnosticul serologic

Diagnosticul serologic

Anticorpii anti-*Borrelia* de tip IgM apar în săptămânile care urmează contaminării şi dispar de obicei după câteva săptămâni sau luni. În peste 50% din cazuri aceşti anticorpi nu sunt încă prezenţi în momentul apariţiei EM. Anticorpii specifici de tip IgG apar la scurt timp după cei IgM, ei persistând o perioadă îndelungată (luni sau ani), inclusiv după vindecarea bolii. De aceea prezenţa IgG anti-*Borrelia* în absenţa semnelor clinice şi în absenţa înţepăturii de căpuşe nu pot confirma un diagnostic de BL şi nu trebuie să conducă la recomandarea unui tratament antibiotic.

Recomandările actuale privind diagnosticul serologic în BL sunt de a folosi succesiv două teste serologice de tip *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) sau imunofluorescenţă indirectă (IFI), urmate de confirmarea Western-Blot (WB), atunci când testele iniţiale sunt pozitive sau neconcludente. Dacă testele ELISA sunt negative nu se efectuează teste de confirmare WB.

Testele ELISA de primă generaţie folosesc un extract bacterian total şi au o specificitate scăzută, motiv pentru care necesită confirmare prin WB (strategie de testare în două trepte).

În SUA există criterii bine definite de CDC pentru interpretarea testelor WB:

- pentru IgM: cel puţin două din benzile 23, 39 sau 41kD,
- pentru IgG: cel puţin cinci din benzile: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45,58, 66 sau 93 kD.

În Europa nu s-a stabilit un set unic de criterii pentru interpretarea testelor WB, din cauza unei heterogenităţi mai mari a tulpinilor circulante de *Borrelia* [6].

Testele ELISA de generaţia a doua folosesc antigene bacteriene purificate (antigenul flagelar) şi au specificitate mult crescută faţă de testele de primă generaţie.

Ulterior, prin utilizarea peptidelor sintetice şi a antigenelor recombinante au fost net îmbunătăţite atât sensibilitatea, cât şi specificitatea testelor ELISA [7].

În Europa, sensibilitatea şi specificitatea testelor serologice în diagnosticul BL au fost evaluate într-un systematic review, în urma unei meta-analize a 78 de studii, în care au fost utilizate teste ELISA sau teste imunoblot. Sensibilitatea a fost heterogenă şi diferită în funcţie de manifestarea clinică, astfel:

- Pentru eritemul migrator 50% (95% CI 40%-61%),
- Pentru NBL 77% (95% CI 67%-85%),
- Pentru ACA 97% (95% CI 94%-99%),
- Formă clinică nespecificată 73% (95% CI 53%-87%).

Specificitatea a fost aproximativ 95% în studiile cu voluntari sănătoşi şi de 80% în studiile transversale. Algoritmul cu două testări ELISA nu a fost mai performant faţă de cel cu un singur test ELISA de generaţie nouă [8].

În formele precoce se pot pune în evidenţă în sânge atât anticorpi de tip IgM cât şi IgG, deşi în unele forme cu afectare neurologică precoce, anticorpii din LCR pot apărea precoce, înaintea celor din sânge.

În formele clinice cu afectări tardive şi cu o evoluţie de peste 6 luni, anticorpii anti-*Borrelia* de tip IgG trebuie să fie întotdeauna prezenţi în ser. Prezenţa numai a anticorpilor IgM (în absenţa anticorpilor IgG) nu poate confirma diagnosticul într-o manifestare clinică tardivă de BL.

Semnificaţia clinică a detectării anticorpilor anti *B. Burgdorferi*

Prezenţa anticorpilor anti-*B. burgdorferi* (test serologic pozitiv):

- NU înseamnă că o anumită manifestare clinică este datorată infecţiei cu *B. burgdorferi;*
- Poate fi fals pozitivă în următoarele situaţii:
  - Alte infecţii cu spirochete: sifilis, febra recurentă, leptospiroză, *Treponema denticola*
  - Alte boli infecţioase: mononucleoza infecţioasă, infecţia cu *Herpesvirusuri*, HIV, *Ehrlichia*, *E. Coli.*
  - Boli autoimune / boli inflamatorii sistemice: artrita reumatoidă, lupus sistemic, sarcoidoză etc
  - Boli neurologice

- Poate fi fals negativă în stadiile precoce ale bolii;
- Anticorpii pot persista uneori ani de zile, motiv pentru care titrul de anticorpi măsurat prin testele serologice nu trebuie utilizat pentru monitorizarea eficacității tratamentului antibiotic în BL. Se apreciază că la 25% din pacienții tratați corect, anticorpii specifici persistă mai mult de un an.

Absența anticorpilor anti-*B. burgdorferi* (test serologic negativ)

- Jumătate din pacienții cu EM au serologie negativă, deoarece răspunsul umoral apare între săptămânile 1 și 3 după momentul infectării, fiind maxim între săptămânile 3 și 6.
- La 20% dintre pacienții tratați precoce cu un antibiotic adecvat răspunsul imun este inhibat.

Clinicienii ar trebui să fie interesați mai ales de *valoarea predictivă a testelor serologice*. Conform teoriei lui Bayes, valoarea predictivă pozitivă (VPP) și negativă (VPN) depind pe de o parte de sensibilitatea și specificitatea testelor folosite, iar pe de altă parte de probabilitatea «a priori» ca pacientul căruia i se adresează un anumit test să aibă boala respectivă (probabilitate pre-test). Altfel spus, *probabilitatea pre-test* arată dacă datele clinice și epidemiologice ale unui pacient investigat sunt compatibile cu boala respectivă, ținând cont în același timp și de prevalența bolii în populația respectivă. În tabelul numărul 2 este ilustrat un exemplu al influenței asupra VPP a sensibilității testelor serologice (IFI, ELISA), precum și a prevalenței infecției în populația respectivă.

Tabelul 2. Valoarea predictivă pozitivă (VPP) a testelor serologice pentru identificarea *B.burgdorferi* în funcție de prevalența infecției în populația respectivă

	Prevalență mică (2%)	Prevalență mare (20%)
Sensibilitate și specificitate 80%	8	50
Sensibilitate și specificitate 95%	28	83

Dacă sensibilitatea este mare (95%), dar prevalența este mică (2%), VPP va fi mică în comparație cu situația în care prevalența este mare (20%). Când se folosesc teste cu sensibilitatea mică, într-o populație în care prevalența infecției este mică, atunci VPP va fi extrem de mică.

Deoarece testele serologice pentru BL au sensibilitate și specificitate modeste, VPP și VPN depind foarte mult de probabilitatea pre-test ("*pretest likelihood*", "*prior probability*"), astfel:

- un pacient cu un aspect tipic de EM, provenit dintr-o zonă endemică pentru BL are o probabilitate înaltă să aibă BL, chiar dacă serologia este negativă
- un pacient cu simptome nespecifice pentru BL (astenie cronică, mialgie, febră intermitentă) are o probabilitate redusă să aibă BL, chiar dacă serologia este pozitivă.

Pentru a ameliora valoarea predictivă a acestui test ***se recomandă să nu se efectueze serologia pentru BL în absența expunerii la înțepătura de căpușă sau în absența simptomatologiei evocatoare de BL***. Fiecare clinician ce evaluează un test serologic trebuie să cunoască frecvența «a priori» a testelor pozitive în populația din zona geografică respectivă, care de obicei nu depășește 2-5%. Într-o zonă endemică pentru BL se pot înregistra titruri mari de anticorpi în absența semnelor clinice de boală, la 5%-15% din populație, datorită unor infecții anterioare asimptomatice, nerecunoscute și nediagnosticate. O prevalență de 20-30% se constată numai în populațiile expuse riscului de înțepătură de căpușă din zonele endemice.

În concluzie, ***testele serologice pentru BL nu permit diagnosticul de certitudine în BL și nici aprecierea evoluției bolii***.

În practica clinică curentă, medicii din alte specialități decât cea de boli infecțioase recomandă cu mult prea mare ușurință efectuarea testelor serologice pentru BL, inclusiv atunci când simptomatologia clinică este nespecifică, precum și atunci când nu există o înțepătură de căpușe în antecedentele recente. Această utilizare excesivă și nejustificată a testelor serologice pentru BL conduce inevitabil la diagnostice eronate de BL, la tratamente cu antibiotice nejustificate, care pe de o parte vor contribui la creșterea ratei de rezistență la antibiotice a bacteriilor, iar pe de altă parte vor întârzia diagnosticarea corectă a unor alte boli. Spre exemplu, un pacient cu o simptomatologie neurologică de etiologie încă necunoscută, dacă va efectua un test serologic pentru *Borrelia,* ar putea avea un rezultat fals pozitiv, ceea ce va conduce la un diagnostic eronat de BL și la sistarea investigațiilor suplimentare pentru simptomatologia neurologică, fapt ce poate întârzia stabilirea unui diagnostic de boală neurologică (scleroză multiplă, scleroză laterală amiotrofică) și implicit la întârzierea instituirii terapiei adecvate pentru această boală neurologică.

Situațiile în care nu trebuie recomandată serologia pentru *Borrelia* [9] sunt:

- Persoane asimptomatice sau cu simptome minore și nespecifice
- Depistarea sistematică a bolii la persoanele expuse profesional
- Înțepătură de căpușe în absența semnelor clinice
- Leziune tipică de eritem migrator
- Control serologic sistematic la pacienții cu BL aflați sub tratament

3.3. Evidențierea Borreliei spp

Cultura și detecția genomului de *Borrelia* prin PCR în LCR se pot efectua numai în laboratoare specializate, nu sunt standardizate, au sensibilitate redusă și specificitate înaltă. Pentru diagnosticul BL nu se recomandă efectuarea de culturi sau PCR din ser, deoarece bacteriemia în BL este rareori prezentă și numai în stadiile foarte precoce, imediat după inoculare [9].
În tabelul 3 sunt prezentate recomandările pentru diagnostic biologic în BL.

Tabelul 3. Recomandări pentru diagnosticul biologic în funcție de forma clinică [9]

Forme clinice	Indicațiile și rezultatele testelor esențiale pentru diagnostic	Teste de diagnostic opționale
Eritem migrator	Nu este recomandat niciun test	Nu este recomandat niciun test
Neuroborelioza precoce	Pleiocitoză limfocitară în LCR, cu hiperproteinorahie și normoglicorahie. Sinteza intratecală de anticorpi specifici: prezența în LCR a IgG anti-*Borrelia*, care deseori apar în LCR înainte de a apărea în ser.	Cultură și PCR din LCR Seroconversie serică sau creșterea titrului seric de IgG anti-*Borrelia*
Limfocitom boreliozic	Aspect histologic de limfocitom Test serologic pozitiv din ser (IgG anti-*Borrelia*)	Cultură și PCR din prelevat cutanat
Afectare cardiacă	Test serologic pozitiv din ser (IgG anti-*Borrelia*) Pentru confirmarea implicării *Borreliei* în manifestarea cardiacă este nevoie de o echipă medicală multidisciplinară	
Artrită	Test serologic pozitiv din ser: IgG anti-*Borrelia* cu titru înalt. Lichid articular inflamator	Cultură și PCR din lichidul articular sau din țesutul sinovial
Neuroborelioză cronică	Sinteza intratecală de anticorpi specifici: prezența în LCR a IgG anti-*Borrelia*	Cultură și PCR din LCR
Acrodermatită cronică atrofiantă	Aspect histologic evocator Test serologic pozitiv din ser: IgG anti-*Borrelia* cu titru înalt	Cultură și PCR din prelevat cutanat
Manifestări oftalmologice	Test serologic pozitiv din ser (IgG anti-*Borrelia)* Pentru confirmarea implicării *Borreliei* în manifestarea oculară este nevoie de o echipă medicală multidisciplinară.	

4. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial al EM trebuie efectuat cu reacțiile cutanate după înțepături de acarieni sau alte insecte. EM are de obicei un diametru mai mare de 4-5 cm.
Pentru manifestările neurologice, articulare și cardiace se suspicionează etiologia boreliozică după excluderea celorlalte etiologii, atunci când există noțiunea de înțepătură recentă de căpușe, într-o zonă cunoscută ca endemică pentru BL.
În diagnosticul diferențial al manifestărilor neurologice de etiologie neprecizată, pentru excluderea neuroboreliozei trebuie efectuată puncție lombară, iar din LCR se poate efectua atât PCR pentru cercetarea genomului de *Borrelia*, cât și teste serologice pentru căutarea IgG anti-*Borrelia* în LCR.
Este important de reținut că o serologie pozitivă pentru *Borrelia* nu poate stabili diagnosticul de BL.

5. EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

După o contaminare inițială, în absența unei antibioticoterapii adecvate, evoluția infecției cu *Borrelia* către faza secundară sau terțiară nu este bine evaluată și documentată.
În prezența unui tratament precoce și adecvat, prognosticul este bun, dar riscul de manifestări clinice prelungite este posibil, mai ales atunci când diagnosticul a fost stabilit tardiv.

6. TRATAMENT

Scopul tratamentului în BL este de a vindeca manifestările clinice și de a evita evoluția către faza secundară sau terțiară, prin eradicarea infecției din țesuturile și organele potențial infectate.

Numeroase antibiotice sunt active in vitro asupra *Borreliei*. În practica clinică se utilizează de primă intenție beta-lactaminele și ciclinele.
Tratamentul formelor secundare și terțiare se bazează pe aceleași clase de antibiotice.
Nu există nici o justificare pentru a face serologie de control după tratament, pentru că evoluția titrului de anticorpi nu este în niciun fel influențată de tratament.

6.1. Atitudinea terapeutică la evaluarea inițială în cazul mușcăturii recente de căpușă

- Evaluare clinică atentă pentru a decela:
  - Prezența/absența căpușei
  - Prezența unor fenomene inflamatorii la locul înțepăturii
- Profilaxie:
  - Îndepărtarea completă a căpușei, cu toate că dacă aparatul bucal rămâne în plagă nu ar trebui să constituie o îngrijorare.
  - Toaletă locală cu apă și săpun +/- soluție antiseptică (betadină)
  - Antibioticoprofilaxia la adulți este recomandată de autoritățile americane în zonele în care prevalența infecției depășește 20%. Se recomandă:
    - Doxiciclina po, 200mg, priză unică - dacă au trecut mai puțin de 72 de ore de la îndepărtarea căpușei
    - În caz de alergie la tetracicline se recomandă:
      - Amoxicilina po, 1g x 3/zi sau
      - Cefuroxim axetil po, 500 mg x 2/zi sau
      - Azitromicina po, 500 mg/zi
  - Antibioticoprofilaxia la copii:
    - La copiii cu vârsta > 8 ani: doxiciclina po, 4mg/kg/zi, priză unică
    - La copiii cu vârsta < 8 ani sau la copiii alergici la tetracicline:
      - Amoxicilina po, 50 mg/kg/zi, în 3 prize zilnice sau
      - Cefuroxim axetil po, 30mg /kg/zi, în 2 prize sau
      - Azitromicina po, 20 mg/kg/zi, priză unică
  - Antibioticoprofilaxia la femeia gravidă și femeia care alăptează:
    - Amoxicilina po, 1g x 3/zi sau
    - Cefuroxim axetil po, 500 mg x 2/zi
    - Azitromicina po, 500 mg/zi (din trimestrul II de sarcină)

6.2. Atitudinea în cazul infecției acute cu *Borrelia burgdorferi* (infecție certă sau posibilă)

6.2.1. Expunere recentă la mușcătura de căpușă

- Pacient cu eritem migrator / limfocitom borreliozic / alt exantem: se recomandă tratament
- Pacient asimptomatic, plus test ELISA pozitiv pentru IgM anti-*B. burgdorferi*: nu se recomandă tratament; necesită confirmare prin test Western-Blot (WB) din cauza riscului de reacție fals pozitivă
- Pacient simptomatic, cu test de confirmare WB pozitiv: necesită tratament
- Pacient cu alte sindroame compatibile cu infecția acută (miocardită, manifestări articulare, meningită) și serologie pozitivă pentru IgM-anti-*Borrelia*: tratament antibiotic, consulturi interdisciplinare

6.2.2. Tratamentul infecției acute

- **Faza primară (cutanată):**
  - **Adulți (inclusiv femeia gravidă/femeia care alăptează):**
    - Amoxicilina po, 1g x 3/zi, 14-21 zile sau
    - Doxiciclina po, 100 mg x 2/zi, 14-21 zile sau
    - Cefuroxim axetil po, 500 mg x 2/zi, 14-21 zile
    - Azitromicina po, 500 mg/zi, 10 zile
  - **Copii:**
    - Amoxicilina po, 50mg/kg/zi, în 3 prize zilnice sau
    - La copiii > 8ani:
      - Doxiciclina po, 4mg/kg/zi, în două prize zilnice, 14-21 zile sau
      - Cefuroxim axetil po, 30mg/kg/zi, în 2 prize zilnice, 14-21 zile sau
      - Azitromicina po, 20mg/kg/zi, 10 zile

- **Tratamentul în funcție de diverse situații clinice:**
  - Pareza facială:
    - Doxiciclina po, 200mg/zi, 14-21 zile sau
    - Amoxicilina po, 1g x 3/zi, 14-21 zile sau
    - Ceftriaxona iv, 2g/zi, 14-21 zile
  - Neuroborelioza (meningita):
    - Ceftriaxona iv, 2g/zi, 21-28zile sau
    - Penicilina G iv. 18-24 MUI /zi, 21-28zile
    - Doxiciclina po, 200 mg/zi, 21-28zile
  - Artrita acută:
    - Doxiciclina po, 200 mg/zi, 21-28 zile sau
    - Amoxicilina po, 1g x 3/zi, 21-28 zile
  - Artrita recidivantă sau cronică:
    - Doxiciclina po, 200 mg/zi, 30-90 zile sau
    - Ceftriaxona iv/im, 2g/zi, 14-21 zile

În tabelul 4 sunt sintetizate recomandările terapeutice pentru faza primară a bolii Lyme [9].

Tabelul 4. Recomandările terapeutice pentru faza primară a bolii Lyme [9]

	Antibiotic po	**Doza zilnică**	**Durata**
ADULT			
De primă intenție	Amoxicilină sau Doxicilină	1 g la 8 h 100 mg la 12 h	14-21 zile 14-21 zile
De a 2-a intenție	Cefuroxime-axetil	500 mg la 12 h	14-21 zile
În caz de contraindicație sau alergie la antibioticul de prima și a 2-a intenție	Azitromicnă	500 mg la 24 h	10 zile
COPIL			
De primă intenție: - < 8 ani - > 8 ani	 Amoxicilină Amoxicilină sau Doxicilină	 50 mg/kg/24h, în 3 prize zilnice 50 mg/kg/24h, în 3 prize zilnice 4 mg/kg/zi, în 2 prize zilnice, (maxim 100 mg pe priză)	 14-21 zile 14-21 zile
De a 2-a intenție	Cefuroxime-axetil	30 mg/kg/zi, în 2 prize zilnice (maxim 500 mg/priză)	14-21 zile
În caz de contraindicație sau alergie la antibioticul de prima și a 2-a intenție	Azitromicină	20 mg/kg/zi în priză unică (maxim 500 mg/priză)	10 zile
FEMEIE GRAVIDĂ SAU CARE ALĂPTEAZĂ			
De primă intenție:	Amoxicilină	1g la 8 h	14-21 zile
De a 2-a intenție	Cefuroxime-axetil	500 mg la 12 h	14-21 zile
În caz de contraindicație sau alergie la antibioticul de prima și a 2-a intenție. Începând cu trimestrul 2 de sarcină	Azitromicină	500 mg /24 h	10 zile

În tabelul 5 sunt prezentate recomandările terapeutice în funcție de forma clinică a bolii Lyme.

Tabelul 5. Recomandările terapeutice în funcție de forma clinică a bolii Lyme [9]

Forma clinică	**Opțiuni terapeutice**	
	De primă intenție	**De a 2-a intenție**
Neuroborelioză	Ceftriaxonă iv, 2 g/zi, 21-28 zile	Penicilina G, iv 6-8 MUI[1] la 8 h, 21-28 zile sau Doxicilină po 200 mg/zi, 21-28 zile
Artrită acută	Doxicilină, po, 200 mg/24 h, 21-28 zile	Amoxicilină po, 1g la 8 h, 21-28 zile
Artrită recidivantă sau cronică	Doxicilină, po, 200 mg/24 h, 30-90 zile sau Ceftriaxonă iv / im, 2g /24 h, 14-21 zile	

MUI – milioane de unități internaționale

7. PROFILAXIE

Nu este disponibil un vaccin eficient împotriva Borreliei.
Având în vedere diversitatea rezervorului animal de infecție, prevenția este dificilă. Rezistența căpușelor la insecticide face dificilă eliminarea lor.
Prevenția primară constă în reducerea contactului cu căpușele prin:

- Purtarea de haine care să acopere cât mai mult din suprafața tegumentară pentru profesiile expuse (lucrători forestieri, fermieri, agricultori, vânători, culegători de ciuperci etc) și pentru turiștii care urcă pe munte;
- Utilizarea de repulsive;
- Impregnarea hainelor cu insecticide (mai puțin utilizată din cauza riscului de reacții alergice locale);
- Evitarea traseelor turistice prin zone cu vegetație joasă și abundentă; evitarea contactului cu vânatul (care deseori este contaminat cu căpușe).

În cazul în care înțepătura de căpușe a avut loc și căpușa este vizibilă, cea mai bună metodă de prevenție este extragerea acesteia cât mai repede posibil, cu multă blândețe și precauție, pentru a nu o fragmenta, cu ajutorul unui dispozitiv mecanic, fapt care minimizează riscul de transmitere a *Borreliei* la om, dacă căpușa este infectată. Căpușele aflate în stadiul de nimfă au dimensiuni mici de 1-3 mm, motiv pentru care deseori sunt greu de observat.
Nu este obligatorie antibioticoprofilaxia după orice înțepătură de căpușe, ea fiind recomandată atunci când este vorba despre o zonă endemică, când căpușa a fost descoperită și extrasă tardiv, după ce era deja plină cu sânge. În această situație se recomandă o doză unică de 200 mg de doxicilină.

Bibliografie

[1]. Mead P.S. Epidemiology of Lyme disease. Infect. Dis. Clin. North Am 2005; 29; 187–210
[2]. Piesman J. & Gern, L. Lyme borreliosis in Europe and North America. Parasitology 2004; 129:191–220.
[3]. Koedel U, et al Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. Nature Reviews Neurology 2015;11: 446–56.
[4]. Hansen K, et al. Chapter 32 - Lyme neuroborreliosis. In: Said G, Krarup C editor(s). Peripheral Nerve Disorders Vol 115 (3rd series), Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier BV 2013; 559–75. [DOI: 10.1016/B978-0-444-52902-2.00032-1)
[5]. Epidemiological descriptive analysis of Lyme cases entered in the national surveillance programme in 2017. National Institute of Public Health Romania , National Center of Surveilance and Control of Transmisible Diseases 2018; 1-10.
[6]. Steere AC, et al. Lyme borreliosis. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16090. doi:10.1038/nrdp.2016.90.
[7]. Henningsson AJ, et al. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-Borrelia antibody assays Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2014; DOI 10.1007/s10096-013-2014-6 .
[8]. Leeflang MMG, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis BMC Infectious Diseases 2016; 16:140.
[9]. E. Pilly. Maladies Infectieuses et tropicales. 26-eme Edition, 2018. Cap. 79. Borrelioses de Lyme. Pag 377-380.

Capitolul 21. BOLILE INFECȚIOASE ASOCIATE CĂLĂTORIILOR

Prof. Univ. Dr. Adriana Hristea

1. CE ESTE MEDICINA CĂLĂTORULUI?

Oamenii călătoresc din cele mai vechi timpuri, iar numărul călătoriilor internaţionale (*international tourist arrivals*) este în continuă creştere. Acest număr a crescut de la 25 de milioane în 1950, la 1,1 miliarde în 2015 şi se estimează că va ajunge la 1,8 miliarde până în 2030 [1]. Deşi Europa a fost şi rămâne cea mai vizitată regiune a globului cu o creştere de 5% a călătoriilor internaţionale în 2015, cea mai rapidă şi importantă creştere (exprimată în număr de sosiri internaţionale) au avut-o Asia, zona Pacificului şi continentul american, care au înregistrat o creştere de 6% în 2015 [1].

Conceptul de "medicina călătorului" a cunoscut o dezvoltare spectaculoasă în ultimii 30 ani, ca urmare a exploziei călătoriilor internaţionale. În plus, în ultimele decenii turismul s-a diversificat foarte mult şi în ultimii ani a reprezentat sectorul economic cu cea mai importantă creştere.

În 2015, călătoriile în scop turistic (vacanţe, activităţi recreaţionale) au reprezentat mai mult de jumătate din călătoriile internaţionale (53% sau 632 milioane), 27% au fost călătorii pentru a vizita familia, prietenii, obiective religioase (pelerinaje) sau turism medical, 14% au fost călătorii în scop profesional (afaceri, misiuni militare sau umanitare etc), iar pentru 6% din călătoriile internaţionale scopul nu a fost precizat [1].

OMS a sugerat că medicina călătorului este o medicină preventive [2], având ca obiective:

- Imunizările înaintea călătoriilor internaţionale
- Prescrierea chimioprofilaxiei malariei
- Oferirea de informaţii necesare managementului unor probleme medicale asociate călătoriilor:
    - Diareea călătorului
    - Răul de altitudine
    - Prevenirea accidentelor
    - Jet lag-ul
    - Riscul de îmbolnăvire după zboruri îndelungate
    - Riscul de îmbolnăvire după diving

Tendinţa actuală este de a lărgi aria de interes pentru medicina călătorului, care trebuie să facă şi conexiunea cu centrele care sunt capabile să ofere îngrijirea necesară călătorilor care se întorc bolnavi, mai ales din zonele tropicale.

Alţii definesc medicina călătorului în sens şi mai larg, incluzând medicina tropicală, sănătatea publică şi în afară de consilierea pre şi post călătorie consideră că asigurarea sănătăţii emigranţilor şi a refugiaţilor este de asemenea o preocupare a medicinii călătorului.

Principalele elemente ale unei consultaţii înaintea plecării într-o călătorie sunt:

- Evaluarea aptitudinii de a călători
- Administrarea vaccinurilor necesare
- Chimioprofilaxia malariei
- Explicarea şi prescrierea tratamentelor
    - Pentru diareea călătorului
    - Pentru plăgi cutanate sau alte patologii autotratabile
- Recomandări privind:
    - Prevenirea bolilor:
        - Cu transmitere sexuală
        - Cu transmitere digestivă
    - Măsurile de protecţie contra înţepăturilor de insecte.
- Furnizarea către turişti a unor materiale scrise sau a unor surse de informare corecte şi autorizate (Tabelul 1).

Tabelul 1. Surse de informare *(după 3)*

WHO (International Travel and Health)	http://www.who.int/ith/en/index.html
CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	http://wwwn.cdc.gov/travel/default.aspx
TRAVAX	http://www.travax.scot.nhs.uk/
Tropimed	http://www.astral.ch/ALL/tropimed.htm
ISTM (International Society of Travel Medicine)	http://www.istm.org
MASTA (MASTA, Medical Advisory Service for Travellers)	http://www.masta.org/
National Travel Health Network and Centre, NaTHNaC	http://www.nathnac.org/travel/factsheets/YF.htm http://www.travelhealth.co.uk/
Travellers Medical &Vaccination Center Australian travel health advice)	http://www.tmvc.com.au/
Worldwise (New Zealand travel health)	http://www.worldwise.co.nz)

2. VACCINAREA CĂLĂTORULUI INTERNAŢIONAL

Vaccinările realizate cu prilejul călătoriilor internaţionale determină nu numai o protecţie a călătorului vaccinat pentru aceste boli, dar reprezintă o investiţie pe termen lung pentru sistemul de sănătate, împiedicând răspândirea unor boli infecţioase. În plus, o consultaţie pentru călătorie este o bună ocazie pentru actualizarea vaccinărilor persoanei respective.

Vaccinările necesare călătorilor internaţionali pot fi grupate în:

- ***Vaccinări obligatorii*** - cerute de autorităţile statului respectiv pentru a putea intra în ţara respective:
  - Vaccinarea anti-febră galbenă - pentru unele state
  - Vaccinarea antimeningococică şi antigripală, solicitată de autorităţile din Arabia Saudită călătorilor care fac pelerinaje la Mecca.
- ***Vaccinări universale***: difterie, tetanos, pertussis, poliomielită, gripă, hepatită B, rujeola, oreion, varicela, rotavirus, pneumococic, *Haemophilus influen*zae, HPV.
- ***Vaccinări recomandate datorită riscului de a contracta infecţia în cursul călătoriei***
  - *Pentru deplasări în ţări cu igiena deficitară a apei şi alimentelor*
    - Hepatita A
    - Febra tifoidă
    - Holeră
  - *Vaccinări pentru călătorii cu riscuri speciale*
    - Febră galbenă
    - Meningococic
    - Rabie
    - Encefalită japoneză
    - Encefalită de căpuşă

Unul din obiectivele consultaţiei de medicina călătorului este de a stabili care sunt vaccinările ce trebuie efectuate de un anumit călător şi acest lucru se va judeca în funcţie de următorii factori:

- ***Factori legaţi de călătorie***: scop, durata şi tipul călătoriei, destinaţie. În funcţie de destinaţie se poate stabili dacă sunt necesare vaccinări obligatorii vs vaccinări recomandate.
- ***Factori legaţi de călător***: existenţa unei imunizări anterioare, vârsta şi existenţa unor contraindicaţii pentru anumite vaccinări, stilul de viaţă şi existenţa unor comportamente ce expun la anumite riscuri (ex boli transmise sexual)
- ***Factori legaţi de boala infecţioasă*** pentru care se propune vaccinarea: morbiditatea şi mortalitatea în zona de destinaţie
- ***Factori legaţi de vaccin***: eficacitate, toleranţă, schema de vaccinare, cost

2.1. Vaccinarea anti febră galbenă

Vaccinarea anti-febră galbenă este obligatorie pentru cei care călătoresc în zone endemice. În Asia, deşi nu există febră galbenă, există ţânţarul vector, care ar putea disemina boala, această vaccinare fiind solicitată tuturor călătorilor (chiar şi celor aflaţi în tranzit) ce provin din zone endemice.

În urma vaccinării se eliberează un Certificat Internaţional de Vaccinare semnat şi validat cu ştampila centrului unde acest vaccin a fost efectuat. Vaccinarea se realizează cu cel puţin 10 zile înainte de sosirea în zona

endemică. Inițial era recomandat un rapel după 10 ani de la vaccinarea inițială, dar date recente arată că protecția asigurată de o vaccinare este valabilă toată viața. Cu toate acestea, trebuie verificat că țara de destinație nu solicită în continuare un certificat în care vaccinarea să fie realizată cu cel mult 10 ani în urmă.
Vaccinul anti-febră galbenă este un **vaccin cu virus viu atenuat** și este recomandat persoanelor cu vârstă peste 9 luni, care călătoresc sau locuiesc în țări în care febra galbenă a fost raportată.
Contraindicațiile vaccinului anti-febră galbenă sunt:

- Gravide
- Persoane alergice la ou
- Copii sub vârsta de 6 luni, deoarece este posibilă o encefalită sau boală viscerală diseminată post-vaccinală mai ales atunci când este administrat copilului sub vârsta de patru luni
- Persoane imunodeprimate: limfoame, leucemii, SIDA, chimioterapie, corticoterapie cu durată lungă și/sau în doze mari etc. Dacă infecția HIV este controlată și călătorul are status imunitar bun se poate realiza vaccinarea, mai ales dacă expunerea este inevitabilă.

Riscul de reacții secundare (ex.encefalita postvaccinală) este mai mare la persoane în vârstă de peste 60 ani.
Dacă vaccinarea este obligatorie pentru o anumită destinație, dar călătorul are o contraindicație, se poate elibera un permis de „scutire" de vaccinare, dar călătorul trebuie informat că autoritățile țării respective ar putea totuși să refuze intrarea în țară a persoanei căreia i s-a eliberat un astfel de permis. De asemenea, persoanele cu imunodepresie care nu pot evita călătoria trebuie consiliate cu privire la măsurile nespecifice de protecție împotriva țânțarilor.

3. PROFILAXIA MALARIEI

Există patru principii importante pentru a evita consecințele nedorite ale malariei:

- Atenție la riscuri, la perioada de incubație, la posibilitatea recăderilor și la principalele simptome ale malariei.
- Evitarea înțepăturilor de țânțar, mai ales în perioada cuprinsă între apusul soarelui și răsăritul acestuia.
- Chimioprofilaxia
- Diagnosticul și tratamentul rapid dacă febra apare la mai mult de o săptămână de la intrarea într-o zonă în care există risc de malarie, sau dacă apare oricând în primele trei luni de la părăsirea unei astfel de zone la risc.

3.1. Protecția împotriva înțepăturilor de țânțari

Se recomandă următoarele măsuri de protecție:

- Plase anti-țânțari impregnate cu insecticide tip piritrenoid, permetrină, aceasta din urmă putând fi utilizată eventual și la impregnarea hainelor
- Spray insecticid sau difuzori electrici de insecticide pe timpul nopții
- Aer condiționat cu temperatura sub 22 C
- Substanțe care se aplică pe pielea descoperită (nu pe mucoase) sub forma de loțiuni, aerosoli, creme de DEET, permetrina, DMT (dimetilftalat). Pentru a conferi o protecție cu durata mai mare de 4 ore concentrația de DEET trebuie să fie 20-50%.
- Purtarea după căderea serii a pantalonilor și a bluzelor cu mânecă lungă.

3.2. Chimioprofilaxia malariei

Datorită expunerilor repetate, subiecții care locuiesc în zone endemice dezvoltă o imunitate relativă, care îi protejează de efectele patogene ale parazitului. Această imunizare este reversibilă și dispare după emigrarea din zona respectivă într-o zonă fără malarie, motiv pentru care la revenirea în zona endemică pentru malarie, pentru vizitarea familiei/prietenilor, există un risc de malarie similar cu al oricărui călător care nu a trăit în zona respectivă.
Chimioprofilaxia cuprinde strategiile de prevenire a malariei prin folosirea unei medicații și se adresează subiecților neimunizați, care se deplasează în zone endemice.

Limitele chimioprofilaxiei sunt:

- Dacă chimioprofilaxia a fost prematur oprită, la mai puțin de 30 zile după părăsirea zonei endemice, călătorul poate dezvolta malarie cu *P. falciparum.*
- Chimioprofilaxia împiedică apariția acceselor clinice de malarie, dar nu și infestarea cu *Plasmodium*
- Chimioprofilaxia nu împiedică recăderile cu *P. vivax* sau *P. ovale.*
- Chimioprofilaxia nu oferă protecție completă împotriva malariei, dar evită complicațiile cu risc vital.

Recomandări de chimioprofilaxie în funcţie de clorochinorezistenţa

- *Absenţa rezistenţei la clorochină în zona de destinaţie*

  În prezent aceste zone sunt reduse la:
  - America Centrală - la vest de Canalul Panama
  - Haiti
  - Republica Dominicană
  - Cea mai mare parte a Orientului Mijlociu.

  Profilaxia primară se face cu clorochină deşi hidroxiclorochina este mai bine tolerată.
- *P. falciparum rezistent la clorochină*

Există trei opţiuni (Tabelul 2):
- Atovaquone/proguanil (Malarone),
- Doxiciclina
- Meflochina.

Există date că doxiciclina are eficacitate similară cu atovaquonă/proguanil şi cu mefloquina în prevenirea infecţiei cu *P. falciparum* multirezistent.

Tabelul 2. Medicamente anti *Plasmodium spp* rezistent la clorochină

Substanţa	Posologia la adult	Durata profilaxiei
Meflochina	250 mg / săpt	Se începe cu cel puţin o săptămână înainte de plecare (preferabil cu 2-3 săptămâni) şi se continuă 4 săptămâni după întoarcere.
Atovaquone / proguanil (250/100 mg)	250 mg /100mg / zi	Se începe cu o zi înainte de plecare şi se continuă 7 zile după întoarcere.
Doxiciclina (100 mg)	100 mg/zi	Se începe cu o zi înainte de plecare şi se continuă 4 săptămâni după întoarcere.

4. DIAREEA CĂLĂTORULUI

Diareea călătorului este cea mai frecventă afecţiune a călătorilor care ajung în regiuni în subdezvoltate sau în curs de dezvoltare, cu infrastructură sanitară precară. De cele mai multe ori este vorba despre o diaree rapid autolimitantă, dar uneori diareea poate fi invalidantă şi poate modifica planurile călătoriei sau poate determina complicaţii cum ar fi colonul iritabil postinfecţios.

4.1. Definiţie şi clasificare

Definiţia diareei călătorului: apariţia a 3-4 scaune diareice însoţite de simptome ca febră, greaţă, vărsături şi dureri abdominale.

Clasificarea diareei călătorului în funcţie de impactul funcţional este mai importantă faţă de cea bazată pe numărul de scaune. Astfel, diareea poate fi:

- Diaree benignă - când scaunele sunt fără sânge, iar febra lipseşte sau are valori reduse;
- Diaree severă - cel mai adesea cu tablou de dizenterie bacteriană: scaune cu sânge şi/sau mucopurulente, diaree cu durată de peste 1-2 zile, însoţită de febră ridicată şi/sau de crampe intestinale foarte intense şi/sau mai mult de 6 scaune pe zi.

4.2. Etiologie

Etiologia diareei acute a călătorului este de obicei bacteriană, mai rar virală sau parazitară.

Bacteriile cele mai frecvent implicate sunt:
- *E.coli* enterotoxigen: responsabil de aproximativ o treime din cazuri
- *Salmonella spp*
- *Campylobacter spp*
- *Shigella spp.*

Virusurile frecvent implicate sunt:
- Norovirusul sau virusul Norwalk – implicat mai ales în epidemiile apărute pe navele de croazieră, afectează în special adulţii şi reprezintă 10-15% din cazurile de diaree
- Rotavirus – mai frecvent la copii.

Paraziţii implicaţi în diareea călătorului sunt:
- *Giardia lamblia* - cel mai frecvent,
- *Cryptosporidium hominis*,
- *Cyclospora cayetanensis*
- *Entamoeba histolytica.*

În ultima decadă specii de *Campylobacter* au fost implicate în cazurile de diaree apărute în Asia.

4.3. Profilaxia diareei călătorului

Recomandările de mai jos, pentru profilaxia și tratamentul diareei călătorului sunt publicate în 2017 de către panelul de experți ai *International Society of Travel Medicine* în revista societății [4].
Pentru profilaxia diareei călătorului de recomandă:

- *Bismut subsalicilat* – care poate fi folosit pentru prevenirea diareei călătorului la orice categorie de călători;
- *Chimioprofilaxia (cu antibiotice)* nu trebuie folosită de rutină, ci numai la călătorii care au un risc ridicat de complicații;
    - *Rifaximin alfa* este recomandată de primă intenție atunci când este necesară chimioprofilaxia. Rifaximina alfa este un antibiotic intestinal, nerezorbabil din intestin, cu spectru larg, bine tolerat, lipsit de reacții adverse sistemice și care are un impact redus asupra microbiotei intestinale.
    - *Fluorochinolonele* (FQ) nu sunt recomandate pentru profilaxia diareeei călătorului din următoarele motive:
        - Risc de selecție a rezistenței bacteriilor la FQ
        - Risc de inducere a diareei cu *Clostridium difficile*
        - Efecte adverse și interacțiuni medicamentoase multiple
        - Risc de fotosensibilizare
    - *Folosirea probioticelor* cu *Lactobacillus GC* și *Saccharomyces boulardii* a fost studiată la puțini călători, iar rezultatele nu sunt concludente, așa încât nu se poate recomanda utilizarea lor în această indicație.

4.4. Tratamentul diareei călătorului

Rezistența la antibiotice este favorizată de utilizarea extensivă și inadecvată a antibioticelor și a fost recunoscută ca o amenințare majoră la adresa umanității. Astfel, prescrierea antibioticelor (AB) pentru autotratamentul bolii diareice trebuie să fie judicioasă. Călătorul trebuie sfătuit să folosească această medicație numai dacă există un impact funcțional semnificativ al diareei.

- ***Tratamentul diareei ușoare***
    - Rehidratarea și reechilibrarea electrolitică trebuie să fie principala componentă a tratamentului, mai ales la copii și la persoanele cu patologii asociate, la care diselectrolitemiile pot avea consecințe serioase.
    - Tratamentul AB nu este recomandat în formele ușoare de diaree a călătorului.
    - Loperamid sau bismut subsalicilat
- ***Tratamentul diareei moderate***
    - Tratamentul AB este recomandat în formele moderate de diaree a călătorului, primele opțiuni fiind:
        - Rifaximina alfa
        - Azitromicina
        - Fluorochinolonele (FQ).
    - Loperamid poate fi utilizat ca adjuvant al tratamentului AB.
- ***Tratamentul diareei severe***

În diareea severă este indicată administrarea de AB și este contraindicată administrarea de inhibitori ai tranzitului intestinal (loperamid).
Tratamentul AB este recomandat în formele severe de diareea călătorului:

- Azitromicina este preferată și ar putea fi folosită în doză unică.
- Rifaximina alfa, per os: 400 mg x 3/zi, timp de 3-5 zile.
- FQ, timp de trei zile sau în doză unică, ar trebui evitate din cauza riscurilor enumerate mai sus.
- Există studii care arată că în diareea non-invazivă, regimurile cu FQ (trei zile sau doză unică), azitromicină (trei zile sau doză unică) și rifaximina alfa (de trei ori pe zi, trei zile) sunt echivalente ca eficiență.
- Atunci când se suspectează o diaree invazivă, trebuie evitată rifaximina alfa, care nu se rezoarbe din intestin și nu are acțiune sistemică. În această situație sunt preferate FQ.

5. CĂLĂTORUL CU NEVOI SPECIFICE

5.1. Călătorul imunodeprimat

Călătorii cu imunodepresie (infecție HIV, boli autoimune în tratament imunosupresor, leucemii sau limfoame, pacienți transplantați etc) reprezintă o categorie specială de călători, care are un risc de două ori mai mare de a se îmbolnavi în cursul călătoriilor internaționale [5].

Unele vaccinări (obligatorii sau recomandate) ar putea fi contraindicate sau mai puţin eficiente la această categorie de pacienţi, aşa că trebuie ţinut seama de condiţia specifică de imunodepresie când se fac recomandările pentru vaccinare.
Chimioprofilaxia malariei trebuie să ţină seama de eventualele interacţiuni cu medicamentele antiretrovirale. Astfel, derivaţii de artemisin, chinina, atovaquone/proguanil au potenţial să interacţioneze cu inhibitorii de protează, aşa încât în zonele de clorochinorezistenţă, clorochina şi doxiciclina vor fi medicamentele recomandate pentru profilaxia malariei.
Pacienţii cu imunosupresie importantă (infecţie HIV cu CD4 sub 100 celule/mmc, cei cu tratamente de lungă durată cu steroizi şi alte imunodepresii avansate) au risc crescut de infecţii fungice dobândite pe cale inhalatorie (histoplasmoza, coccidioidomicoza, criptococoza).
Unii călători imunodeprimaţi au o susceptibilitate mai mare la anumiţi patogeni enterici, iar infecţiile enterice pot evolua sever, pot genera bacteriemie, sepsis sau abcese. Riscul insuficienţei renale secundară deshidratării este mai mare faţă de călătorul fără imunodepresie.
Deşi pentru infecţia cu virusul Chikungunya şi febra denga nu există date suficiente, se ştie că bolile transmise de vectori, în special malaria, leishmanioza sau boala Chagas pot fi mai severe la pacienţii imunodeprimaţi, de aceea măsurile de evitare a vectorilor sunt foarte importante [6].

5.2. Călătorul vârstnic

Anii de pensie par a fi un moment ideal pentru a vizita lumea, totuşi pensionarii reprezintă un grup destul de heterogen din perspectiva stării lor de sănătate, de aceea consultaţia înaintea călătoriilor internaţionale este importantă.
Definiţia vârstnicului variază, dar în majoritatea ţărilor 60 sau 65 de ani este considerată vârsta de la care o persoană este considerată vârstnică [7]. Această populaţie călătoreşte astăzi mai uşor şi se estimează că reprezintă 13-15% din numărul total al călătorilor internaţionali [8]. Vârstnicii trebuie încurajaţi să consulte medicul cu 4-6 săptămâni înaintea călătoriei, pentru a avea timp să-şi actualizeze vaccinările şi să încerce medicamentele noi care ar putea să fie necesare în călătorie.
Unele medicamente utilizate pentru profilaxia malariei pot fi contraindicate, spre exemplu atovaquone/proguanil este contraindicată la un clearance al creatininei sub 30ml/min, iar mefloquina trebuie evitată în cazul afecţiunilor hepatice concomitente. În plus, unele din medicamentele folosite de călătorii vârstnici pot creşte susceptibilitatea la unel afecţiuni dobândite în cursul călătoriilor (ex. inhibitorii de pompă de protoni cresc susceptibilitatea la diareea călătorului).
Medicul trebuie să verifice abilitatea vârstnicilor de a călători şi trebuie să-i sfătuiască să-şi ia cantităţi adecvate din medicaţia cronică (eventual un uşor exces pentru cazul în care călătoria se prelungeşte neplanificat). Există unele contraindicaţii pentru zborul cu avionul: anemia severă, edemul cerebral, chirurgia craniană sau toracică recentă, pneumototaxul recent, infecţii respiratorii în evoluţie, angina pectorală instabilă, aritmii necontrolate, chirurgia laparoscopică, insuficienţa hepatică etc.

5.3. Femeia gravidă

Cu excepţia vaccinurilor vii atenuate virale sau bacteriene se consideră că toate vaccinurile pot fi administrate în timpul sarcinii. Totuşi, administrarea unui vaccin viu atenuat unei femei gravide, nu ar trebui să fie o indicaţie de întrerupere a sarcinii, deoarece riscul transmiterii virusului viu atenuat din vaccin la făt este pur teoretic, nefiind demonstrat prin studii clinice [9].
Pornind de la acest risc teoretic pentru făt, **vacinurile vii atenuate** (anti rujeolă, oreion, rubeola, varicelă, febră galbenă) **nu ar trebui administrate femeii gravide.** De asemenea, se recomandă întârzierea unei sarcini cu cel puţin o lună la femeile imunizate cu vaccinuri vii atenuate.
Un alt subiect controversat în legătură cu vaccinarea gravidelor este legat de utilizarea vaccinurilor care au drept conservant thiomersalul, un compus ce conţine mercur. În anii '70 a fost comunicată neurotoxicitatea compuşilor organici conţinând mercur. Studiile ulterioare au arătat că etilmercurul, care rezultă din degradarea thiomersalului, nu se acumulează ca metilmercurul şi deci nu produce modificări ale dezvoltării neuropsihice. Studierea a peste 2000 de femei gravide care au fost vaccinate antigripal cu vaccin conţinând thiomersal nu a evidenţiat nici un efect advers fetal, iar un alt studiu care a evaluat riscul de apariţie a modificări de tip autist la copii expuşi prenatal la vaccinuri conţinând thiomersal nu a evidenţiat nici un risc asociat cu vaccinurile respective [10,11]. Cu toate acestea, se fac eforturi pentru a se elimina acest prezervant din vaccinuri, în cadrul iniţiativei de a reduce expunerea la mercur din orice surse.
Excreţia prin lapte a vaccinurilor şi transmiterea la nou-născut au fost studiate şi nu există recomandări privind evitarea în timpul alăptării a vaccinurilor folosite în mod obişnuit, dar vaccinarea anti febră galbenă ar trebui evitată atât la femeia gravidă, cât şi la cea care alăptează.

Malaria în sarcină este asociată cu creşterea riscului de complicaţii materne şi fetale, aşa încât gravidele trebuie sfătuite să evite călătoriile în zonele în care poate fi dobândită malarie. În aceste condiţiile în care călătoria nu poate fi evitată, sarcina nu constituie o contraindicaţie pentru profilaxia cu clorochină sau hidroxiclorochină, în timp ce pentru călătoriile în arii de clorochinorezistenţă, nici unul din medicamentele recomandate nu poate fi utilizat fără riscuri în primul trimestru al sarcinii. Meflochina administrată în trimestrele al doilea şi al treilea nu are efecte nefavorabile asupra produsului de concepţie. Doxiciclina şi primachina sunt contraindicate la femeia gravidă. Este prudent ca femeile gravide să nu călătorească în zone de clorochinorezistenţă, sau în zone unde a fost semnalată multirezistenţa.

6. FEBRA LA ÎNTOARCEREA DIN CĂLĂTORIE

Anamneza este esenţială în evaluarea unui pacient cu sindrom febril. Aceasta trebuie să precizeze locul călătoriei pentru a evalua probabilitatea implicării anumitor agenţi infecţioşi în funcţie de prevalenţa şi riscul de transmitere în zona respective (Tabelul 3). Cunoaşterea tipului de activităţi întreprinse de pacient în timpul călătoriei, care ar fi putut să expună la riscul dobândirii unor infecţii, istoricul de vaccinări precum şi istoricul de chimioprofilaxie pentru malarie sunt importante. Istoricul călătoriei orientează către anumite afecţiuni în funcţie de incubaţie.

6.1. Febra fără alte manifestări

Malaria este cea mai importantă cauză de sindrom febril la persoanele cu istoric recent de călătorie în zone tropicale. Majoritatea cazurilor sunt determinate de *Plasmodium falciparum* (30-44%) şi *Plasmodium vivax*.
Diagnosticul de malarie trebuie luat în considerare chiar şi la pacienţii febrili care au efectuat chimioprofilaxie, deoarece rezistenţa la antimalarice este larg răspândită şi în continuă creştere.
Malaria poate avea simptome care mimează alte boli, dar ea trebuie luată în considerare în diagnosticul diferenţial al pacienţilor cu febră, indiferent de tabloul clinic. Splenomegalia este de obicei prezentă.
Diagnosticul pozitiv se pune pe examinarea frotiurilor de sânge periferic sau pe determinarea antigenului specific în sânge. Când examenul iniţial al picăturii groase este negativ, dar persistă suspiciunea de malarie, testul trebuie repetat. Trombocitopenia fără leucocitoză are valoare orientativă.

6.2. Febra asociată cu hemoragii

Meningococemia, leptospiroza, ricketsiozele, malaria sunt câteva exemple de infecţii ce pot fi dobândite în cursul călătoriilor.
Pe lângă acestea, există şi alte infecţii virale (dengă, febră galbenă, Ebola, Lassa) care pot determina febră cu manifestări hemoragice pentru care riscul de a fi contractate de călători este mai mic. Totuşi, acestea trebuie luate în considerare în special după călătorii în arii rurale din regiuni endemice datorită riscului epidemiologic. În general incubaţia este mai scurtă de trei săptămâni.

6.3. Febra asociată cu afectare SNC

Infecţiile care trebuie luate în considerare în cazul febrei însoţită de manifestări neurologice sunt: malaria, febra tifoidă, infecţiile cu ricketsii, rabia, encefalitele virale, poliomielita şi tuberculoza.
Meningita cu meningococ poate apărea după pelerinajul anual la Mecca, iar leptospiroza este responsabilă de meningită aseptică.
Meningita cu eozinofile este asociată cu infecţii cu *Coccidioides immitis* şi *Angyostrongylus cantonensis*.
De asemenea, tripanosomiaza Est-Africană se poate manifesta cu meningoencefalită, precedată de cefalee, mialgii, eritem sau şancru la locul înţepăturii produse de musca *tse-tse*.

6.4. Febra asociată cu manifestări respiratorii

La aproximativ 20-40% din călătorii internaţionali apar simptome respiratorii în timpul sau după călătorie. Cele mai frecvente cauze sunt infecţiile virale ale căilor respiratorii superioare, gripa şi infecţiile pneumococice.
La călătorii de pe vasele de croazieră poate apărea infecţia cu *Legionella pneumophylla*. Histoplasmoza şi criptococoza au fost semnalate la pacienţii care au călătorit în Mexic sau în alte zone endemice.
La pacienţii febrili cu pneumonie şi hepatită, care prezintă expunere la animale, trebuie luată în discuţie febra Q (*Coxiella burnetti*).
Sindromul Loffler (migrarea ascarizilor, strogyloides etc.) ar trebui evocat când pacienţii prezintă febră, simptome respiratorii şi eozinofilie.

Riscul de tuberculoză este în general redus, dar acesta ar putea să fie mai mare la anumite categorii de călători, cum ar fi emigranţii şi refugiaţii şi se manifestă la distanţă de la contactul infectant.
Simptome respiratorii pot de asemenea să fie prezente în malarie, dengă şi febra tifoidă.

Tabelul 3. Agenţi infecţioşi responsabili de febră, distribuţia geografică şi modalitatea de transmitere a acestora
(reprodus după 12)

Agent infecţios	Distribuţia geografică	Vector/Mod de infectare
PROTOZOARE		
Malaria	Majoritatea regiunilor tropicale şi subtropicale, unele regiuni temperate	Ţânţar
Tripanosomiaza est-africană *(Trypanosoma brucei rhodesiense)*	Africa de Est sub-sahariană, cu distribuţie focală	Musca tse-tse
Leishmanioza viscerală *(Leishmania donovani, L. chagasi)*	Larg răspândită în Africa, Asia, America de Sud şi bazinul Mediteranei, mai ales în zonele rurale	Dipter din genul *Phlebotomus*
Filarioza limfatică *(Wucherreria bancrofti)*	Larg răspândită în zonele tropicale	Ţânţar sau alt artropod
Abcesul hepatic amibian *(Entamoeba hystolytica)*	Răspândire largă, mai frecvent în ţările în curs de dezvoltare	Ingestia de chişti din apa sau alimentele contaminate
VIRUSURI		
Denga (serotipurile 1,2,3 şi 4)	Regiunile tropicale şi subtropicale, inclusiv zone urbane	Ţânţar
Infecţia HIV	Răspândire globală	Expunere parenterală la sânge sau alte fluide infectante Expunere sexuală
Febră hemoragică Denga Febra galbenă Lassa Hantavirus Rift-Valley Ebola Crimean –Congo	 Africa, America, Asia/Pacific Africa tropicală, N Americii de S Endemică în Africa de Vest Răspândire largă Africa subsahariană Africa Centrală Asia, Europa de Est, Africa Centrală	 Ţânţar *Aedes* Ţânţar *Aedes* Excremente rozătoare Excremente rozătoare Ţânţar Contact direct cu fluide infectate Căpuşe
Rabia	Frecventă în anumite părţi ale Africii, Asiei şi Americii Latine	Muşcătura unui animal infectat (câine)
Encefalita cu arbovirusuri	Răspândire globală	Ţânţar sau căpuşă
Poliomielita	Africa şi zone din Asia; Focare în Filipine, Republica Dominicană şi Haiti datorită virusului din vaccinul viu atenuat	Ingestia de apă sau alimente contaminate cu fecale
Gripa	Răspândire largă, focare sezoniere şi non sezoniere pe vasele de croazieră şi printre călători	Transmitere directă sau aerogenă de la persoane infectate
Hepatita A	Răspândire largă, frecventă în ţările în curs de dezvoltare	Ingestia de apă sau alimente contaminate
Hepatita E	Focare în Asia, Africa şi America Latină	Ingestia de apă sau alimente contaminate
Hepatita B	Răspândire globală; Infecţie cronică frecventă în Asia, Africa, America Latină	Expunere parenterală la sânge şi fluide infectante; Expunere sexuală şi perinatală
BACTERII		
Orientia tsutsugamushi	Răspândire largă în Asia; se poate întâlni de asemenea şi în Australia	Căpuşă
Leptospiroza *(Leptospira interrogans)*	Răspândire largă, cel mai frecvent în zonele tropicale	Contact cutanat sau mucos cu urina animalelor infectate sau apă/sol contaminate; Ingestie
Campylobacter, Shigella, Salmonella	Răspândire largă, mai ales în ţările în curs de dezvoltare	Ingestia de apă/alimente contaminate

Febra tifoidă (*Salmonella typhi*)	Ţări în curs de dezvoltare, mai ales pe subcontinentul Indian	Ingestia de apă/alimente contaminate
Febra pătată (Ricketsii)	Distribuţie globală, speciile cauzatoare variază	Căpuşă
Legioneloza *(Legionella pneumophila)*	Răspândire largă, focare pe vase de croazieră şi în hoteluri	Inhalare
Febra Q *(Coxiella burnetti)*	Răspândire globală, cu focare endemice	Inhalarea de aerosoli infectanţi cu origine animală
HELMINŢI		
Angiostrongiliaza / Meningita eozinofilică *(Angiostrongylus cantonensis)*	Răspândire largă, cel mai frecvent în Asia de Sud şi Sud-Est	Ingestia de apă contaminată cu molusca vector; Ingestia de larve din melci sau peşti de apă dulce
Schistosomiaza acută (febra Katayama)	Regiuni din Asia, Africa sau America Latină	Penetrarea pielii intacte de către cercarii în apă dulce
FUNGI		
Histoplasmoza acută *(Histoplasma capsulatum)*	În principal în America (peşteri, mine, şantiere de construcţii)	Inhalarea conidiilor aerogene
Coccidioidomicoza acută *(Coccidioides immitis)*	America	Inhalarea artroconidiilor aerogene

Deşi de cele mai multe ori febra după călătorii în ţări tropicale are o origine cosmopolită, întotdeauna trebuie evaluată posibilitatea unei infecţii tropicale. Febra după călătorii internaţionale necesită investigaţii rapide care să vizeze în primul rând infecţiile ameninţătoare de viaţă, tratabile sau transmisibile.
Febra la călătorii întorşi din zonele endemice pentru malarie constituie o urgenţă medicală şi necesită investigaţii pentru excluderea infecţiei cu *P. falciparum,* care ar putea fi fatală dacă nu este descoperită şi tratată adecvat.

Concluzii

Evaluarea unui pacient trebuie să includă întrebarea "*Aţi călătorit recent şi dacă da, unde?*" dar acest lucru nu mai este suficient şi luând în considerare numărul în creştere al bolilor emergente este nevoie de o formare adecvată în acest domeniu. Este nevoie ca mai mulţi medici să devină conştienţi de importanţa unor cunoştinţe solide în domeniul medicinii de călătorie, dobândite inclusiv prin educaţie medicală continuă, aşa încât să poată acorda consilierea adecvată călătorilor internaţionali înainte de călătorie şi să realizeze totodată managementul adecvat al problemelor de sănătate ce pot apărea la întoarcerea din călătorii internaţionale.

Bibliografie

[1]. Glaesser D, et al. Global travel patterns: an overview. J Travel Med 2017;24:. doi:10.1093/jtm/tax007.
[2]. World Health Organization. International Travel and Health. Geneva, WHO, 2012, p3, p13, p29. Schlagenhauf P, et al. Invitation to become part of the European Travel Medicine Inventory. Euro Surveill 2009;14: pii: 19245).
[3]. Mark S. Riddle, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. J Travel Med 2017;24:63-80.
[4]. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2016. New York:Oxford University Press; 2016.
[5]. Kung AK, et al. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travelers: a review. Travel Med Infect Dis 2015;13:31-47
[6]. SabharwalS,et al. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. SpringerPlus 2015;4:516.
[7]. Leder K, et al. Travel vaccines and elderly persons: review of vaccines available in the United States. Clin Infect Dis 2001;33:1553-66.
[8]. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 2001;15:253- 71.
[9]. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010;59:1-62.
[10]. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. Pediatrics 2010;126:656-64.
[11]. Hristea A, Streinu Cercel A, Bolile infecţioase asociate călătoriilor internaţionale, Bucuresti, Editura Medicala, 2010 , ISBN 978-973-39-0697-1

Capitolul 22. INFECȚIILE CUTANATE ȘI DE PARȚI MOI

As. Univ. Dr. Ramona Ștefania Popescu, Conf. Univ. Dr. Anca Streinu-Cercel, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Termnul de infecțiile cutanate și de părți moi (ICPM) corespunde termenului din engleză *Skin and Soft Tissue Infections (SSTI),* care reprezintă o patologie infecțioasă extrem de frecventă în practica clinică medicală, ce afectează mai ales persoanele cu anumiți factori de risc: vârsta înaintată, diabet zaharat, insuficiența venoasă etc. În general ICPM rămân localizate, dar este posibilă o diseminare sistemică, cu evoluție către sepsis cu poartă de intrare cutanată.

ICPM/SSTI se caracterizează prin invazia agenților patogeni la nivel cutanat și/sau a țesutului subcutanat cu semne inflamatorii locale: eritem, edem/indurație, căldură locală, durere și impotență funcțională în funcție de zona afectată și de severitate [1].

În literatura de specialitate există mai multe clasificări ale ICPM, clasificarea în trei categorii a *Societății de Boli Infecțioase din America, IDSA (Infectious Diseases Society of America)* fiind cea mai utilizată în practica clinică. Conform IDSA, ICPM se clasifică în funcție de [2]:

- ***Profunzime***:
  - Infecții superficiale necomplicate (uSSTI=*uncomplicated typically superficial infectious*)
  - Infecții profunde complicate (cSSTI = *complicated typically superficial infectious)*
- ***Evoluție/durată (rata de progresie):***
  - Infecții acute
  - Infecții cronice
- ***Prezența sau absența necrozei***:
  - Infecții necrozante
  - Infecții non-necrozante

Etiologia infecțiilor cutanate poate fi bacteriană, virală, fungică sau parazitară. În acest capitol vom descrie infecțiile bacteriene, care sunt cele mai frecvente și cu cele mai multe implicații în practica clinică medicală.

Recent *FDA* (*Food and Drug Administration*) a introdus o nouă definiție a infecțiilor bacteriene acute cutanate și de țesuturi moi (*ABSSSI = Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*). Acestea includ celulitele, erizipelul, infecțiile plăgilor, inclusiv abcesele cutanate, definite ca o infecție cutanată bacteriană cu o suprafață minimă de 7,5 cm^2 (edem, eritem sau indurație) [3].

În anul 2017, *Esposito* a publicat cea mai recentă abordare a ICPM, care cuprinde alături de o clasificare (Tabel 1) și un ghid de tratament [4].

Tabelul 1. Clasificarea ICPM, 2017 (modificată după *Esposito*)

Infecții non-necrozante	Infecții necrozante
Necomplicate	
Foliculita/ Furunculoza Abcese cutanate Impetigo Erizipel Celulita	Fasceita necrozantă Gangrena Fournier Miozita/mionecroza
Complicate	
Plagi mușcate Infecții postchirugicale Escare suprainfectate	

2. ETIOLOGIE

Etiologia ICPM este variată, iar aspectul clinic variază de la infecții veziculoase, buloase, cu cruste până la leziuni papulare sau ulcerate. În tabelul 2 sunt sintetizate principalele ICPM și agenții lor etiologici.

Tabelul 2. Etiologia infecțiilor cutanate și de părți moi

Patologie	Etiologie
Infecții bacteriene	
Foliculita	*Pseudomonas aeruginosa* ("*Foliculita de jacuzzi*") *Stafilococcus aureus*
Impetigo nonbulos/bulos	*Streptococcus pyogenes* *Stafilococcus aureus*
Erizipel	*S treptococcus pyogenes*, rar streptococii de grup B, C, D, G (erizipel gambă) *S tafilococcus aureus*
Celulita*	*S. pyogenes* *S. aureus* ***La imunodeprimați (diabet zaharat, HIVetc)*** - *Pseudomonas aeruginosa* - *Bacili Gram negativi* (BGN) ***La consumatori droguri iv :*** - Anaerobi: *Bacteroides* spp, *Clostridim* spp. ***În urma contactului cu apa:*** - *Aeromonas hydrophilia* - *Vibrio vulnificus* ***La copii:*** - *Haemophilus influenzae*
Plăgi mușcate	***Plăgi mușcate de câine sau pisică*** - *Pasteurella canis/ multocida* - *Capnocytophaga canimorsus* - *S. aureus* - *Anaerobi* ***Plăgi mușcate de om:*** - *Streptococcus anginosus* - *S. aureus* - *Eikenella corrodens* - *Fusobacterium spp* - *Prevotella spp* - *Peptostreptococcus*
Plăgi chirugicale suprainfectate	- *Staphylococcus* spp - Anaerobi, BGN - *Enterococcus* spp, *Streptococcus* spp
Escare suprainfectate	De obicei etiologie polimicorbiană (aerobi + anaerobi): - *Streptococcus* spp - *S. aureus* - Enterobacteriaceae - *Pseudomonas aeruginosa* - Streptococi anaerobi - *Bacteroides fragilis*
Fasceita necrozantă - tip I (polimicrobiană): - tip II (monomicrobiană)	- **Anaerobi:** *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Peptostreptococcus* spp., - **Aerobi:** *Enterobacteriaceae, Proteus* spp., *Pseudomonas* spp., *Klebsiella pneumoniae* - *S. pyogenes* - *S. aureus*
Gangrena Fournier	- Asociere *Streptococcus* spp., Staphylococcus spp., Enterobacteriaceae, anaerobi (*Bacteroides* spp., *Fusobacterium* spp., *Clostridium* spp.)
Infecții virale	
HSV1 și HSV 2**, VZV***, virus rujeolic, virus rubeolic, HPV****	
Infecții fungice	
Tinea, candidoze	
Infecții parazitare	
Scabia, pediculoza	

Legendă:

* în evoluție se pot transforma în infecții necrozante
**HSV1 și 2- Human herpes virus 1 și 2
***VZV – Varicelo-Zosterian -Virus
****HPV - Human Papilloma Virus

3. EPIDEMIOLOGIE

Incidența infecțiilor de piele și țesuturi moi este estimată în rândul populației generale la 48.5 infecții / 1000 pacient-ani [5, 6], cu fluctuații de la an la an și cu o ușoară tendință de creștere a frecvenței prezentărilor la medic pentru această patologie în ultimii ani [7].

Epidemiologia și etiologia infecțiilor cutanate și de țesuturi moi depinde de o serie de factori ce țin de gazdă, de localizarea infecției și de caracteristicile agentului patogen.

Factorii de teren ai gazdei determină în mare măsură susceptibilitatea pentru infecție :

- Escoriațiile, plăgile acute sau cronice, escarele sau alt tip de leziuni cutanate pot reprezenta porți de intrare pentru infecțiile microbiene.
- Gradul de reactivitate imună locală sau generală al gazdei pot influența progresia sau extensia procesului infecțios
- Gradul de vascularizare locală pot influența progresia sau extensia procesului infecțios. De exemplu, o infecție cutanată la un pacient diabetic cu microangiopatie diabetică are un prognostic mai rezervat, cu risc de cronicizare, risc de etiologie polimicrobiană și formare de biofilm [8] față de aceeași infecție care survine la un pacient imunocompetent, unde cu tratament adecvat infecția se remite adesea fără sechele.
- Frecvența și tipul de contact al gazdei cu mediul sanitar se asociază cu implicarea unor anumiți agenți patogeni, cu rezistențe multiple la antibiotice. Astfel, în infecțiile dobândite în comunitate, etiologia cea mai frecventă este reprezentată de *Staphylococcus aureus* și *Streptococcus pyogenes* [9], pe când în infecțiile asociate îngrijirilor medicale (ex. infecțiile de cateter) care au risc mare de progresie spre infecții sistemice, agenții patogeni raportați cel mai frecvent sunt stafilococii coagulazo-negativi (ex. *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus hominis, Staphylococcus capitis, Staphylococcus caprae* [10]), urmați de *S. aureus* dar și de *Stenotrophomonas maltophilia, Pseudomonas aeruginosa, Enterococcus* spp, sau *Candida* spp (cu precădere la pacienții cu imunodepresie sau cu factori de risc multipli) [11].

Factorii care țin de agentul microbian (ex. factori de virulență) influențează procesul patogen. De exemplu, în rândul sub-populațiilor de *S. aureus* meticilino-rezistent (MRSA) a fost foarte bine caracterizată o linie genetică distinctă, reprezentată de MRSA dobândit în comunitate (CA-MRSA), care în prezent pare să fie una dintre principalele etiologii ale infecțiilor cutanate. Astfel, în Argentina a fost raportat că 88% dintre infecțiile de piele și țesuturi moi aveau ca etiologie CA-MRSA [12], iar în Turcia CA-MRSA a fost raportat ca fiind agentul etiologic în 35% dintre cazuri [13]. Același studiu recent efectuat în Turcia a indicat faptul că între 2013 și 2018 a crescut de 8 ori frecvența CA-MRSA ca agent etiologic al infecțiilor cutanate și de părți moi la copii [14].

4. PATOGENIE

Pielea reprezintă cel mai mare organ, acoperind corpul în totalitate și cântărind aproximativ 20% din greutatea acestuia. Principala funcție a pielii este de protecție împotriva factorilor externi (barieră împotriva microorganismelor, razelor UV, agenților chimici și/sau factorilor mecanici etc.) [15].

Pielea este formată din trei straturi : epidermul (stratul superficial), dermul (alcătuit din țesut conjunctiv) și hipodermul (cuprinde macrofage, celule adipoase, nervi, vase de sânge etc).

Alterarea integrității acestui organ prin diverși factori (abraziuni, arsuri, mușcături, corpi străini, intervenții chirugicale, ulcere vasculare, ulcere de presiune, tinea, herpes etc) permite penetrarea bacteriilor (comensale sau patogene) în structuriile profunde [16]. Alte căi de penetrare includ porii pielii (foliculita), răspândirea prin contiguitate (*"din aproape în aproape"*) de la o infecție adiacentă (osteomielită). Mult mai rar infecțiile cutanate apar prin însămânțare hematogenă (embolii septice).

Orice dezechilibru al florei comensale cutanate poate favoriza multiplicarea agenților patogeni la nivel cutanat. Bacteriile care colonizează în mod normal jumătatea superioară a corpului sunt predominant germeni Gram pozitivi (*S. epidermidis*, *Corynebacterium* species, *S. aureus* și *S. pyogenes*), iar în partea inferioară a corpului se adaugă germenii Gram negativi (*Enterobacteriaceae).* Bacteriile cele mai frecvent implicate în producerea ICPM sunt *S. aureus* și *S. pyogenes* [1].

Un rol important în etiopatogenia infecțiilor cutanate este reprezentat de eliberarea toxinelor bacteriene. Există două tipuri de toxine: endotoxine și exotoxine.

Endotoxinele sunt lipopolizaharide ce se găsesc în pereții bacteriilor Gram negative. Când sunt eliberate în cantitate moderată au rol benefic în activarea sistemului imun, însă eliberarea masivă de endotoxine determină o suprastimulare a răspunsului imun al gazdei și inflamație excesivă (ex. fasceita necrozantă determinată de *Vibrio vulnificus*) [17].

Exotoxinele sunt proteine secretate activ care determină leziuni tisulare sau disfuncții prin diferite mecanisme. Un grup special de exotoxine sunt superantigenele care produc o stimulare nespecifică a limfocitelor T cu eliberarea masivă de citokine proinflamatorii. Superantigenele sunt implicate în patogenia sindromului șocului toxic stafilococic/streptococic.

5. MANIFESTĂRI CLINICE

5.1 Infecții non-necrozante [16, 18, 19]

5.1.1 Foliculita/furunculoza

- **Foliculita** este o infecție superficială, localizată a foliculului pilos.
- **Furunculoza** este o infecție profundă a foliculului pilos.

Ele sunt localizare oriunde la nivelul pielii păroasă, mai frecvent la nivelul gâtului, feței, feselor și toracelui.

5.1.2. Impetigo este o infecție bacteriană a straturilor superficiale ale epidermului cu contagiozitate mare, fiind cea mai frecventă ICPM a copiilor cu vârsta între 2-5 ani. Clinic se caracterizează printr-un placard eritematopapulos, cu evoluție rapidă spre vezicule și apoi cruste melicerice. Ce mai frecventă localizare este cea perioronazală. Prin prurit se produce o autoinoculare la distanță și deseori se asociază și adenita regională. Există mai multe forme de impetigo:

- **Impetigo non bulos** este cea mai frecventa formă clinică, în care lipsesc manifestările sistemice
- **Impetigo bulos** se caracterizează prin leziuni buloase, cu conținut purulent, crustă maronie cu eritem perilezionar, localizate cel mai frecvent la nivelul toracelui, axilei sau interdigital. Agentul etiologic cel mai frecvent implicat este *S.aureus* producător de exotoxine exfoliative tip A si B. Deseori manifestările cutanate sunt însoțite de simptome sistemice.

5.1.3. Erizipelul este o infecție cutanată superficială localizată, favorizată de staza venoasă și limfatică. Clinic, debutul este brusc cu febră, frisoane și apariția unui placard eritematos, indurat, cu margini ușor reliefate, net delimitat de tegumentul indemn, printr-un burelet marginal sau de delimitare. Frecvent, la nivelul placardului pot apărea flictene superficiale cu conținut clar sau ușor gălbui care se rup cu ușurință. Adenopatia regională precede apariția placardului și este sensibilă la palpare. Deseori, între placardul eritematos și adenopatia satelită se vede un treneu de limfangită.
Erizipelul feței are aspect caracteristic "*în fluture*", afectarea urechii fiind o trăsătură distinctivă pentru erizipel, deoarece această regiune nu conține țesut dermic mai profund. Erizipelul membrului superior afectează mai ales femeile cu mastectomie totală pentru cancer de sân, care dezvoltă un limfedem cronic de membru superior, ca urmare a evidării ganglionilor axilari.
Rata de recădere în erizipel este crescută, afectând până la 30% din cazuri [20]. Printre factorii favorizanți ai recăderilor regăsim : diabetul zaharat, obezitatea, limfedemul cronic, stări de imunosupresie și factori locali (onicomicoza, dermatofiția intergitoplantară).
Complicații erizipelului pot fi locale (abcese, flegmoane, necroze, flebite, limfangite, gangrena) și la distanță (glomerulonefrita, endocardita, sepsis, sindromul șocului toxic streptococic).
Erizipelul stafilococic apare mai frecvent la pacienții imunodeprimați, iar clinic se aseamămă cu cel streptococic, însă are un prognostic mai sever decât acesta.

5.1.4. Celulita este o infecție a țesutului subcutanat profund, imprecis delimitată. Cel mai frecvent apare prin suprainfecția plăgilor postoperatorii, a plăgilor mușcate sau în caz de afecțiuni predispozante (ex. piciorul diabetic).
Spre deosebire de erizipel, debutul celulitei este progresiv și poate asocia în evoluție constituirea unei colecții purulente. Edemul localizat perifolicular determină aspectul de "*coajă de portocală*".
Celulitele determinate de germeni anaerobi au prognostic sever și se caracterizează clinic printr-un miros fetid și prin crepitații secundare acumulării bulelor de gaz la palparea regiunii afectate.
Întârzierea tratamentului sau administrarea unui antibiotic neadecvat poate determina evoluția celulitei spre necroză locală, ce va necesita suplimentar tratament chirurgical cu debridarea țesuturilor devitalizate.

5.1.5. Necroliza toxică epidermică stafilococică ("sindromul pielii opărite") este o afecțiune ce apare preponderant la nou-născuți și este produsă de toxinele exfoliative A și B ale *S. aureus*. Aspectul clinic este de eritem "*solar*" difuz, cu formarea de flictene care se descuamează ulterior (semnul *Nicolsky*), fără afectarea mucoaselor. Diagnosticul se stabilește clinic și prin puncție cutanată care evidențiază afectarea stratului cornean al epidermului, însă stafilococul nu se poate izola de la nivelul flictenelor. Prognosticul este favorabil, afecțiunea fiind autolimitantă, probabil prin dezvoltarea anticorpilor antitoxină.

5.1.6. Sindromul şocului toxic – produs de *TSST-1* (*Toxic Shock Toxin-1*) sau enterotoxinele A - D produse de *S.aureus*. A fost descris prima dată la femei după utilizarea tampoanelor intravaginale la menstruaţie. Alte cazuri au fost descrise în cazul infecţiilor plăgilor chirugicale sau postpartum. Clinic se caracterizează prin febră, colaps hemodinamic, insuficienţă pluriorganică şi erupţie scarlatiformă. Prognosticul este rezervat, iar la supravieţuitori apare în convalescenţă descuamarea palmo-plantară.

5.2. Infecţii necrozante [16, 18, 19, 21, 22]

Infecţiile necrotizante includ formele necrozante de fasceite, miozitele şi celulitele necrotizante.
Evoluţia clinică este fulminantă cu distrucţie tisulară rapidă, toxicitate sistemică şi mortalitate crescută. Având în vedere această evoluţie, este vital diagnosticul precoce şi instituirea tratamentului adevcat, care include intervenţia chirurgicală şi antibioticoterapia.
Clinic se caracterizează prin febră, durere importantă, eritem, edem, crepitaţii, echimoze sau leziuni buloase/necrotice. În unele cazuri febra lipseşte, iar tegumentul poate fi indemn iniţial. Nu există afectare limfatică. Edemul important local poate determina apariţia sindromului de compartiment.
În funcţie de agentul/agenţii etiologici, imagistic se pot vizualiza sau nu bule de gaz. Prezenţa bulelor de gaz traduce infecţii produse în principal de *Clostridium* spp sau asocieri microbiene care includ şi bacterii anaerobe.
Factori de risc sunt imunodepresia (diabet, infecţie HIV, neutropenie, ciroza, neoplasm), obezitatea, etilismul cronic, traumatismele penetrante sau intervenţiile chirurgicale recente (colon, uro-genital etc).
Infecţiile necrozante reprezintă o urgenţă medicală care necesită intervenţie chirurgicală promptă şi tratament antibiotic adecvent. În pofida acestor măsuri, mortalitatea rămâne ridicată, iar factorii de risc pentru o evoluţie nefavorabilă sunt: leucocitoză ≥ 30 000 /mm3, vârsta > 60 ani, intervenţia chirgicală tardivă (> 24 ore), apariţia sindromului şocului toxic streptococic, infecţii determinate de *Clostridium* spp.

5.2.1. Fasceita necrozantă este o infecţie profundă ce determină distrucţie progresivă la nivelul fasciei musculare şi a ţesutului adipos supraiacent. Iniţial, tegumentul poate fi indemn, ceea ce face dificil diagnosticul. În evoluţie, secundar acţiunii toxinelor asupra terminaţiilor nervoase, poate apărea anestezia cutanată.

- *Fasceita necrozantă streptococică* este cel mai des localizată la nivelul membrelor inferioare. În aproape jumătate din cazuri poarta de intrare nu este decelată, patogeneza infecţiei fiind reprezentată probabil de translocaţia hematogenă de la nivel faringian. Proteina M reprezintă un factor important de virulenţă, iar prevalenţa sindromului şocului toxic streptococic este crescută în cazul tulpinilor M-1 şi M-3.
  Debutul este acut, cu febră, alterarea profundă a stării generale, tumefiere difuză şi durere importantă la nivelul zonei afectate (intensitate crescută a durerii, disproporţionat faţă de ceea ce se vede la examenul clinic). Poate asocia simptome gastrointestinale (greaţă, vărsături, diaree) în cadrul toxemiei, fapt ce poate întârzia diagnosticul pozitiv.
  La debut, poate avea aspect asemănător erizipelului, însă evoluează rapid în dimensiuni cu dezvoltarea necrozei. Apariţia necrozei se traduce prin scăderea în intensitate a durerii şi apariţia bulelor hemoragice pe tegumentul cianotic.
- *Sindromul şocului toxic streptococic (TSS)* apare la aproximativ 85% din pacienţii cu fasceită necrozantă, prin eliberarea de exotoxine pirogene. Clinic, se caracterizează prin hipotensiune, greaţă, vărsături, diaree, insuficienţă pluriorganică (MSOF – hepatic, renal, respirator, hematologic), CID (coagulare intravasculară diseminată) şi posibil eritrodermie. Mortalitate ajunge la 30 – 70% în ciuda tratamentului [23].
- *Gangrena Fournier* este o formă particulară de fasceită necrozantă pelvină, polimicrobiană, care se localizează la ţesuturile perineului, scrotului, penisului, musculaturii pelvine şi uneori a peretelui abdominal. Factori de risc sunt: trauma post-coital, infecţii de tract urinar, piercing genital, implanturi peniene. Tabloul clinic este asemănător cu alte tipuri de fasceită necrozantă.

5.2.2. Miozita necrozantă este o afecţiune rară, caracterizată prin necroza musculaturii scheletice.

- *Gangrena gazoasă (mionecroza)* are 2 forme majore de prezentare: traumatică sau spontană. Forma traumatică este cea mai frecventă şi este cauzată de *Clostridium perfringens,* care se extinde prin contiguitate de la nivelul unei plăgi penetrante/zdorbite profunde, în care se creează condiţii de anaerobioză. Forma spontană este determinată în principal de *Clostridium septicum*, prin translocaţie hematogenă de la nivel colonic, la pacienţii cu neoplasm colonic.
  Reprezintă o urgenţă medico-chirurgicală, cu mortalitate ridicată, ce necesită diagnostic precoce şi tratament agresiv.
  Clinic se caracterizează prin dureri intense, cu edematierea ţesuturilor subcutanate şi musculare şi având în vedere localizarea profundă, crepitaţiile nu pot fi decelate clinic.

6. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul pozitiv în majoritatea cazurilor de ICPM se stabileşte pe criterii clinice, excepţie o fac infecţiile necrozante al căror diagnostic se stabileşte prin explorare chirurgicală. Examenele microbiologice sunt utile în stabilirea cu exactitate a agentului etiologic şi pentru determinarea susceptibilităţii la antibiotic a bacteriei / bacteriilor cauzale. Investigaţiile imagistice sunt utile în stabilirea extensiei leziunilor şi pentru identificarea unor posibile complicaţii [16, 18, 21].

6.1. Diagnostic etiologic şi microbiologic

În majoritatea cazurilor de ICPM tratamentul antibiotic se administrează empiric, diagnosticul microbiologic fiind util in cazul infectiilor cutanate complicate. Pentru identificare agentului etiologic se efectuează hemoculturi, frotiu şi culturi de la nivelul leziunilor cutanate, precum şi puncţii aspiratorii pentru infecţiile mai profunde. Din nefericire, rata de pozitivare a hemoculturilor în cazul ICPM este foarte scăzută, iar în cazul infecţiilor plurimicrobinene este foarte posibil ca nu toţi germenii implicaţi să fie izolaţi [1].

6.2. Diagnostic imagistic

Pentru diagnosticul diferenţial al ICPM imagistica joacă un rol important.
Radiografia clasică este o investigaţie rapidă şi accesibilă, utilă pentru identificarea bulelor de gaz sugestive pentru infecţii necrozante (etiologia cea mai frecventă fiind *Clostridium* spp.) şi pentru identificarea leziunilor de osteomielită.
CT şi RMN sunt foarte utile în diagnosticul infecţiilor profunde de părţi moi atunci când iniţial tegumentul este indemn. Suspiciunea de infecţie necrozantă impune intervenţie chirugicală imediată,
Computer tomografia (CT) identifica gradul de extindere al procesului infectios şi al inflamaţiei, poate identifica prezenţa corpilor străini, a colecţilor lichidiene de mici dimensiuni şi poate identifica bulele de gaz.
Rezonanta magnetica (RMN) reprezintă investigaţia care evaluează cel mai fidel ţesuturile moi, iar administrarea de contrast aduce informaţii suplimentare legate de gradul de extensie al leziunilor. Dezavantajul acestei investigaţii îl reprezintă costul ridicat şi timpul lung de execuţie.
Ecografia este foarte utilă în evaluarea colecţiilor fluide. De asemenea, poate fi de un real ajutor pentru diagnosticul microbiologic prin efectuarea punctiilor ghidate ecografic, pentru drenaj sau biopsie ghidată. Mai mult decât atât, ecografic pot fi identificaţi corpii străini, care nu se pot vizualizaţi radiologic.

7. TRATAMENT

Tratamentul infecţiilor cutanate şi de părţi moi implică măsuri generale (igienă riguroasă, antiseptice locale) şi măsuri specifice (tratament antibiotic, tratament chirugical) în funcţie de severitatea afecţiunii.
Formele uşoare de boală beneficiază de topic local cu antibiotic sau de antibioterapie orală, în timp ce infecţiile complicate necesită tratament antibiotic intravenos.
De asemenea, este foarte importantă recunoaşterea factorilor de risc pentru posibila implicare a unor bacterii multirezistente în etiologia ICPM, fapt care influenţează alegerea terapiei antibiotice adecvate.
Administrarea antiinflamatoarelor nesteroidiene în cazul infecţiilor necrozante rămâne controversată, utilizarea lor putând masca simptomatologia, putând întârzia diagnosticul şi putând creşte riscul de forme severe prin limitarea fagocitozei.
Tabelul 3 sumarizează principalele ICPM şi antibioticoterapia lor empirică [16, 18, 24].

Tabelul 3. Tratamentul infecţiilor cutanate şi de părţi moi

Afecţiune	Tratament de primă intenţie	Alternativă
Foliculita *S. aureus*	- autolimitată - tratament topic: mupirocin, acid fusidic, clindamicină.	
S. aureus recurentă/refractară *	MSSA: Cefalexin, 250 – 500 mg la 6 ore, 7 zile MRSA: Doxiciclina, 100 mg la 12 ore, 7 zile	- Trimetoprim – sulfametoxazol, 960 mg la 12 ore, 7 zile - Clindamicina, 450 – 600 mg la 8 ore, 7 zile
Pseudomonas aeruginosa	- autolimitată - Ciprofloxacin, 250 – 750 mg la 12 ore, 7 zile	
Impetigo - streptococic	- topic : mupirocin sau acid fusidic - PO : Penicilina V, 250 – 500 mg la 8 ore, 7 zile	- Trimetoprim – sulfametoxazol, 960 mg la 12 ore, 7 zile - Penicilina G, 600 000 – 1.2 MU im, doza unică
- stafilococic	- idem foliculita	

Erizipel - al feței (7- 10 zile) - al extremităților * poziție proclivă	- Vancomicina, IV, 15 – 20 mg/kg la 8 – 12 ore - Penicilina G, IV: 1 – 2 MU la 6 ore, 10 zile	- Linezolid PO sau IV, 600 mg la 12 ore - Ceftriaxona, IV, 2g/zi - Vancomicina, IV, 15 – 20mg/kg la 8–12 ore - Linezolid, PO sau IV, 600 mg la 12 ore
Plagă mușcată	- Amoxicilina - clavulanat, 875/125 mg la 12 ore, 5 zile	- Doxiciclina, PO, 100 mg la 12 ore sau - Trimetoprim – sulfametoxazol, 960 mg la 12 ore sau - Ciprofloxacin, 500 – 750 mg la 12 ore **Plus** - Metronidazol, IV sau PO, 500 mg la 8 ore sau - Clindamicina, IV sau PO, 450 – 600 mg la 8 ore
Fasceita necrozantă (streptococ grup A)	- debridare chirurgicală - Clindamicină, IV, 600-900 mg la 6-8 ore **Plus** Penicilină G, IV, 4 MU la 4 ore * se administrează clindamicina pentru blocarea producției de toxine * IgG, IV în cazul sindromului șocului toxic	- debridare chirurgicală - Clindamicină, IV, 600-900mg la 6-8 ore **Plus** CS gen I/II
Fasceita necrozantă (etiologie mixtă aerobi și anaerobi)	Ampicilină, IV, 2g la 4 ore **Plus** Clindamycin, IV, 600 – 900 mg la 6 – 8 ore **Plus** Ciprofloxacin, IV, 400 mg la 6 – 8 ore	Vancomicină, IV, 1g la 6-8 ore **Plus** Metronidazole, IV, 500 mg la 6 ore **Plus** Ciprofloxacin, IV, 400 mg la 6 - 8 ore
Gangrena Fournier - durata terapiei se ajustează în funcție de evoluție	- chirurgie exploratorie -Imipenem/Meropenem/ Piperacilin–tazobactam* ± Vancomicina (suspiciune *S. aureus*)	- chirurgie exploratorie - CS gen IV + Metronidazole (± Vancomicina) - Ciprofloxacin + Metronidazole (± Vancomicina)
Sindromul șocului toxic - empiric	- Imipenem/Meropenem/ Piperacilin – tazobactam* **Plus** - Clindamicină, IV, 900 mg la 8 ore **Plus** - Vancomicina, IV, 15 – 20mg/kg iv la 8 – 12 ore	
Legendă: *imipenem, IV, 500mg la 6 ore sau 1g la 8 ore ; meropenem, IV, 1g la 8 ore, piperacilina/tazobactam, IV, 4,5g la 6 ore		

8. PROGNOSTIC ȘI EVOLUȚIE

În funcție de forma de boală și de terenul pe care survine, evoluția ICPM poate fi:
- Autolimitată, cu sau fără recidive
- Către progresie rapidă, cu afectare sistemică.

În plus, prognosticul ICPM este dictat de afecțiunea în sine, vorbim de prognostic favorabil când ne referim la infecții superificiale sau prognostic rezervat când vorbim de infecții necrozante.

Prezența unor factori de risc specifici poate potența ICPM și poate dicta etiologia lor, evoluția bolii și răspunsul la tratamentele specifice. Factorii de risc care pot influența evoluția și prognosticul bolii includ vârsta avansată, diabetul zaharat, imunodepresia, boala hepatică și renală, precum și insuficiența vasculară (limfatică sau venoasă). Astfel, acești factori de risc ce țin de pacient se pot corela cu un prognostic nefavorabil, cu o progresie mai rapidă a bolii, o vindecare mai lentă și cu implicarea unor agenți patogeni multirezistenți [1].
În concluzie, infecțiile cutanate și de părți moi sunt variate ca prezentare și severitate și de multe ori pot reprezenta o provocare pentru clinician, atât din punct de vedere diagnostic, cât și terapeutic.

Bibliografie

[1]. Ki V, Rotstein C. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: A review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Medicale. 2008 Mar;19(2):173–84.

[2]. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014 Jul 15;59(2):e10-52.

[3]. Esposito S, Bassetti M, Concia E, De Simone G, De Rosa FG, Grossi P, et al. Diagnosis and management of skin and soft-tissue infections (SSTI). A literature review and consensus statement: an update. J Chemother. 2017 Jul 4;29(4):197–214.

[4]. Food and Drug Administration. Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Developing Drugs for Treatment. 2021. Accesat: 26.08.2021. Disponibil la: https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/acute-bacterial-skin-and-skin-structure-infections-developing-drugs-treatment

[5]. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S193-S199. doi: 10.1093/cid/ciz002. PMID: 30957165; PMCID: PMC6452002.

[6]. Kaye KS, Patel DA, Stephens JM, Khachatryan A, Patel A, Johnson K. Rising United States Hospital Admissions for Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections: Recent Trends and Economic Impact. PLoS One. 2015 Nov 24;10(11):e0143276. doi: 10.1371/journal.pone.0143276. PMID: 26599005; PMCID: PMC4657980.

[7]. Kaye KS, Petty LA, Shorr AF, Zilberberg MD. Current Epidemiology, Etiology, and Burden of Acute Skin Infections in the United States. Clin Infect Dis. 2019 Apr 8;68(Suppl 3):S193-S199. doi: 10.1093/cid/ciz002. PMID: 30957165; PMCID: PMC6452002.

[8]. Săndulescu O, Bleotu C, Matei L, Streinu-Cercel A, Oprea M, Drăgulescu EC, Chifiriuc MC, Rafila A, Pirici D, Tălăpan D, Dorobăț OM, Neguț AC, Oțelea D, Berciu I, Ion DA, Codiță I, Calistru PI, Streinu-Cercel A. Comparative evaluation of aggressiveness traits in staphylococcal strains from severe infections versus nasopharyngeal carriage. Microb Pathog. 2017 Jan;102:45-53. doi: 10.1016/j.micpath.2016.11.006. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27856272.

[9]. Ramakrishnan K, Salinas RC, Agudelo Higuita NI. Skin and Soft Tissue Infections. Am Fam Physician. 2015 Sep 15;92(6):474-83. PMID: 26371732.

[10]. Raad I, Kassar R, Ghannam D, Chaftari AM, Hachem R, Jiang Y. Management of the catheter in documented catheter-related coagulase-negative staphylococcal bacteremia: remove or retain? Clin Infect Dis. 2009 Oct 15;49(8):1187-94. doi: 10.1086/605694. PMID: 19780661.

[11]. Trautner BW, Darouiche RO. Catheter-associated infections: pathogenesis affects prevention. Arch Intern Med. 2004 Apr 26;164(8):842-50. doi: 10.1001/archinte.164.8.842. PMID: 15111369; PMCID: PMC2963580.

[12]. Leme RCP, Bispo PJM, Salles MJ. Community-genotype methicillin-resistant Staphylococcus aureus skin and soft tissue infections in Latin America: a systematic review. Braz J Infect Dis. 2021 Jan-Feb;25(1):101539. doi: 10.1016/j.bjid.2021.101539. Epub 2021 Feb 16. PMID: 33607082.

[13]. Böncüoğlu E, Kıymet E, Çağlar İ, Oruç Y, Demiray N, Kara AA, Erdem T, Gülfidan G, Devrim İ, Bayram N. Upward trend in the frequency of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a cause of pediatric skin and soft tissue infections over five years: a cross-sectional study. Turk J Pediatr. 2021;63(2):200-205. doi: 10.24953/turkjped.2021.02.003. PMID: 33929109.

[14]. Böncüoğlu E, Kıymet E, Çağlar İ, Oruç Y, Demiray N, Kara AA, Erdem T, Gülfidan G, Devrim İ, Bayram N. Upward trend in the frequency of community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus as a cause of pediatric skin and soft tissue infections over five years: a cross-sectional study. Turk J Pediatr. 2021;63(2):200-205. doi: 10.24953/turkjped.2021.02.003. PMID: 33929109.

[15]. McCance K, Huether S, editors. Pathophysiology – the biologic basis for disease for adults and children, Seventh Edition, Elsevier, 2014.

[16]. Kasper D, Fauci A, editors. Harrison's Infectious Diseases, Third Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017.

[17]. Kotton, Y., Soboh, S., & Bisharat, N. (2015). Vibrio Vulnificus Necrotizing Fasciitis Associated with Acupuncture. *Infectious disease reports*, *7*(3), 5901. https://doi.org/10.4081/idr.2015.5901

[18]. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Seventh edition ed: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010.

[19]. Rebedea I. Boli infecțioase. București: Editura Medicală; 2000.

[20]. Koster JB, Kullberg BJ, van der Meer JW. Recurrent erysipelas despite antibiotic prophylaxis: an analysis from case studies. Neth J Med. 2007 Mar;65(3):89-94. PMID: 17387234.

[21]. Stevens D, Baddour L. Necrotizing soft tissue infections. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.

[22]. Spelman D, Baddour L. Cellulitis and skin abscess: Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.

[23]. Low DE. Toxic shock syndrome: major advances in pathogenesis, but not treatment. Crit Care Clin. 2013 Jul;29(3):651-75. doi: 10.1016/j.ccc.2013.03.012. PMID: 23830657.

[24]. Glibert D et all. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2021. 51st edition.

Capitolul 23. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL EXANTEMULUI FEBRIL

As. Univ. Dr. Ramona Ștefania Popescu, Conf. Univ. Dr. Oana Săndulescu

Noțiunea de **examtem** este definită ca o erupția apărută la nivelul tegumentelor, iar cea de **enantem** ca o erupția apărută la nivelul mucoaselor.

Diagnosticul diferențial al exantemului febril cuprinde multiple etiologii, atât de cauză infecțioasă, unele dintre ele cu potențial sever/letal, dar și de cauză neinfecțioasă. În puține cazuri exantemul are caractere clinice distinctive cu valoare diagnostică certă (ex. vezicula în varicelă), în majoritatea cazurilor aspectul erupției fiind necaracteristic pentru o anume etiologie.

Diagnosticul precoce este foarte important, atât pentru identificarea unor afecțiuni cu evoluție severă și instituirea tratamentului adecvat, cât și pentru izolarea pacientului, în vederea limitării transmiterii infecției și a evitării apariției unui focar epidemic în jurul cazului priceps. În acest sens, **ancheta epidemiologică** este extrem de utilă și trebuie să includă cel puțin următoarele aspecte [1]:

- Vârsta pacientului
- Sezonul (cald, rece)
- Istoricul călătoriilor internaționale
- Expunerea la vectori, insecte sau animale
- Contactul cu persoane bolnave, cu simptomatologie similară
- Factori de risc pentru boli cu transmitere sexuală
- Istoricul tratamentelor medicamentoase administrate în ultimele 60 zile
- Statusul imun al pacientului (imunocompetent sau imunodeprimat)
- Istoricul vaccinal și istoricul bolilor copilăriei
- Istoric de alergii (medicamentoase sau nemedicamentoase)

Anamneza pacientului cu erupție cutanată trebuie să pună accent pe următoarele elemente:

- Motivul internării sau al prezentării la medic.
- Istoricul bolii actuale:
    - Data debutului,
    - Semne și simptome de debutat
    - Evoluția acestora până la prezentarea la mdic,
    - După cât timp de la debutul bolii actuale a apărut erupția
    - Evoluția în dinamică a etrupției și modul în care a fost influiențată de tratament
    - Erupția actuală este primul episod de acest fel sau pacientul a mai prezentat anterior episoade eruptive similare.
- Date cu privire la starea de sănătate anterioară bolii actuale: antecedente personale fiziologice și patologice, antecedente heredocolaterale și istoric vaccinal [2].
- Condiții de viață și de muncă: expunere potențială la alergeni sau schimbări recente în mediul de viață sau de muncă sau în ceea ce privește produsele de igienă utilizate.

Examenul clinic complet va și efectuat în continuarea anamnezei. Atunci atunci când se ia în considerare o posibilă etiologie infecțioasă, examenul clinic al pacientului cu erupție va fi efectuat utilizând echipament personal de protecție ce include cel puțin mănuși de unică folosință, deoarece unele infecții pot fi dobândite prin contact direct (ex. sifilis, herpes simplex) [3]. În cazul în care este suspicionată o infecție cu transmitere respiratorie, echipamentul de protecție va include și masca de protecție.

Caracteristicile erupției sunt extrem de importante și trebuie identificate corect în timpul examenului clinic [1]:

- Aspectul leziunilor
- Elementul eruptiv predominant: maculă, papulă, veziculă, etc
- Distribuția și progresia leziunilor: generalizată, localizată, centripetă vs centrifugă etc.
- Momentul apariției erupției raportat la debutul febrei
- Evoluția în dinamică a exantemului cu modificarea aspectului clinic.
- Simptomele de însoțire locale: prurit, durere, usturime.
- Simptomele de însoțire generale: febră, stare pseudo-gripală, mialgii, artralgii.
- Erupția a apărut exclusiv la nivel cutanat (exantem) sau este însoțită și de manifestări la nivelul mucoaselor (enantem), care pot include vezicule, eroziuni, peteșii, afte bucale, etc.

Patogenia exantemului infecțios poate include următoarele mecanisme [3]:

- Multiplicarea directă a microorganismelor la nivel tegumentar (ex. HSV1 și 2);
- Eliberarea de toxine care acționează la nivel tegumentar (ex. scarlatina, sindromul de șoc stafilococic);
- Existența unui răspuns inflamator la prezența microorganismelor patogene;
- Afectare vasculară cu ocluzie/necroză sau vasodilatație cu edem și hiperemie [3].

Elementul eruptiv propriu-zis poate fi încadrat într-una din următoarele categorii [4]:

- ***Maculă***: leziune plană, nepalpabilă, eritematoasă, cu diametrul < 1 cm
- ***Placard***: leziune elevată eritematoasă, cu diametrul > 1 cm
- ***Papulă***: leziune de consistență dură, proeminentă, fără conținut lichidian, de obicei rotundă, cu diametru < 0,5 cm
- ***Nodul***: formațiune solidă, profundă, proeminentă, de dimensiuni variabile, mai mari decât papula
- ***Veziculă***: leziunie de mici dimensiuni, cu conținut lichidian clar, comparată cu "o picătură de rouă", așezată pe o mică areolă eritematoasă, de obicei uniloculară. Aceasta se formează prin clivarea epidermului de derm.
- ***Bulă/flictenă***: o veziculă de dimensiuni mai mari, în general rotundă, cu conținut clar, serocitrin sau hemoragic
- ***Pustulă***: leziune lichidiană similară cu vezicula, însă cu conținut tulbure, purulent.
- ***Purpura***: pete multiple de natură hemoragică, de culoare roșie-violacee, care nu dispar la vitropresiune, nedureroase, ce pot fi palpabile sau nepalpabile.
- ***Petești***: pete hemoragice punctiforme, de dimensiuni mici <1 cm.
- ***Echimoză***: pată hemoragică de dimensiuni mai mari >1 cm.

În vederea stabilirii conduitei terapeutice adecvate, este esențială stabilirea etiologiei exantemului. Un prim pas îl reprezintă efectuarea diagnosticului diferențial între patologiile infecțioase (virale vs bacteriene vs fungice) și cele neinfecțioase (ex.vasculite autoimune, alergodermii). În cazul în care este suspicionată o etiologie infecțioasă, este importantă stabilirea agentului etiologic sau cel puțin orientarea către o categorie mai largă în care agentul etiologic poate fi încadrat (ex. exantemul viral).

Tabelul 1 sumarizează principalele caracteristici ale exantemului din cadrul celor mai frecvente boli eruptive "ale copilăriei", precizând elementul eruptiv caracteristic, precum și gradul în care erupția acoperă fața sau membrele, dacă apare sau nu descuamare după remiterea erupției.

Tabelul 1. Caracteristicile exantemului din cadrul bolilor eruptive „ale copilăriei"

Caracteristici	Rujeola	Rubeola	Varicela	Scarlatina
Elementul eruptiv caracteristic	Micro-maculo-papule, intens eritematoase, care confluează între ele și formează macro-maculopapule, cu zone de piele sănătoasă între ele Aspect „*stropit cu sirop de zmeură*"	Micropapule discret eritematoase, de culoarea "*florii de piersic*", care nu confluează între ele, având un aspect punctiform	Vezicule cu lichid clar în „*picătură de rouă*", isolate, care nu confluează între ele Aspect polimorf (valuri eruptive consecutive)	Micropapule eritematoase, proeminente.
Tactil	Catifelată	Catielată	N/A	Aspră
"Memento" **Simptome asociate exantemului care sugerează diagnosticul**	Triplu catar (conjunctival, respirator și digestiv)	Adenopatie	Vezicule	Angină, ciclul lingual
Față	+ (*"Facies plâns"*)	+	+	– (Masca Filatov sau facies pălmiut)
Palme, plante	–		+	–
Confluentă	+ (semn de gravitate)	±	–	± („*în pânză*")
Prurit	–	–	++	+
Descuamare după remiterea erupției	+ Furfuracee pe față și torace	±	–	+ Furfuracee pe față și torace În lambouri pe palme și plante

În continuare, vom descrie principalele etiologii infecțioase în funcție de aspectul exantemului [1-3, 5, 6].

1. EXANTEM CU ASPECT MACULOPAPULAR

1.1. Exantem cu aspect maculopapular de etiologie infecțioasă *virală*

Rujeola: erupție maculopapulară eritematoasă (comparată cu culoarea "siropului de zmeură"), care dispare la vitropresiune, debutează la nivelul feței, la linia de inserție a părului, cu tendință la confluare în formele severe, cu extindere progresiv descendentă, cranio-caudală *("curge de sus în jos")* (Figurile 1 și 2), respectă palmele și plantele, este nepruriginoasă, pălește în aceeași ordine în care apărut și lasă o hiperpigmentare tranzitorie înainte de a dispare. În mod caracteristic erupția din rujeolă se însoțește de un triplu catar febril (ocular – conjunctivită, respirator – tuse, gastrointestinal – diaree) și asociază un aspect de *„facies plâns"*. Totodată, exantemul este precedat și însoțit de un enantem patognomonic, cu semnul Koplik (Figura 3).

Figura 1. Exantemul din rujeolă la debut, ziua 1-a. *(imagine din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")*

Figura 2. Exantemul din rujeolă – extindere spre trunchi în ziua a doua *(imagine din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")*

Figura 3. Enantemul din rujeolă (semnul Koplik) *(imagine din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")*

Rubeola: erupție maculopapuloasă discretă, discret eritematoasă *"roz"* (comparată cu culoarea florii de piersic), cu evoluție rapidă, încât poate păli pe față în timp ce apare pe trunchi, iar în multe cazuri este extrem de fugace sau poate lipsi. Elementele clinice de însoțire ale exantemului din rubeolă sunt: enantemul (petele *Forchheimer*), adenopatiile occipitale, retroauriculare, cervicale posterioare, care apar primele și dispar ultimele. În unele cazuri, adenopatiile pot fi singurele manifestări obiectivate la examenul clinic, erupția fiind extrem de discretă sau chiar complet absentă. La adulți una dintre complicațiile relativ frecvente este artrita, fiind afectate mai ales articulațiile mici ale mâinilor.

Roseola infantum (numită și exantemul subit al sugarului sau a 6-a boală eruptivă a copilăriei) are ca agent etiologic virusul herpetic uman 6 (HHV6) și are un tablou clinic alcătuit din: febră înaltă, adesea în platou, cu o durată de 3-5 zile. În mod caracteristic, erupția apare odată cu remiterea febrei și are un aspect maculopapular, de culoare roz intens, care persistă 1-2 zile. Această infecție apare mai frecvent la copiii cu vârste sub 3 ani.

Megaleritemul infecțios (a 5-a boală eruptivă a copilăriei, sau boala „obrajilor pălmuiți") are drept agent etiologic parvovirusul uman B19, și apare mai frecvent la copiii cu vârste între 3-12 ani, fiind caracterizată prin hiperemia bilaterală a obrajilor, paloare circumorală, cu exantem reticular pe trunchi și membre cu durată lungă până la 3 săptămâni. Rar, poate apărea sindromul papulos și purpuric „în mănuși și șosete", iar la pacienții cu imunodepresie poate asocia anemie severă. Dacă infecția survine la gravidă poate produce la făt anemie aplastică și /sau hidrops fetal.

Primoinfecția HIV: sindromul retroviral acut poate asocia erupție maculopapulară nespecifică, odinofagie, poliadenopatii, artralgii, subfebriliate cu debut la 2-6 săptămâni de la infecția HIV.

Mononucleoza infecțioasă are drept agent etiologic virusul Epstein Barr (EBV) și poate avea în tabloul clinic o erupție maculopapulară difuză, necaracteristică, cu precădere la pacienții cărora li s-a administrat ampicilină. Exantemul poate să lipsească, iar atunci când apare are durată variabilă, în medie 7-10 zile. Semnele clinice de însoțire includ: febră, adenopatii, hepatosplenomegalie, angină acută pseudomembranoasă cu hipertrofia și edematierea bilaterală a amigdalelor, care acătă aspect de „*kissing tonsils*".

Exantemul maculopapular în cadrul infecțiilor cu enterovirusuri (echovirus, coxsackie, alte enterovirusuri) poate avea aspectul unei erupții morbiliforme (rujeoliforme), asociind simptome nespecifice de însoțire: febră, curbatură, astenie sau elemente sugestive pentru afectare de sistem nervos central (ex. meningism).

Exantem maculopapular (ocazional) în alte infecții virale: infecția cu adenovirusuri, citomegalovirus, virusuri paragripale, virus sincițial respirator, rotavirus, virus hepatitic.

Exantemul din infecția cu virus West Nile: în 20-50% din cazuri apare un exantem maculopapular la nivelul extremității cefalice, a gâtului, toracelui și extremităților [7]. Simptomele de însoțire sunt: cefaleea, slăbiciunea, mialgiile sau elemente sugestive pentru afectare de sistem nervos central (ex. meningism).

Infecția cu SARS-CoV-2 (COVID-19): uneori a fost raportată apariția unui exantem maculopapular necaracteristic în timpul infecției acute cu SARS-CoV-2 [8]. Apariția unei erupții cutanate la copiii cu istoric de COVID-19 trebuie să atenționeze medicul asupra posibilității instalării complicației tardive cu potențial sever și anume sindromul inflamator multisistemic pediatric (PIMS sau MIS-C) [9].

Febrele tropicale sau hemoragice:

– *Infecția cu virusul dengue*: erupție maculoeritematoasă în 50% din cazuri, care nu este prezentă de la debutul bolii, apare în evoluția bolii, inițial pe torace, cu extindere spre extremități și față, pruriginoasă. După dispariția erupției pot rămâne peteșii. Simptomele asociate sunt cefaleea, durerile musculoscheletale („*febra oaselor rupte*") [10].

– *Infecția cu virusul Chikungunya*: erupție distribuită predominant pe membrele superioare și față, dar care poate apărea și pe torace și pe membrele inferioare. Simptomele asociate sunt: poliartralgiile severe și migratorii, în special la nivelul articulațiilor mici.

– *Infecția cu virusul Zika*: erupție discretă maculopapulară la nivelul feței, trunchiului și al membrelor (inclusiv palme și plante), ce apare în general în prima săptămână de la debutul unei simptomatologii generale care constă în: febră, cefalee, mio-artralgii, eritem conjunctival [11].

1.2. Exantem cu aspect maculopapular de etiologie infecțioasă ***bacteriană***

Meningococemia la debut: erupție maculoeritematoasă difuză ce evoluează rapid (în decursul de câteva ore) spre peteșii și apoi spre leziuni purpurice diseminate caracteristice, ce se pot extinde în suprafață până la formarea de plăci mari, cu contur neregulat „geografic". Simptomele asociate sunt: febră cu sau fără semne și simptome de meningită sau meningoencefalită.

Rickettsioze:

– *Febra butonoasă* produsă de *Rickettsia conorii*, care se catcaterizează printr-o erupție maculopapulară cu debut la extremități și extindere centrală (centripetă), inclusiv pe palme și plante, care apare în pusee repetate, cu evoluție spre erupție papuloasă, indurată. Semnul de însoțire caracteristic este „*tache noire*": o escară neagră indurată, ce reprezintă șancrul de inoculare, cu adenopatii sensibile regionale. Simptomele de însoțire sunt: febra, cefalee, mialgii.

– *Tifosul epidemic* (*Rickettsia prowazekii*): erupție cu debut în axile, cu extindere pe torace și extremități, cu tendință la confluare și evoluție spre peteșii. Alte simptome de însoțire: cefalee, mialgii.

– *Tifos endemic* (*Rickettsia typhi*): erupție generalizată ce respectă palmele și plantele. Alte simptome asociate: cefalee, mialgii.

– *Rocky Mountain spotted fever* (*Rickettsia rickettsii*): erupție cu debut la nivelul articulațiilor pumnilor și genunchilor cu extensie centripetă și evoluție spre peteșii. Alte simptome asociate: cefalee, mialgii, dureri abdominale.

Leptospiroză: exantemul rujeoliform apare într-un singur puseu, este generalizat, nepruriginos, fără tendință la confluare, nu lasă pete reziduale. Alte semne și simptome asociate: conjunctivită, hemoragii conjunctivale, mialgii.

Boala Lyme: eritem migrator – de obicei centrează poarta de intrare, are aspect clinic variat: placard eritematos, nedureros, cu aspect în „*semn de țintă*" - cu centrul și periferia roșii, margini active, separate între ele de o zonă palidă. Alteori apar leziuni cianotice sau violacee cu dimensiuni mari (Figura 4), > 5 cm, în medie 15 cm. Rareori leziunile sunt multiple.

Figura 4. Eritem migrator ***(imagine din cazuistica Dr. Oana Săndulescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")***

Febra tifoidă: macule de culoare roz, ce pălesc la digitopresiune, de dimensiuni mici, localizate la nivelul peretelui anterior al abdomenului si toracelui inferior și poartă denumirea de pete lenticulare. Apar în pusee repetate și durează 3-4 zile. Sunt produse prin embolizare limfatică.
Febra mușcăturii de șobolan produsă de *Streptobacillus moniliformis și Spirillum minus*, mai frecvente în America de Nord și respectiv, Asia. Erupția apare în aproximativ 75% din cazuri, la circa 2-4 zile de la debutul febrei, la nivelul mâinilor și picioarelor. Alte semne sau simptome asociate: febră, mono- sau poli-artrită [12].
Pneumonia cu *Mycoplasma pneumoniae* poate include în tabloul clinic un exantem eritematos nespecific, fugace, distribuit preponderent la nivelul trunchiului și al membrelor. În formele mai severe de pneumonie poate să apară și afectare cutaneomucoasă [13].
Lues secundar: erupție papulară difuză, accentuată la nivelul palmelor și plantelor, niciodată veziculară.
Endocardita infecțioasă: leziunile Janeway și nodulii Osler.

1.3. Exantem cu aspect maculopapular de etiologie infecțioasă *parazitară*

Tripanosomiază: erupție pruriginoasă, predominent pe torace, cu șancru la locul de mușcătură a muștei tse-tse.
Trichineloza: exantem maculopapulos, însoțit de febră, mialgii difuze exacerbate de mișcări, edeme palpebrale, cefalee, astenie.

1.4. Exantem cu aspect maculopapular de etiologie neinfecțioasă

Exantem postmedicamentos, cel mai des după administrare de antibiotice, anticonvulsivante, sau diuretice. Poate persista până la 2 săptămani după oprirea medicamentului incriminat
Eritem marginat în cadrul reumatismului articular acut secundar infecției cu *Streptococcus pyogenes*, cu durată scurtă, de câteva ore.
Lupus eritematos sistemic: leziuni maculare sau papulare, în special pe zonele expuse la soare. Alte manifestări includ: rash malar, vasculită, purpură palpabilă, afectare pluriorganică (articulară, cardiacă, respiratorie, renală, hematologică).
Boala Still: afecțiune autoimună, cu erupție maculară tranzitorie pe torace și membrele superioare, care apare într-un puseu febril. Tabloul clinic include și pusee de febră înaltă, poliartrită, splenomegalie.
Eritemul multiform și variantele lui pot fi considerate o categorie aparte de exantem maculoeritematos: sindromul mucocutanat [3].

2. EXANTEM CU ASPECT VEZICULO-BULOS SAU PUSTULOS

2.1. Exantem cu aspect veziculo-bulos sau pustulos de etiologie *virală:*

Varicela: erupție polimorfă, generalizată, pruriginoasă cu elemente aflate în diverse stadii evolutive de la macule eritematoase – papule - vezicule cu lichid clar (Figura 5) – vezicule cu lichid tulbure (false pustule) – ombilicarea veziculelor – cruste. Odată cu valurile eruptive succesive (fiecare val eruptiv fiind însoțit de un croșet febril) se constituie aspectul polimorf, determinat de existența concomitentă la un anumit moment a unor elemente eruptive, aflate în momente evolutive diferite (Figura 6).

Figura 5 A-D. Elementul eruptiv caracteristic în varicelă – vezicula cu lichid clar
(imagini din cazuistica Dr. Oana Săndulescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

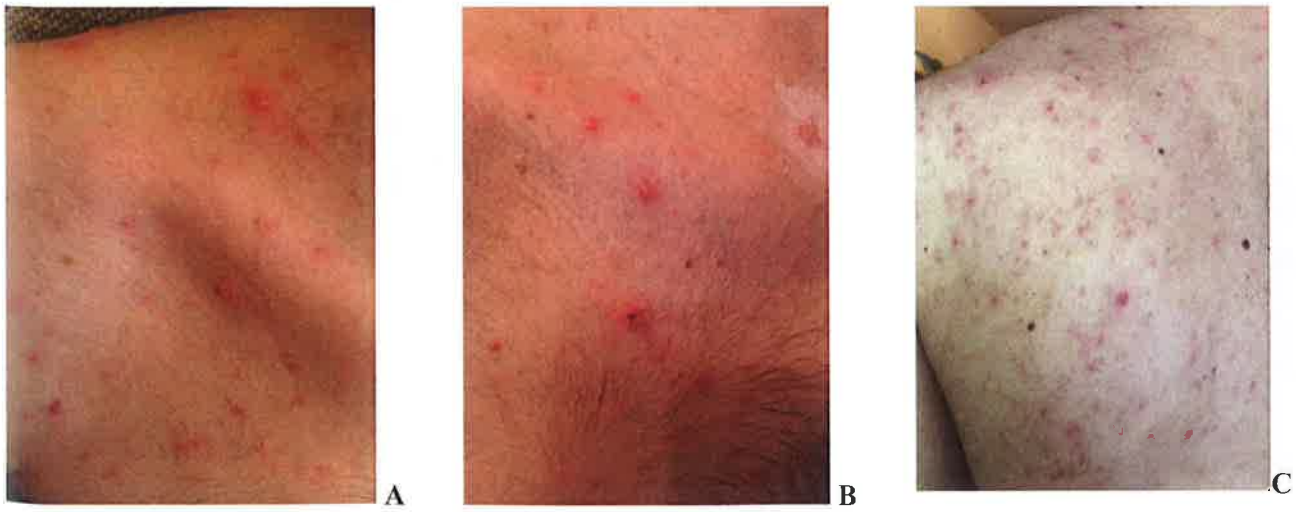


Figura 6 A-C. Aspectul polimorf al erupției în varicelă
(imagini din cazuistica Dr. Oana Săndulescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Herpes zoster (zona zoster): erupție veziculoasă cu aceleași caractere ca erupția din varicelă, însă unilaterală și delimitată la unul sau mai multe dermatomere (Figura 7, 8). În anumite cazuri, poate îmbrăca forma clinică de zoster varicelizat, cu vezicule aflate la distanță de dermatomerele afectate.

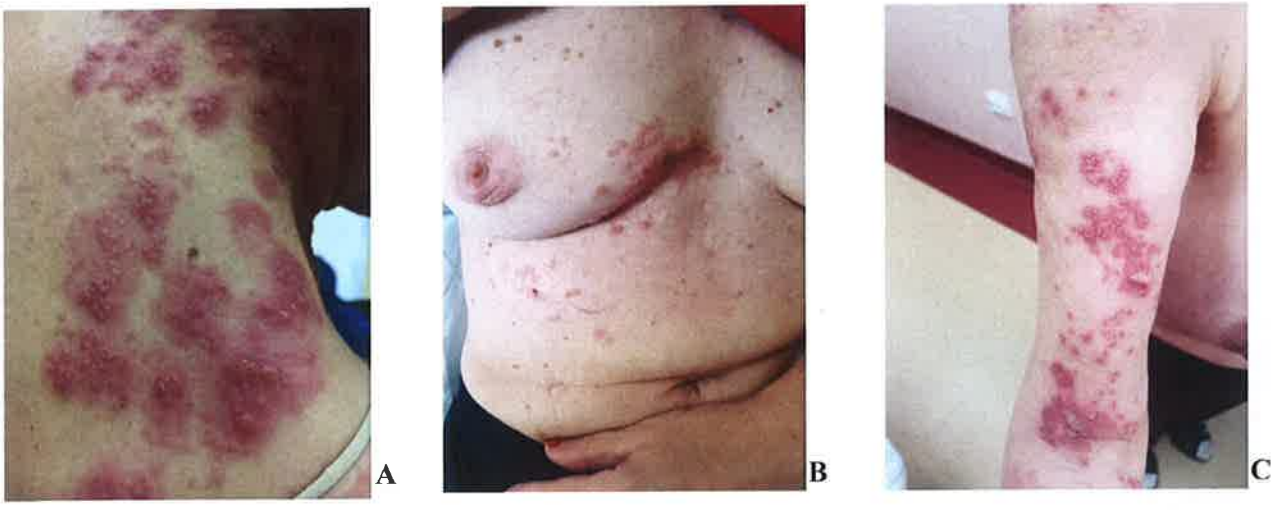


Figura 7 A-C. Herpes zoster *(imagini din cazuistica Dr. Anca Streinu-Cercel, Dr. Ramona Ștefania Popescu, Dr. Ioana Dărămuș, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")*

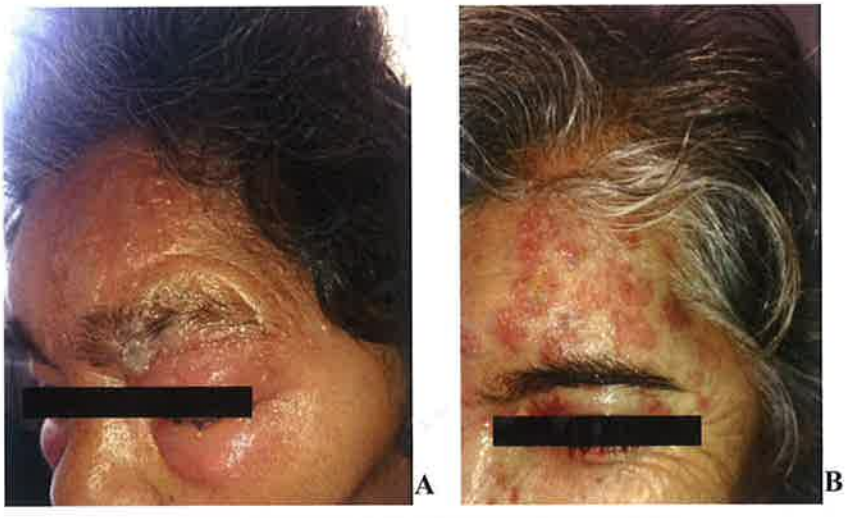


Figura 8 A-B. Herpes zoster oftalmic
(imagini din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Boala gură-mână-picior: erupție maculară sau maculopapulară sau veziculară cu distribuție caracteristică pe membre, îndeosebi pe palme și tălpi (Figura 9), nepruriginoasă, uneori dureroasă, ce poate fi însoțită de mucozită. Boala este determinată de infecția cu virusuri coxsackie A sau cu alte enterovirusuri (ex. enterovirusul 71)

Figura 9 A-B. Boala gură-mână-picior
(imagini din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Herpes simplex generalizat: vezicule în buchet pe o bază eritematoasă.
Variola (actualmente eradicată).

2.2. Exantem cu aspect veziculo-bulos sau pustulos de etiologie *bacteriană*

Foliculita de piscină (*Pseudomonas* spp): febra poate lipsi, erupția este pruriginoasă, cel mai frecvent cu localizare axilară, la nivel fesier sau pe abdomen, de obicei pe zonele acoperite de costumul de baie.
Infecție diseminată cu *Vibrio vulnificus*: leziuni eritematoase ce evoluează spre bule hemoragice și ulterior ulcere necrotice.

3. EXANTEM ERITEMATOS CONFLUENT (ERITRODERMIE) CU/FĂRĂ DESCUAMARE SECUNDARĂ

3.1. Exantem eritematos confluent (eritrodermie) de etiologie *bacteriană:*

Scarlatina: exantem micropapulos (dimensiuni cât un vârf de gămălie de ac), aspru la atingere („ca șmirghelul"), pe un fond eritematos difuz, dispare la vitropresiune, predominent la nivelul regiunii laterale a toracelui, în axile și pe fețele interne ale brațelor, fețele anterioare ale antebrațelor și pe pumni, pe dosul mâinii și degete. În absența tratamentului antibiotic exantemul pălește și apare o descuamarea fină pe trunchi sau în lambouri mari pe palme și plante (Figura 10). Exantemul este însoțit de un enantem specific numit ciclul lingual, în care apar succesiv următoarele aspecte ale limbii: limba saburală „de porțelan", „V" dublu lingual, limba „zmeurie", limba „lăcuită".

Figura 10. Descuamare în lambouri sugestivă pentru descuamarea ce apare în urma scarlatinei
(imagine din cazuistica Dr. Oana Săndulescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Sindromul șocului toxic streptococic
Sindromul șocului toxic stafilococic: evoluție extrem de gravă, eritem difuz cu șoc, febră, cu sindrom de coagulare diseminată intravasculară, detresă respiratorie, insuficiență renală, insuficiență hepatică acută.

3.2. Exantem eritematos confluent (eritrodermie) *postinfecțios*

Boala Kawasaki: erupție polimorfă, cu hiperemie intensă la nivelul palmelor și plantelor, edemre ale mâinilor și picioarelor, cu descuamare periunghială în convalescență. Alte semne asociate: conjunctivită bilaterală, fisuri buze, limbă zmeurie, adenopatii laterocervicale, nefrită, afectare cardiacă, dilatații/anervisme coronariene.
Sindromul inflamator multisistemic pediatric (PIMS sau MIS-C) post-COVID-19 [9].

3.3. Exantem eritematos confluent (eritrodermie) *plurietiologic*

Sindromul Stevens-Johnson (SJS)
Necroliza epidemică toxică (TEN)

4. EXANTEM CU ASPECT PURPURIC SAU PETEȘIAL

4.1. Exantem cu aspect purpuric sau petesial *de etiologie virală:*

Febre hemoragice (arbovirusuri)
Enterovirusuri (echovirus 9 sau coxsackie A9): leziuni petesiale diseminate, însă aspectul exantemului poate fi și maculopapular, vesicular sau urticarian.

4.2. Exantem cu aspect purpuric sau petesial *de <u>etiologie bacteriană:</u>*

Meningococemia acută (Figura 11): aspect care evoluează în timp, așa după cum a fost descris mai sus. Mecanism de apariție este mixt: microtromboze vasculare și embolii septice. De la nivelul acestor leziuni se pot cultiva meningococi.

Figura 11 A-D. Leziuni purpurice diseminate la un pacient cu meningococemie
(imagini din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Purpura fulminans: reflectă o coagulare intravasculară diseminată ce determină erupție petesială și necroză cutanată. Ea reprezintă o urgență medicală și poate fi însoțită de sindrom hemoragipar și colaps vascular. Poate avea etiologie infecțioasă acută (de exemplu, meningococemia), post-infecțioasă (autoimună idiopatică), sau poate fi asociată cu un deficit congenital de proteină C, proteină S și antitrombină III (purpura fulminans neonatală) [14].
Meningococemia cronică: foarte rară, caracterizată prin febră, exantem și artrită persistentă.
Sepsis determinat de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tip B, *Pseudomonas aeruginosa* (ectima gangrenosum)
Endocardita infecțioasă
Infecția gonococică diseminată: papule (1-5 mm) cu evoluție în 1-2 zile către pustule hemoragice cu necroză centrală, în număr redus și rar bule hemoragice, cu dispoziție periarticulară, în context subfebril.
Febra tifoidă *„tifos polonicus"*: în formele severe de boală, apar prin prin embolizare hematogenă pete lenticulare multiple, cu distribuție generalizată și transformare petesială.
Capnocytophaga canimorsus: post mușcătura de câine, mai ales la pacienții splenectomizați

4.3. Exantem cu aspect purpuric sau petesial *de* etiologie *parazitară*

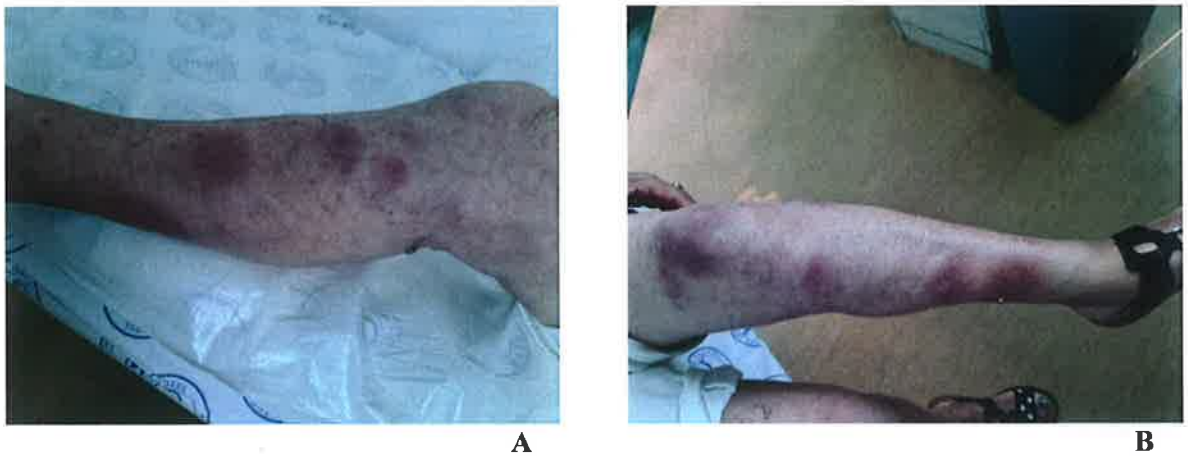
Malaria

4.4. Exantem cu aspect purpuric sau petesial *de etiologie diversă*

Purpura trombocitopenică
Sindromul hemolitic-uremic
Purpura Henoch-Schönlein: complicație post infecție streptococică, caracterizată prin depunere de complexe impune sub intima arteriolelor.
Vasculita leucocitoclastică: purpură palpabilă, de cauze variate.

5. EXANTEM CU ASPECT NODULAR

Infecții fungice diseminate (candidoza, histoplasmoza, criptococoza): noduli subcutanați cu diametrul de până la 3 cm, la pacienții cu imunodepresie. Necroza nodulilor ridică suspiciunea de aspergiloză sau mucormicoză.
Tuberculoză miliară
Angiomatoza bacilară: noduli eritematoși la pacienții cu infecție HIV avansată
Eritem nodos (Figura 12)



A B

Figura 12 A-B. Eritem nodos
(imagini din cazuistica Dr. Ramona Ștefania Popescu, INBI „Prof. Dr. Matei Balș")

Sindromul Sweet (dermatoza neutrofilică febrilă acută): reacție de hipersensibilitate caracterizată prin multiple placarde eritematoase sau violacee și noduli la pacienții cu afecțiuni maligne, boli inflamatorii intestinale sa u în context infecțios sau postmedicamentos.

6. EXANTEM CU ASPECT URTICARIAN

Boala serului: erupție de tip urticarian, febră, dureri articulare și inflamație periarticulară, adenopatii, uneori mialgii

Sindrom Gianoti-Crosti în infecția cu virus hepatitic B.
Postmedicamentoase
Colagenoze
În concluzie, dată fiind multitudinea de patologii infecțioase și neinfecțioase care pot evolua cu exantem febril, este importantă cunoașterea particularităților fiecărui tip de erupție, a prevalenței fiecărei patologii în respectiva arie geografică și la categoria de vârstă a pacientului, precum și interpretarea exantemului în cadrul întregului tablou clinic. Astfel, prin integrarea datelor de anamneză, a contextului epidemiologic și a examenului clinic pot fi stabilite premisele pentru un demers diagnostic și terapeutic adecvat.

Bibliografie

[1]. Lopez F, Sanders C. Fever and rash in the immunocompetent patient. In: Basow DE, editor. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate; 2021.
[2]. Chiotan M, editor. Boli infecțioase. București: Editura Național; 2002.
[3]. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Seventh edition ed: Churchill Livingstone. Elsevier; 2010.
[4]. Leziuni elementare cutanate. 2020. Accesat: 20.01.2021. Disponibil la: https://paginadenursing.ro/project/leziuni-elementare-cutanate.
[5]. Rebedea I. Boli infecțioase. București: Editura Medicală; 2000.
[6]. Kasper D, Fauci A, editors. Harrison's Infectious Diseases, Third Edition. New York: McGraw-Hill Education; 2017.
[7]. Slifer K. West Nile virus. In: Enna S, Bylund D, editors. xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference: Elsevier; 2007.
[8]. Ferjani M, Ben Slimane M, Sayari T, Hammi Y, Litaiem N, Naija O, et al. Infectious-mononucleosis-like exanthema associated with COVID-19 in a child. Clin Case Rep. 2021;9(7):e04481.
[9]. Kim M, Murthy S, Goldman R. Post-COVID-19 multisystem inflammatory syndrome in children. Can Fam Physician. 2021;67(8):594-6.
[10]. Schaefer T, Panda P, Wolford R. Dengue fever. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Accesat: 20.01.2021. Disponibil la: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430732/.
[11]. Navalkele B, Levine M, Chandrasekar P. How is the rash in Zika virus infection characterized? In: Bronze M, editor. Medscape Infectious Diseases 2021.
[12]. Centers for Disease Control and Prevention. Rat-bite Fever (RBF). 2021. Accesat: 02.07.2021. Disponibil la: https://www.cdc.gov/rat-bite-fever/index.html.
[13]. Meyer Sauteur PM, Theiler M, Buettcher M, Seiler M, Weibel L, Berger C. Frequency and clinical presentation of mucocutaneous disease due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with community-acquired pneumonia. JAMA Dermatol. 2020;156(2):144-50.
[14]. Perera T, Murphy-Lavoie H. Purpura fulminans. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Accesat: 14.08.2021. Disponibil la: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532865/.

Capitolul 24. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL SINDROMULUI MONONUCLEOZIC

As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Sindromul mononucleozic se definește din punct de vedere biologic prin leucocitoză cu limfomonocitoză (peste 50% din totalul leucocitelor) și prezența pe frotiul de sânge periferic a unor limfocite mari, hiperbazofile, care reprezintă peste 10% din totalul limfocitelor [1]. Denumite limfocite atipice sau celule Downey, acestea sunt limfocite T activate în urma unui stimul antigenic, de obicei viral (figura 1) [1].
Sindromul mononucleozic trebuie diferențiat de limfocitoza fiziologică a sugarului și copilului mic, dar și de limfocitoza relativă întâlnită la pacienții neutropenici.

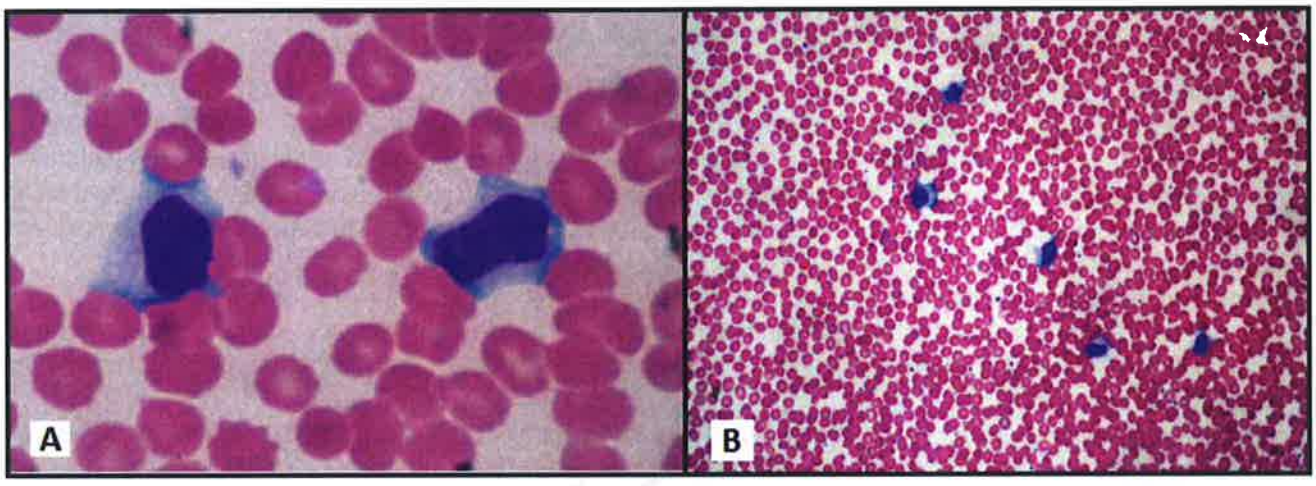


Figura 1. Frotiu de sânge periferic cu evidențierea de celule Downey la un pacient cu mononucleoză infecțioasă. În figura A se remarcă dimensiunile mari ale limfocitelor, forma neregulată prin amprentare de către hematii, citoplasma hiperbazofilă și nucleul de mari dimensiuni, cu nucleolii vizibili. În figura B se remarcă numărul mare de celule Downey pe frotiul de sânge periferic.
(Imagini preluate după Ed Uthman disponibile la adresa: https://www.flickr.com/photos/euthman/sets/72057594114099781/)

2. ETIOLOGIA SINDROAMELOR MONONUCLEOZICE

Cea mai frecventă cauză de sindrom mononucleozic (SMN) este reprezentată de primoinfecția cu virusul Epstein Barr (EBV), agentul etiologic al mononucleozei infecțioase (MI). Alte cauze infecțioase relativ frecvente de SMN sunt reprezentate de primoinfecțiile cu virus citomegalic (CMV), HIV sau cu *Toxoplasma gondii* [2]. Cauzele non-infecțioase de SMN includ reacțiile postmedicamentoase și bolile hematologice. În tabelul 1 sunt prezentate diferitele cauze infecțioase și neinfecțioase ale SMN.

Tabelul 1. Etiologia sindroamelor mononucleozice [1, 2]

Cauze infecțioase	Cauze non-infecțioase

• Mononucleoza infecțioasă (EBV)
• Primoinfecția CMV
• Primoinfecția HIV (sindromul retroviral acut)
• Primoinfecția cu *Toxoplasma gondii*
• Cauze infecțioase rare :
  ○ Infecții virale:
	• **Medicamente:**
	  ○ Fenilbutazona
	  ○ Hidantoina (fenitoin)
	  ○ Benzodiazepine
	  ○ Sulfamide
	  ○ Sulfasalazină

- Primoinfecția cu HHV6 sau HSV - adenovirus - VHA, VHB, VHC - virus rubeolic - Denga o Infecții bacteriene: - Sifilis secundar - Brucelloză - Febră tifoidă - Rickettsioze - Listerioză	o Betalactamine • Afecțiuni **hematologice**: o Leucemii acute o Leucemie limfatică cronică o Limfoame în faza leucemică o Faza de regenerare în agranulocitoze o Boala *Waldenstrom*
Legendă: EBV=virus Epstein barr; CMV=citomegalovirus; HHV6=Human herpesvirus 6; VHA=virus hepatitic A; VHB= virus hepatitic B; VHC= virus hepatitic C.	

În continuare vom prezenta comparativ cele mai frecvente cauze infecțioase de sindrom mononucleozic, din punct de vedere al datelor epidemiologice, tabloului clinic, modificărilor biologice și al diagnosticului etiologic.

3. CONTEXTUL EPIDEMIOLOGIC AL SINDROAMELOR MONONUCLEOZICE INFECȚIOASE

Mononucleoza infecțioasă (MI) reprezintă **primoinfecția cu EBV**. MI sau "boala sărutului" se transmite după cum sugerează și numele în principal prin intermediul salivei. Deși contagiozitatea este maximă în primele 30-50 de zile de la debutul simptomatologiei, excreția salivară de virus se poate prelungi până la 18 luni după momentul infectării [1]. Acești excretori asimptomatici de virus reprezintă un important rezervor de infecție pentru EBV. Numai 6% dintre pacienții cu MI recunosc un contact cu o persoană bolnavă de MI, deoarece pacientul sursă este de cele mai multe ori un excretor asimptomatic de virus [3].
Datorită modalității de transmitere, MI are vârful maxim de incidență la adolescenți și adulții tineri.
Alte căi de transmitere mai rar întâlnite sunt reprezentate de transmiterea pe cale sexuală, prin produse de sânge sau derivate de sânge, transplantul de organe de la donatori seropozitivi pentru EBV la receptori seronegativi pentru EBV [2].
Incubația este cuprinsă între 4-6 săptămâni, iar tabloul clinic include: febra prelungită, care nu este influențată de antibioticoterapie; anginā albă pseudomembranoasă sau foliculară; poliadenopatie; hepatosplenomegalie; exantem post-aminopeniciline.

Primoinfecția cu CMV
Se estimează că CMV este responsabil pentru 7% dintre sindroamele mononucleozice [2]. Primoinfecția cu CMV se produce de obicei în mica copilărie, fiind asimptomatică în majoritatea cazurilor, motiv pentru care trece neobservată. Incubația este cuprinsă între 3-8 săptămâni, iar atunci când primoinfecția este simptomatică, tabloul clinic poate include: febră prelungită izolată sau însoțită de splenomegalie și tuse. După primoinfecție, CMV poate rămâne în stare de latență în organismul uman, putând să se reactiveze în condiții de imunodepresie (SIDA, transplant medular, transplant de organe solide, tratamente imunosupresoare) și să determine diferite afectări organice, uneori amenințătoare de viață (pneumonii, encefalite, hepatite, retinite, esofagite sau colite ulcerative). CMV este un virus cu potențial teratogen important atunci când primoinfecția cu CMV se produce în timpul sarcinii, deoarece CMV se poate transmite transplacentar.
CMV se poate transmite prin orice fluid biologic: salivă, secreții genitale, urină, scaun, lapte sau sânge. CMV este considerat un virus ubicuitar, iar seroprevalența CMV în populația generală variază între 45-100%, cu variații mari de la o zonă geografică la alta, fiind semnificativ mai mare în țările cu nivel redus sau mediu de dezvoltare socioeconomică [4]. Un factor de risc important pentru dobândirea infecției CMV este reprezentat de contactul apropiat cu copiii mici (sub vârsta 2 ani).

Primoinfecția HIV (sindromul retroviral acut) este simptomatică în aproximativ 50% din cazuri și apare de regulă la 2-8 săptămâni (maxim 6 luni) de la momentul infectant [1]. Tabloul clinic este de obicei polimorf, dar deseori îmbracă aspectul unui SMN, cu febră, poliadenopatii, exantem, mialgii, ulcerații bucale. Transmiterea HIV se produce cel mai frecvent prin contact sexual (hetero sau homosexual), dar se poate transmite și pe cale parenterală (contact cu sânge infectat), cel mai adesea non-iatrogen, prin administrarea de droguri intravenoase [5].

Primoinfecția cu Toxoplasma gondii

Toxoplasma gondii (Tg) este un protozoar transmis de obicei pe cale digestivă, prin consum de carne insuficient preparată termic (inclusiv mezeluri crud-uscate), prin consumul de legume contaminate cu sol și insuficient spălate, prin consum de apă contaminată, dar și prin contact apropiat cu pisicile (cu dejecțiile sau litiera acestora), pisica reprezentând o gazdă intermediară în ciclul de viață al *Tg* [6]. Având în vedere modul de transmitere, primoinfecția cu *Tg* se poate produce la orice vârstă, însă este mai frecventă la copii, adolescenți și adulți tineri.

Incubația variază între 5 zile și 3 săptămâni, în funcție de mărimea inoculului infectant. Atunci când este simptomatică, primoinfecția este dominată clinic de micropoliadenopatii, predominant cervicale, putând îmbrăca deseori tabloul unui SMN.

După primoinfecție, *Tg* realizează o infecție latentă, care se poate reactiva în condiții de imunodepresie severă (SIDA, posttransplant, boli oncohematologice aflate sub chimioterapie), generând afecțiuni amenințătoare de viață, cum ar fi toxoplasmoza cerebrală întâlnită cel mai des la pacienții cu SIDA. *Tg* are potențial teratogen important, astfel încât primoinfecția cu *Tg* la femeia gravidă poate determina sindrom plurimalformativ la făt (malformații oculare, cardiace, cerebrale etc) [6]. Reactivarea infecției cu *Tg* în sarcină nu are efect teratogen, deoarece imunodepresia fiziologică din sarcină este discretă, iar pe de altă parte în cursul reactivării nu apare bacteriemie cu *Tg*, aceasta fiind absolut necesară transmiterii transplacentare.

4. PARTICULARITĂȚILE CLINICE ALE SINDROAMELOR MONONUCLEOZICE DE CAUZĂ INFECȚIOASĂ

Tabloul clinic al SMN de cauză infecțioasă include triada febră, faringită și poliadenopatie [2], la care deseori pacienții asociază astenie, fatigabilitate și cefalee. La examenul clinic se pot decela poliadenopatii, hepatomegalie, splenomegalie, rash cutanat [2]. În tabelul 2 este prezentat comparativ tabloul clinic asociat celor mai frecvente etiologii infecțioase ale SMN.

Tabelul 2. Aspecte clinice caracteristice pentru cele mai frecvente cauze infecțioase de sindrom mononucleozic [1-3, 5, 7, 8]

Mononucleoza infecțioasă (EBV)	**Primoinfecția CMV**
• Febră • Poliadenopati - în special cervicale posterioare și occipitale • Angină albă, pseudomembranoasă (figura 2) sau foliculară, edem al luetei, peteșii pe vălul palatin • Splenomegalie - în 50-60% din cazuri • Rash maculo-eritematos, peteșii, leziuni urticariene - în 5-10% din cazuri. • Administrarea de aminopeniciline favorizează apariția unui rash cutanat, acesta fiind prezent în 90% din cazuri	• La copil -frecvent asimptomatică • La adult - frecvent sindrom febril prelungit (2-4 săpt.) • Splenomegalie • Rash inconstant
Sindromul retroviral acut (HIV)	**Primoinfecția cu Toxoplasma gondii**
• Tablou clinic de obicei discret, nespecific, frecvent pseudogripal • Febră – în 80% din cazuri • Mialgii, artralgii - în 50% din cazuri • Disfagie, angină eritematoasă • Ulcerații bucale și/sau genitale – în 40% din cazuri • Exantem maculopapulos/rash - în 50-70% din cazuri • Poliadenopatii simetrice, nedureroase • Scădere ponderală >2,5 Kg - în 30% din cazuri	• Frecvent asimptomatică la imunocompetenți • Tablou pseudogripal: febră, mialgii • Poliadenopatii, mai frecvent cervicale posterioare și occipitale • Hepatosplenomegalie - rar • Rash - rar • În 8-10% din cazuri afectare oculară: uveită, corioretinită

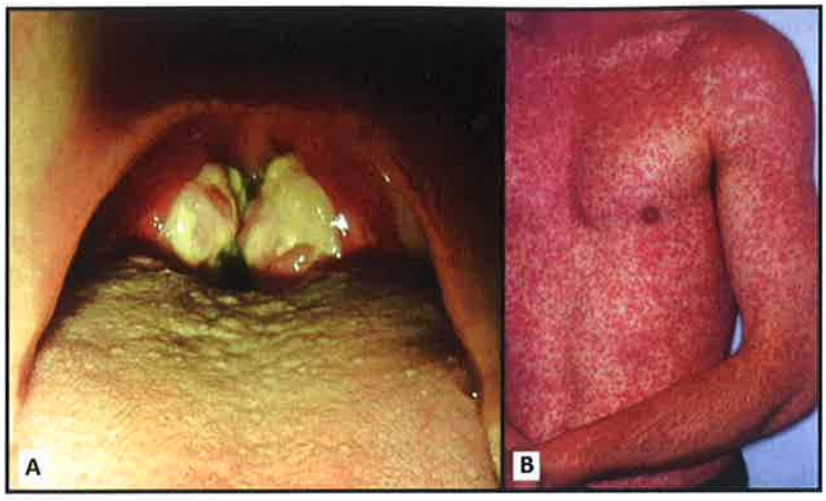


Figura 2. Aspecte clinice în mononucleoza infecțioasă:
A) Angina pseudomembranoasă *(După James Heilman)*
și B) Rash morbiliform indus de Amoxicilina
(După Scott D. Bennion)

5. DIAGNOSTICUL POZITIV ÎN SINDROAMELE MONONUCLEOZICE

5.1. Diagnosticul de laborator non-etiologic de cauză infecțioasă

5.1.1. Modificări ale hemogramei

După cum menționam la începutul acestui capitol, din punct de vedere hematologic, SMN presupune o creștere a numărului total de leucocite, care se face pe seama celulelor mononucleare (limfocite și monocite), acestea reprezentând peste 50% din totalul leucocitelor, la care se adaugă evidențierea de limfocite atipice pe frotiul de sânge periferic. De regulă, pacienții cu SMN de cauză infecțioasă nu au sindrom inflamator biologic, ceea ce se traduce prin niște valori normale ale VSH-ului, fibrinogenului și proteinei C reactive.
Trombocitopenia poate să apară în 50% din cazurile de MI, este ușoară sau moderată în majoritatea cazurilor, trombocitopenia severă fiind rareori întâlnită
Anemia apare rar, de obicei prin mecanism hemolitic.
În **mononucleoza infecțioasă** (MI) care reprezintă primoinfecția cu EBV pot apărea și alte modificări biologice cum ar fi [2]:

5.1.2. Sindromul de citoliză hepatică și de colestază

O creștere ușoară a valorilor AST ai ALT este observată la peste 80-90% din cazurile de MI.
Creșterea ușoară a fosfatazei alcaline poate să apară la 60% dintre pacienți cu MI, în timp ce 40% dintre bolnavi pot să dezvolte hiperbilirubinemie (în special pacienții cu vârsta peste 40 de ani). Sindromul de citoliză hepatică este de obicei asimptomatic, atinge un vârf în a doua săptămână de boală și se remite în 2-6 săptămâni.
În tabelul 3 sunt prezentate modificările testelor de laborator în cele mai frecvente cauze infecțioase de SMN.

Tabelul 3. Modificările testelor de laborator în sindroamele mononucleozice de cauză infecțioasă [1-3, 7, 8]

Mononucleoza infecțioasă (EBV)	**Primoinfecția CMV**
• Leucocitoza importantă, cu limfomonocitoză importantă și procent semnificativ de limfocite atipice pe frotiul de sânge periferic. • Trombocitopenie - în 50% din cazuri • Citoliză hepatică moderată - în 80-90% din cazuri • Rar hiperbilirubinemie, mai ales la pacienții cu vârsta peste 40 de ani	• Leucocitoza moderată, cu limfomonicitoză moderată • Trombocitopenie - inconstant • Anemie hemolitică - inconstant • Citoliză hepatică ușoară - în peste 90% din cazuri
Sindromul retroviral acut (HIV)	**Primoinfecția cu Toxoplasma gondii**
• Leucocitoză cu limfomonocitoză discretă și inconstantă. • Prezența de limfocite atipice pe frotiul de sânge periferic – frecvent • Limfopenie cu scăderea numărului de limfocite CD4, creșterea numărului de limfocite CD8 și scăderea raportului CD4/CD8 < 1 • Trombocitopenie – în 25% din cazuri • Citoliză hepatică ușoară - în 30% din cazuri	• Leucocitoză cu limfomonocitoză discretă și inconstantă • Rareori limfocite atipice pe frotiul de sânge periferic, de obicei sub 10% din totalul limfocitelor periferice • Citoliză hepatică ușoară, inconstantă

5.2. Diagnostic etiologic (tabelul 4)

5.2.1. Mononucleoza infecțioasă (MI)

Diagnosticul etiologic al MI se bazează pe testele serologice specifice pentru EBV, cu evidențierea anticorpilor **IgM anti-VCA** (*Viral Capsid Antigen*) și **absența anticorpilor IgG anti-EBNA** (*Epstein Barr Nuclear Antigen*) [1]. Anticorpii IgM anti-VCA sunt prezenți la debutul MI în 90-100% din cazuri și persistă 1-3 luni. Anticorpii IgG anti-EBNA se pozitivează la 3-4 săptămâni de la debutul simptomatologiei și persistă toată viața [3].

Pentru diagnosticul etiologic al MI se poate utiliza și testul **Monospot**, care evidențiază anticorpii heterofili, care nu sunt anticorpi specifici EBV, ei putând apărea și în alte circumstanțe patologice (cum ar fi boala serului).

Pentru informații suplimentare a se vedea capitolul "*Mononucleoza infecțioasă*".

5.2.2. Primoinfecția CMV

Diagnosticul primoinfecției CMV la pacienții imunocompetenți se bazează pe evidențierea anticorpilor **IgM anti-CMV**. Acești anticorpi pot persista până la 6-9 luni după momentul infectării, se pot pozitiva la titru mic în timpul reactivării infecției latente EBV și al reinfecției EBV. Pot apărea rezultate fals pozitive pentru IgM anti-CMV prin reacții încrucișate cu alte virusuri (virusul varicelozosterian) sau în prezența unor boli autoimune (factorului reumatoid) [9].

La pacientul imunocompetent, în prezența unui sindrom mononucleozic, evidențierea anticorpilor IgM CMV pune practic diagnosticul de primoinfecție CMV.

Există însă și situații în care este necesară o acuratețe mai bună în stabilirea momentului dobândirii infecției cu CMV. O astfel de situație este cea a femeilor gravide, deoarece primoinfecția CMV în timpul sarcinii se poate solda cu infectarea transplacentară a fătului și apariția unui sindrom plurimalformativ. Având în vedere numărul mare de situații în care anticorpii IgM anti+CMV pot fi fals pozitivi, pentru a diagnostica cât mai corect o primoinfecție CMV în sarcină, se utilizează teste suplimentare în scopul poziționării corecte a unei eventuale primoinfecție CMV în raport cu vârsta sarcinii, fapt ce va permite ca pacienta să fie consiliată adecvat și să poată decide dacă va păstra sau nu sarcina. Astfel, la pacientele care au anticorpi IgM anti-CMV pozitivi și IgG anti-CMV negativi, se recomandă retestare peste două săptămâni, când pozitivarea IgG anti+CMV pune diagnosticul de primoinfecție CMV, în timp ce în absența pozitivării IgG, se poate exclude primoinfecția CMV [10]. La gravidele care au rezultate pozitive atât pentru IgM, cât și pentru IgG se recomandă efectuarea unui test de aviditate a anticorpilor IgG anti-CMV față de antigenele CMV [10]. Acest test are la bază ideea că anticorpii IgG anti-CMV sintetizați de curând au o afinitate mai scăzută pentru antigenele CMV, fapt ce semnifică o primoinfecție CMV recentă (în ultimele 3 luni). Anticorpii IgG anti-CMV, sintetizați în urmă cu mai mult timp, sunt maturi și au o afinitate crescută pentru antigenele CMV, fapt ce sugerează că primoinfecția CMV a avut loc cu mai mult de 3 luni în urmă. Astfel, o aviditate scăzută a IgG sugerează primoinfecție CMV mai recentă de 3 luni și stabilește practic diagnosticul de primoinfecție CMV cu risc teratogen în sarcină, în timp ce o aviditate crescută semnifică infecție veche, excluzând practic atât primoinfecția CMV în sarcină, cât și riscul teratogen al acesteia [10].

Alte teste care se pot utiliza pentru diagnosticul etiologic al infecției CMV includ determinarea antigenemiei pp65 și determinarea ADN-CMV prin PCR din ser. Aceste teste sunt pozitive însă atât în primoinfecții, cât și în reactivări și reinfecții, având deci o specificitate scăzută pentru diagnosticul de primoinfecție. Ele sunt utile pentru diagnosticul reactivărilor CMV la pacienții imunodeprimați [7]. Identificarea ADN-CMV în lichidul amniotic extras prin amniocenteză de la o gravidă, confirmă infectarea *in utero* cu CMV a fătului.

5.2.3. Sindromul retroviral acut

În 80% din cazuri, testele serologice ELISA pentru infecția HIV se pozitivează în primele 6 săptămâni de la momentul dobândirii infecției. Se estimează că la 12 săptămâni după momentul infectării testele vor fi pozitive la 99% dintre pacienți [1]. Testele ELISA de generația a IV-a, care se folosesc în prezent în majoritatea laboratoarele identifică atât anticorpi specifici, cât și antigenul p24 (proteină virală), motiv pentru care are o specificitate înaltă [5]. Testele din generațiile anterioare erau grevate de riscul fals pozitivității și al rezultatelor incerte în anumite situații, cum ar fi infecția cu EBV sau în prezența unor boli autoimune cu factor reumatoid prezent. Din acest motiv, în cazul unui test ELISA pozitiv pentru HIV, acest rezultat trebuie confirmat prin efectuarea unui test de confirmare *Western Blot*.

La pacienții cu suspiciune clinică înaltă de infecție HIV, dar cu serologie negativă sau incertă se poate cerceta prin PCR prezența în ser a ARN-HIV, acesta pozitivându-se cu aproximativ 2 săptămâni înaintea serologiei [5]. Viremia HIV în sindromul retroviral acut ajunge la valori foarte înalte. Dacă determinarea ARN HIV nu este posibilă, pacientul trebuie să repete serologia HIV după 3 luni, aceasta fiind perioada maximă de fereastră serologică.

5.2.4. Primoinfecția cu Toxoplasma gondii

Diagnosticul primoinfecției cu *Toxoplasma gondii (Tg)* la pacienții imunocompetenți cu simptomatologie sugestivă se bazează pe evidențierea anticorpilor IgM anti-*Tg*. La fel ca și în cazul infecției cu CMV, anticorpii IgM anti-*Tg* pot să persiste o perioadă lungă de timp (luni-ani) și se pot re-pozitiva la titruri mici în timpul reactivărilor [6]. Întrucât primoinfecția cu *Tg* în timpul sarcinii se poate transmite la făt, la care poate determina sindrom plurimalformativ, pentru diagnosticul primoinfecției cu *Tg* la femeia gravidă este necesară:

- fie evidențierea seroconversiei IgG prin repetarea testelor serologice după 2 săptămâni la gravidele cu IgM anti-CMV pozitiv și IgG anti-CMV negativ la testarea inițială.
- fie efectuarea unui test de aviditate a IgG anti-CMV la gravidele cu IgM anti-CMV pozitiv și IgG anti-CMV pozitiv la testarea inițială, situație în care o aviditate crescută exclude o primoinfecție mai recentă de 3 luni [8].

Testele de biologie moleculară de tip PCR, care evidențiază acidul nucleic al *Tg* sunt utile pentru diagnosticul reactivărilor la imunodeprimați, cum ar fi evidențierea ADN-*Tg* în LCR la pacienții cu SIDA, care dezvoltă toxoplasmoza cerebrală. Evidențierea ADN-*Tg* în lichidul amniotic confirmă diagnosticul intrauterin de infecție fetală cu *Tg* [8].

Tabelul 4. Testele utilizate pentru diagnosticul etiologic al sindroamelor mononucleozice de cauză infecțioasă [3, 5, 7, 8, 10]

Mononucleoza infecțioasă (EBV)	**Primoinfecția CMV**
• MNI Test (Monospot) – anticorpi heterofili • IgM anti VCA pozitivi • IgG EBNA negativi	• IgM anti-CMV pozitiv. Ei pot rămâne pozitivi câteva luni și se pot pozitiva la titru mic în timpul reactivărilor CMV • La gravidele cu IgM anti-CMV pozitivi este necesar testul de aviditate a IgG • Antigenemia pp65, PCR pentru ADN-CMV sunt utile pentu diagnosticul reactivărilor la imunodeprimați.
Sindromul retroviral acut (HIV)	**Primoinfecția cu Toxoplasma gondii**
• ARN HIV (PCR) pozitiv la valori înalte • Serologia HIV (ELISA) se pozitivează la 3-6 săptămâni de la contaminare (maxim 12 săptămâni) • Western Blot HIV (test de confirmare) atunci când testul ELISA este pozitiv	• IgM anti-Tg pozitivi. Ei pot rămâne pozitivi luni/ani și se pot repozitiva la titru mic în timpul reactivărilor *Tg*. • La gravidele cu IgM anti-*Tg* pozitivi este necesar testul de aviditate a IgG sau repetarea IgG anti-Tg după 2 săptămâni, daca au fost inițial negativi. • PCR pentru ADN-*Tg* este util pentru diagnosticul reactivărilor la imunodeprimați

6. MANAGEMENTUL SINDROMULUI MONONUCLEOZIC DE CAUZĂ INFECȚIOASĂ

Gestionarea unui pacient cu sindrom mononucleozic se face în funcție de agentul etiologic.

Mononucleoza infecțioasă (MI) beneficiază de tratament antiinflamator nesteroidian și simptomatic [3]. În formele de boală complicate cu anemie hemolitică, trombocitopenie severă și în cazurile rare de afectare SNC, miocardică sau pericardică se recomandă corticoterapie în doze echivalente cu 60-80 mg de Prednison/zi până la ameliorarea simptomatologiei, ulterior cu reducerea progresivă a dozelor pe parcursul a 1-2 săptămâni [3].

MI nu beneficiază de tratament etiologic. Există molecule antivirale active in vitro împotriva EBV (a se vedea capitolul "*Antivirale antiherpetice*"), însă acestea nu sunt recomandate în primoinfecția EBV deoarece pe de o parte, boala evoluează autolimitant, iar pe de altă parte dozele necesare ar fi apropiate de pragul toxic.

Pacientul trebuie consiliat în ceea ce privește căile de transmitere a infecției, dar în special asupra excreției virale salivare prelungite, care este mai intensă în prima lună după debutul simptomatologiei. De asemenea pacientul trebuie consiliat să evite efortul fizic și ridicarea de greutăți în prima lună de la debut și până la remisiunea splenomegaliei (dacă aceasta a fost prezentă), pentru a reduce riscul de ruptură de splină, complicație rară a MI (0,5% din cazuri), dar amenințătoare de viață [3].

Primoinfecția CMV la imunocompetent are evoluție autolimitantă și nu are indicație de tratament etiologic. Deși există antivirale active împotriva CMV (a se vedea capitolul "*Antivirale antiherpetice*"), acestea nu sunt indicate pentru primoinfecția CMV la imunocompetent, ci numai pentru reactivarea CMV la pacientul imunodeprimat [7].

La nevoie, se pot prescrie tratamente simptomatice.

Primoinfecția cu Toxoplasma gondii nu necesită de obicei tratament etiologic, simptomatologia având o evoluție autolimitată. Tratamentul primoinfecției cu *Tg* este indicat în următoarele situații [8]:

- Primoinfecția *Tg* la pacientul imunocompetent – atunci când simptomatologia este severă sau persistentă și în formele cu afectare oculară sau cu afectare viscerală.
- Primoinfecția *Tg* dobândită post-transfuzional – situație rară și asociată de obicei cu forme mai severe de boală
- Primoinfecția *Tg* la femeia gravidă – necesită tratament etiologic pentru a preveni sau limita afectarea fetală

Toxoplasmoza la pacientul imunodeprimat este în majoritatea cazurilor o reactivare a infecției latente cu *Tg* și nu o primoinfecție. Pacienții imunodeprimați cu reactivare a infecției *Tg* necesită întotdeauna tratament etiologic, deoarece în absența terapiei specifice boala evoluează frecvent către deces [8].

Atunci când este necesar tratamentul etiologic al primoinfecției cu *Tg,* acesta constă în asocierea de pirimetamină și sulfadiazină sau pirimetamină și clindamicină. La aceste scheme terapeutice trebuie întotdeauna asociat acidul folinic, pentru a reduce reacțiile adverse ale pirimetaminei, care este un antagonist al acidului folic. Pirimetamina și sulfadiazina nu sunt disponibile în România. Tratamentul cu cotrimoxazol este considerat terapia de a 2-a intenție [8]. Rareori este necesară terapia etiologică în primoinfecția *Tg*, durata acesteia la imunocompetent fiind de 2-4 săptămâni.

Tratamentul toxoplasmozei oculare

De obicei, corioretinita toxoplasmozică la pacientul imunocompetent nu necesită tratament etiologic, deoarece evoluția ei este autolimitată, cu rezoluția spontană a leziunilor în decurs de 4-8 săptămâni [11]. La imunocompetent, tratamentul etiologic este recomandat numai în formele severe, cu leziuni extinse sau localizate în adiacența discului optic, în aceste cazuri existând un risc de afectare definitivă a vederii. Tratamentul etiologic este însă întotdeauna recomandat la pacienții imunodeprimați cu corioretinită toxoplasmozică [11].

Durata terapiei este de 4-6 săptămâni, iar schemele terapeutice nu sunt standardizate, existând mai multe variante terapeutice disponibile. Asociația Americană de Oftalmologie recomandă următoarele variante terapeutice [12]:

- De primă intenție: **pirimetamină** 50-100 mg în prima zi (doză de încărcare), apoi 25-50 mg/zi + **Sulfadiazină** 2-4 g (doză de încărcare), apoi 1g x 4/zi + **Acid folinic** 5 mg o dată la 2 zile + **Prednison** 0,5-1 mg/Kg/zi. La această schemă unii autori recomandă asocierea de Clindamicină 300 mg x 4/zi.
- Variante terapeutice alternative:
  - Azitromicina 250 mg/zi + Pirimetamină 50 mg/zi + Prednisonn
  - Trimetoprim-sulfametoxazol 960 mg x 2/zi + Prednison
  - Clindamicină iv 300 mg x 4/zi + Prednison
  - Azitromicină 250 mg/zi

Managementul unui pacient cu corioretinită toxoplasmozică se face prin colaborare între specialistul infecționist și specialistul oftalmolog.

Tratamentul primoinfecției cu Tg la femeia gravidă

Tratamentul primoinfecției cu *Tg* la femeia gravidă se face diferențiat în funcție de statusul infectat/neinfectat al fătului.

Astfel, dacă primoinfecția maternă s-a produs în primele 18 săptămâni de sarcină, fătul este considerat neinfectat, deoarece *Tg* nu traversează placenta până la această vârstă gestațională. Gravida trebuie să primească spiramicină, per os, 1g (3 MU) / 8 h, acesta fiind un antibiotic din familia macrolidelor, care pătrunde în placentă fără să o traverseaze, inhibând multiplicarea trofozoiților de *Tg* la acest nivel și împiedicând răspândirea lor către făt. Astfel Spiramicina are rolul de a preveni infecția fetală și nu de a o trata [13]. Ulterior sarcina este supravegheată ecografic lunar pentru a surprinde eventuale semne de infecție fetală, iar după vârsta gestațională de 18 săptămâni se poate efectua amniocenteză cu cercetarea prezenței AND-*Tg* prin PCR în lichidul amniotic. Dacă PCR din lichidul amniotic este negativ și nu sunt semne ecografice de afectare fetală, gravida va urma tratamentul cu Spiramicină până la momentul nașterii [13].

Fătul este considerat infectat cu *Tg* dacă:

- primoinfecția maternă s-a produs după săptămâna 18 de sarcină sau
- există modificări ecografice sugestive pentru infecția fetală cu *Tg* sau un PCR pozitiv pentru ADN-*Tg* din lichidul amniotic.

În această situație tratamentul recomandat este cu pirimetamină 25 mg/zi + sulfadiazină 1g x 4/zi + acid folinic 10-25mg/zi, până la naștere. Această schemă terapeutică este interzisă în primul trimestru de sarcină datorită riscului teratogen. Acest tratament reduce semnificativ severitatea bolii la făt [13].

Sindromul retroviral acut beneficiază inițial de tratament simptomatic. Deși există studii care au demonstrat unele beneficii ale tratamentului antiretroviral în infecția acută cu HIV, nu există date suficiente care să stea la baza unor recomandări în acest sens în ghidurile internaționale [5].

Pacienții trebuie să urmeze ulterior un algoritm complex de investigații care include [14]:

- determinarea CD4, CD8, raport CD4/CD8
- încărcătură virală HIV
- screening pentru alte infecții cu transmitere parenterală/sexual: VHB, VHC, sifilis
- teste de screening pentru eventuale infecții oportuniste: tuberculoză, CMV, *Tg.*

De asemenea pacientul trebuie consiliat în ceea ce privește transmiterea HIV, iar partenerii și eventual copiii pacientului trebuie informați și testați pentru infecția HIV, după obținerea acordului pacientului [14]. Pentru informații suplimentare a se vedea capitolul privind "*Infecția HIV*".

Bibliografie

[1]. CMIT, C. Rapp, C. Pulcini, P. Tattevin. E. Pilly 2020: Maladies infectieuses et tropicales. 27-eme edition. J. White. Mononucleosis syndromes. In: Infectious Disease Advisor - Decision Support in Medicine. http://www.infectiousdiseaseadvisor.com/infectious-diseases/mononucleosis-syndromes/article/609813/. Accesat la data 20.12.2017.

[2]. E.C. Johannsen K.M. Kaye. Epstein-barr virus (Infectious mononucleosis, Epstein-barr virus - associated malignant diseases, and other diseases). In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Churchill Livingstone Elsevier 2010.

[3]. M.J. Cannon, D.S. Schmid, T.B. Hyde. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Reviews in medical virology* 2010, 20(4):202-213.

[4]. C. Hoffmann, J.K.Rockstroh. HIV Book 2015/2016 (23rd Edition). Hamburg, Editura Medizin Fokus Verlag, 2015.

[5]. Centers for Disease Control and Prevention. Toxoplasmosis. https://www.cdc.gov/parasites/toxoplasmosis/epi.html Last updated: 1.03.2017. Accesat la data 16.01.2018.

[6]. C.S.Crumpacker II, J.L. Zhang. Cytomegalovirus. In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Churchill Livingstone Elsevier 2010.

[7]. J.G. Montoya, J.C. Boothroyd, J.A. Kovacs: Toxoplasma gondii. In: Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th edition. Churchill Livingstone Elsevier 2010.

[8]. Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus (CMV) and Congenital CMV Infection. https://www.cdc.gov/cmv/clinical/features.html. Last updated: 5.12.2017. Accesat la data 19.01.2018.

[9]. S. Bonalumi, A. Trapanese, A. Santamaria, L. D'Emidio, L. Mobili. Cytomegalovirus infection in pregnancy: review of the literature. *Journal of Prenatal Medicine* 2011, 5(1):1- 8.

[10]. C. Ozgonul, C.G. Besirli. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular oxoplasmosis. *Ophthalmic research* 2017, 57(1):1-12.

[11]. American Academy of Ophtalmology. Ocular toxoplasmosis treatment. https://www.aao.org/bcscsnippetdetail.aspx?id=bdb89d18-1a35-4cf7-bc91-b7031311462a Accesat la data 24.01.2018.

[12]. C. Paquet M.H. Yudin. Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can* 2013, 35(1 eSuppl A):S1-S7.

[13]. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf. Last updated 17 Oct 2017. Accesat la data 24.01.2018.

Capitolul 25. INFECȚIILE FUNGICE INVAZIVE

Prof. Univ. Dr. Victoria Aramă, Dr. Daniela-Ioana Munteanu

Incidența și importanța infecțiilor fungice invazive (IFI) sau sistemice a crescut foarte mult în ultimele decenii, ca urmare a creșterii exponențiale a numărului pacienților cu imunodepresie dobândită prin:
- Transplante de organe solide (TOS) sau de celule stem hematopoetice
- Boli onco-hematologice aflate sub chimio și/sau radioterapie
- SIDA
- Boli cronice aflate sub terapii biologice sau corticoterapie.

Din păcate, IFI continuă să fie responsabile de o rată înaltă a morbidității și mortalității la aceste categorii de pacienți. În practica clinică, IFI pot pune deseori clinicienilor mari probleme de diagnostic și de tratament.
Principalele IFI sunt candidoza, aspergiloza și criptococoza, dar la pacienții puternic imunodeprimați pot fi implicați și alți fungi din genul *Mucorales spp, Fusarium spp, sau Scedosporium spp*
Călătoriile internaționale în zone endemice pentru anumite infecții fungice pot favoriza apariția unor IFI la pacienții imunodeprimați și non-imunodeprimați.

1. CANDIDOZA SISTEMICĂ

1.1. Introducere. Etiologie

Genul *Candida* cuprinde peste 350 de specii care sunt răspândite ubicuitar în natură, putând fi izolate de la om, păsări, insecte, artropode, pești, plante, din sol, apă și alimente [1].
Din multitudinea de specii, numai 15 specii de *Candida* sunt responsabile de infecții la om, iar dintre acestea 5 specii sunt responsabile de peste 90% din candidozele invazive la om:
- *C. albicans*
- *C. glabrata*
- *C. tropicalis*
- *C. parapsilosis* (cu subspeciile *C. orthopsilosis, C. metapsilosis* și *C.parapsilosis*)
- *C. krusei.*

Mai rar implicate sunt *C. dubliniensis* și C. *lusitaniae* [1, 3, 4].
Din punct de vedere clinic, speciile de Candida sunt clasificate în 2 mari categorii: *Candida albicans* și *Candida non-albicans*. În anul 2009, în Japonia, a fost izolată o nouă specie numită *Candida auris*, multiresistentă la medicația antifungică disponibilă, și a cărei emergență a fost asociată integral îngrijirilor de sănătate [5].

1.2. Epidemiologie

La nivel global, incidența candidemiilor a crescut progresiv în ultimii 10 ani, iar rata mortalității asociate acestora rămâne ridicată, atingând valori de 50%. Cu toate că se remarcă o tendință la scădere a implicării *C. albicans* în candidozele sistemice și o creștere a implicării *C. non-albicans*, pe primul loc în etiologia candidemiilor continuă să rămână *C.albicans*, care este responsabilă de 50% din candidemii. Această creștere a implicării *C. non-albicans* se datorează presiunii de selecție exercitate de tratamentele antifungice (AF) utilizate, precum și de sensbilitatea diminuată sau rezistența la AF a unor specii de *C. non-albicans*. În ordine descrescătoare, speciile de *C. non-albicans* implicate în candidemii sunt:
- *C. glabrata* – cu sensibilitate diminuată la fluconazol (FLU)
- *C. parapsilosis* - produce deseori infecții pe cateter în timpul hemopatiilor maligne sau al nutriției parenterale, mai ales la copii. Această specie are o sensibilitate diminuată la echinocandine.
- *C. tropicalis*
- *C. krusei* - care este rezistentă la FLU.
- *C. lusitaniae* – care poate fi rezistentă la amfotericina B.

Candida spp face parte din microbiota normală cutanată, dar și din microbiota tractului gastrointestinal, respirator și genital feminine [2]. Diversele specii de *Candida* sunt responsabile de colonizarea cateterelor

urinare la purtătorii de sondă urinară *à demeure* și a dispozitivelor protetice ca urmare a capacității lor de a forma biofilm. *C. albicans* are cea mai mare capacitate de a forma biofilm [1, 6].
Cu toate că majoritatea infecțiilor cu *Candida spp* sunt de cauză endogenă, au fost descrise și cazuri de transmitere interumană:

- Transmiterea verticală de la mamă la nou-născut, prin contactul acestuia cu secrețiile genitale materne în timpul nașterii
- Balanita aparută după contactul sexual cu o parteneră care avea o candidoză vaginală [1].
- Transmitere între pacienți sau transmitere prin intermediul mâinilor personalului medical.

Infecțiile datorate *Candida spp* au fost descrise încă de pe vremea lui *Hipocrat* și *Galen*. În prezent, utilizarea pe scară largă a terapiilor imunosupresoare (chimioterapie, terapii biologice, anticorpi monoclonali) și a antibioticoterapiei a condus la modificarea microbiotei umane, fapt ce a permis proliferarea fungilor și creșterea prevalenței IFI. Totodată, utilizarea deseori fără discernământ a medicației antifungice (AF) a condus la creșterea incidenței infecțiilor cu *Candida non-albicans*, care au rezistență crescută la AF [1, 4].
Factorii de risc pengru candidoza invazivă (CI) sunt mai ales cei asociați îngrijirilor de sănătate, IFI fiind printre cele mai frecvente infecții asociate îngrijirilor medicale (Tabelul 1) [1, 4, 7]. Factorii de risc intervin fie prin scăderea răspunsului imun, fie prin apariția unor soluții de continuitate cutaneo-mucoase, care creează premizele diseminării levurilor.

Tabelul 1. Factorii de risc asociați candidozei invazive [1, 4, 7]

Factorii de risc asociați candidozei invazive
Antibioticoterapia prelungită cu spectru larg
Corticoterapia prelungită
Imunosupresia secundară transplantului de organe solide Chimioterapie agresivă
Neutropenia profundă și prelungită
Prezența cateterelor venoase/urinare (pe care se formează biofilm)
Nutriția parenterală
Hemodializa
Chirurgia în sfera gastrointestinală și toracică
Internare prelungită în ATI
Greutatea scăzută la naștere a nou-născuților
Arsurile severe
Infecția HIV cu CD4 scăzut (sub 200 /mmc)
Diabetul zaharat
Utilizarea drogurilor cu administrare intravenoasă
Vârstele extreme (nou-născut, vârstnic)
Colonizarea cu *Candida spp* la nivelul mai multor zone anatomice

1.3. Patogenie

Candida spp au aspect ovoidal, dimensiuni mici, perete subțire și se înmulțesc prin înmugurire. În țesuturi, *Candida spp* se poate găsi sub 3 forme distincte: blastospor, pseudohife și hife [4]. Stadiul de hifă este necesar pentru producerea de infecții invasive, cu excepția *C. glabrata,* care poate determina IFI în orice stadiu.
Apariția candidozei, atât a celei superficiale cât și a celei invazive este înlesnită de 2 elemente, afectarea răspunsului imun și existența factorilor de virulență.
Imunitatea celulară mediată de IL-17 are un rol protector împotriva candidozelor cutaneomucoase, ceea ce explică incidența crescută a candidozelor cutaneo-mucoase la pacienții cu infecție HIV în stadiul de SIDA și la cei cu deficite imune înăscute. Fagocitoza *Candidei spp* asigurată de neutrofile împiedică diseminarea hematogenă a speciilor de Candida. Prin urmare, numărul și calitatea funcțională a neutrofilelor joacă un rol important în prevenția candidozelor invazive și în evoluția favorabilă a acestora.
O serie de deficite imune primitive stau la baza susceptibilității crescute, astfel:

- Pentru candidozele superficiale: deficitul de STAT3, STAT1, Dectină-1.
- Pentru candidoze invazive: deficitul de CARD9 reprezintă un factor major de risc pentru candidoza SNC și pentru colita autentică cu *Candida spp* [1, 3].

Factori de virulență incriminați în patogeneza infecțiilor invazive candidozice sunt:

- Secreția de adezine care faciliteaza aderența *Candidei spp* la țesuturi
- Secreția de enzime (proteaze, fosfolipaze) cu rol în distrucția directă a celulelor invadate,
- Capacitatea de a forma biofilm [1].

În candidozele invazive, levurile diseminează plecând de la:

- Tubul digestiv:
  - Prin translocație bacteriană la pacientul neutropenic
  - Prin perforație digestivă: chirurgicală sau non-chirurgicală
- Tegumente / mucoase:
  - Cateter venos central

În majoritatea cazurilor, *Candida spp* pătrunde în torentul circulator prin soluțiile de continuitate cutaneo-mucoase. De aici, *Candida spp* se poate cantona la nivelul oricărui organ sau material protetic, producând infecția [4].

În afară de calea hematogenă de producere a infecțiilor invazive, acestea mai pot ajunge în interiorul organismului prin contiguitate ("*din aproape în aproape*"):

- Propagarea prin contigutate a *Candidei spp* de la nivelul pielii la nivel articular, prin intermediul unor leziuni cutanate,
- Propagarea prin contigutate a *Candidei spp* către rinichi, consecutiv ascensionării acestora de la nivelul unei sonde urinare colonizate cu *Candida spp*.
- Infectarea organelor intraabdominale și peritoneului prin propagarea *Candidei spp* prin contiguitate de la o perforație intestinală [1, 4].

În patogenia endocarditei cu *Candida spp* au fost incriminați mai mulți factori de risc:

- Boala valvulară preexistentă
- Consumul de droguri de administrare intravenoasă (ex. heroină)
- Utilizarea prelungită de catetere venoase periferice și centrale.
- Prezența protezelor valvulare
- Utilizarea chimioterapiei

O sursă de infecție redutabilă poate fi contaminarea materialului de sutură sau a grefelor valvulare înaintea implantării [1].

1.4. Tablou clinic

Infecția cu *Candida spp* poate avea multiple manifestări clinice, acestea fiind clasificate în candidoza cutaneomucoasă și candidoza invazivă.

1.4.1. *Candidoza cutaneomucoasă*

Stomatita micotică este cea mai comună manisfestare cutaneomucoasă. Ea se caracterizează prin prezența de depozite albe, cremoase, confluente, nedureroase, aderente, situate pe limbă, și pe mucoasa cavității bucale. Îndepărtarea depozitelor determină durere și sângerarea locală. Depozitele sunt formate din celule epiteliale descuamate, leucocite, celule fungice, țesuturi necrozate, bacterii și resturi alimentare [1, 4]. Apariția stomatitei micotice la persoane tinere, aparent sănătoase impune efectuarea de investigații suplimentare, în vederea stabilirii unei cauze de imunodepresie (ex. infecția HIV) [4]. Restul manifestărilor candidozei cutaneomucoase sunt prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Infecția cu Candida spp - manifestări cutaneomucoase [1, 4]

Candidoze cutaneomucoase
Stomatita micotică
Candidoza vulvo-vaginală / balanita candidozică
Candidoza esofagiană
Onicomicoza / paronichia
Intertrigo
Candidoza perianală
Rash-ul de scutec la copii
Candidoza tegumentară generalizată (de obicei asociată cu infecție invazivă)
Candidoza cutaneomucoasă cronică

1.4.2. *Candidoza invazivă*

Infecțiile invazive sau sistemice cu *Candida spp* sunt de cele mai multe ori rezultatul diseminării hematogene a tulpinilor de *Candida* de la porta de intrare digestivă sau tegumentară. Odată pătrunse în circulația sistemică tulpinile de *Candida* pot infecta practic orice organ, însă cele mai frecvent afectate sunt:

- La pacienții non-neutropenici: SNC, ochi, cord și rinichi
- La pacienții neutropenici: ficat și splină [4].

Candidozele invazive pot fi clasificate în:

- *Candidemii cu sau fără diseminare multiorganică*. O candidemie trebuie suspectată la un pacient cu factori de risc (Tabelul 1), atunci când acesta prezintă o febră izolată, care nu răspunde la

antibioticoterapia cu spectru larg. Candidemia poate fi urmată de localizări organice secundare și poate fi responsabilă de un tablou clinic de sepsis sau de șoc septic. Principalele porți de intrare sunt: cutanată (cateter venos central), tubul digestiv, tractul urinar sau plăgile cutanate.

- *Infecții ale organelor profunde fără candidemie*. Putem distinge:
  - Infecții intra-abdominale: peritonite, abcese
  - Infecții endovasculare: endocardite, infecții pe proteze vasculare
  - Infecții osteoarticulare
  - Infecții urinare
  - Infecții oculare

Candidoza localizată la nivelul SNC

Infecția SNC cu *Candida spp* poate afecta atât meningele, cât și encefalul. Afectarea SNC este mai frecvent întâlnită la nou-născut, mai ales la nou-născutul prematur.
În cazul meningitei cu *Candida spp*, pacienții prezintă cefalee, febră, fotofobie, la care se adaugă semnele de iritație meningeană. Puncția lombară va evidenția un LCR opalescent, cu cîteva sute de elemente (sub 600 cel/mmc), cu pleiocitoză limfocitară, hipoglicorahie și proteinorahie crescută [1].
Afectarea encefalului se caracteriazează prin prezența de micro sau macroabcese difuz răspîndite la nivel cerebral, simptomatologia fiind marcată de semnele de focar aferente localizării abceselor, putîndu-se ajunge până la comă. Aproximativ jumătate dintre pacienții cu candidoză SNC au determinări candidozice și în alte organe [1].

Candidoza pulmonară

Localizarea respiratorie are de cele mai multe ori la bază diseminarea hematogenă și constă în apariția unui infiltrat micronodular difuz, care imagistic (radiografie / tomografie computeriazată) produce niște modificări nespecifice. Diagnosticul de certitudine al afectării pulmonare se pune numai pe baza biopsiei pulmonare, deoarece sputa sau aspiratul bronșic sunt neconcludente, arborele respirator putînd fi deseori colonizat cu specii de *Candida* [1].
Afectarea pulmonară pe cale inhalatorie este rarisimă, fiind descrisă la nou-născuții prematur, care pot inhala *Candida spp* din tractul genital matern în timpul nașterii pe cale naturală.

Afectarea cardiacă

În cadrul infecției invazive, *Candida spp* poate afecta toate cele 3 structuri ale cordului: endocardul, miocardul și pericardul.

- *Endocardita candidozică*

Endocardita candidozică are o incidență în creștere, în contextul creșterii incidenței infecții fungice invazive. *Candida spp* este responsabilă de majoritatea endocarditelor fungice. Dintre speciile de candida, *Candida albicans* este responsabilă de 60% din endocardite[1]. Factorii de risc asociați cu endocardita candidozică sunt reprezentați de:

- Valvulopatie preexistentă
- Chirurgia cardiacă
- Utilizarea prelungită de catetere venoase priferice / centrale,
- Administrarea intravenoasă de heroină, cea mai frecvent implicată fiind *C. Parapsilosis*.
- Endocardită bacteriană preexistentă, *Candida spp* producând o suprainfecția a vegetației [1].

Dintre factorii de risc menționați, cel mai important este chirurgia cardiacă. S-a constatat că nu contează tipul intervenției cardiace efectuate (înlocuire de valve, implantare de peacemaker, etc), ci contează mai ales durata recuperării postoperatorii și posibilele complicații apărute în această perioadă. Majoritatea cazurilor de endocardită candidozică apar în primele 2 săptămâni postoperator.Valvele cel mai des afectate sunt ca și in cazul endocarditei bacteriane valva aortică și cea mitrală [1]. Simptomatologia nu diferă de cea a endocarditei bacteriene. Singura diferență majoră constă în faptul că vegetația din endocardita fungică are dimensiuni considerabil mai mari decît vegetația din endocardita bacteriană și embolizează mai frecvent în vasele mari [1].

- *Miocardita candidozică*

Miocardita candidozică presupune prezența de microabcese diseminate la nivelul miocardului. În cazul pacienților cu candidemie, efectuarea de investigații amănunțite este necesară, pentru că 60% dintre acești pacienți pot avea miocardită [1].

- *Pericardita* candidozică

Factorii de risc asociați cu *pericardita* candidozică sunt reprezentați de: arsuri și de chirurgia cardiacă [1].

Afectarea oculară

Afectarea structurilor oculare se produce cel mai frecvent prin diseminare hematogenă în cadrul unei nfecții endogene. Mult mai rar ochiul este afectat ca urmare a unor intervenții locale (implantare de lentile, transplant

de cornee), situație în care vorbim despre o infecție exogenă. În infecția oculară endogenă, specia cea mai frecvent implicată este *C. albicans* (90% din cazuri), urmată de *C. tropicalis* (10% din cazuri).
C. glabrata și *C. Parapsilosis* au tropism ocular foarte scăzut.
Infecția începe la nivelul coroidei și se extinde cu rapiditate la retină, pacienții prezentînd corioretinită sau endoftalmită [1]. Clinic, pacienții pot prezenta vedere încețoșată, scăderea acuității vizuale și scoateme, dar în majoritatea cazurilor ei sunt într-o stare atât de gravă, încât nu pot relata tulburările de vedere. Leziunile retiniene inițiale sînt nespecifice și pot fi întîlnite și în alte infecții fungice invazive, precum și în afecțiuni non-infecțioase (diabet zaharat, hipertensiune, LES). La examinarea fundului de ochi se descriu exudate alb-gălbui. Examinarea bilaterală a fundului de ochi nu trebuie să lipsească la pacientul cu candidemie și la pacienții la care se suspectează o infecția fungică invazivă, chiar dacă au hemoculturile negative, pentru că în acest fel se pot depista precoce leziunile retiniene și se poate urmări progresia / regresia acestor sub terapia AF specifică [1].

Candidoza renală și de tract urinar

Prezența *Candidei spp* în urină este foarte frecventă, mai ales la pacienții spitalizați, purtători cronici de sondă urinară și tratați cu antibiotice. Din acest motiv, pentru a putea diferenția infecția de o posibilă colonizare ar fi necesară pentru diagnostic biopsia de mucoasă urinară, la care în cazul infecției se decelează modificări specifice (prezența de conglomerate fungice și leziuni invazive tisulare). Cu toate acestea, biopsia fiind o manevră invazivă este greu de folosit ca metodă de diagnostic. În aceste condiții, diagnosticul prezumtiv de infecție urinară cu *Candida spp* se susține pe prezența simptomatologiei urinare, asociată cu piurie și cu dovada microbiologică a candiduriei persistente [1]. Cistita candidozică apare fie ca urmare a manevrelor invazive locale, fie la pacienții diabetici.
Afectarea renală poate surveni fie printr-un mecanism ascendent, fie mult mai frecvent prin însămînțare hematogenă. Manifestările renale sunt multiple, însă cea mai des întîlnită este prezența de microabcese în corticala renală [1].

Candidoza hepatică și splenică

Candidoza hepatică și splenică apare în special la pacienții imunodeprimați (ID), cu neutropenie severă.
Actualmente de utilizează termenul de candidoza cronică diseminată în locul termenului vechi de candidoza hepato-splenică. La pacienții cu alografe de celule hematopoetice, incidența candidozei cronice diseminate a scăzut din cauza utilizării sistematice a profilaxiei primare cu FLU sau posaconazol. Ea apare de obicei la ieșirea din aplazia medulară și se carcaterizează printr-o hepatosplenomegalie febrilă, dureri abdominale și creșterea valorilor fosfatazei alcaline. Diagnosticul este de obicei imagistic (ecografie abdominală, CT, RMN), prin evidențierea unor leziuni micronodulare hepatosplenice, care corespund unor leziuni granulomatoase aseptice, ce apar în jurul leziunilor candidozice la ieșirea din aplazie medulară, ca urmare a reconstrucției imune. Rareori este nevoie de laparotomie exploratorie pentru stabilirea diagnosticului [1].

1.5. Diagnosticul pozitiv

Diagnosticul candidozei invazive este dificil în absența unor hemoculturi pozitive cu *C. albicans.*
Diagnosticul de infecție candidozică invazivă trebuie luat în considerere la un pacient aflat la risc pentru IFI (ID, neutropenic febril, transplantat etc.), care prezintă afectare organică multiplă, de obicei sub formă de microabcese difuze (mai rar macroabcese), însoțite de o reacție granulomatoasă [1].

Culturile pe medii de cultură speciale pentru fungi

Diagnosticul de laborator în candidoză invazivă este unul foarte dificil, *gold standardul* fiind reprezentat de culturile efectuate din sînge (hemoculturi) sau din alte prelevate din locuri anatomice considerate a fi sterile în mod fiziologic [1, 3]. O hemocultură pozitivă cu *Candida spp* nu trebuie niciodată interpretată ca și contaminare. Cu toate acestea hemoculturile au o sensibilitate de numai 50%, putînd fi negative în cazul pacienților cu nivel scăzut al candidemiei, sau al celor care prezintă infecție localizată la nivelul unui organ, fără candidemie asociată. O altă limitare a culturilor este reprezentată de timpul destul de lung necesar pozitivării, care este în medie de 2-3 zile, dar se poate prelungi până la 7 zile pentru *C. glabrata* [1, 8].
Culturile pozitive din țesuturi prelevate steril prin puncție sau biopsie au ca și hemoculturile sensibilitate de numai 50%. Efectuarea concomitentă a examenului histologic, care să ateste caracterul invaziv (prezența levurilor în țesuturi), va ajuta la confirmarea diagnosticului de infecție candidozică invazivă.
Spre deosebire de hemoculturile pozitive cu *Candida spp,* care semnifică infecție, culturile pozitive din prelevate non-sterile (cavitate bucală, spută, scaun, urină, de pe catetere, sau de pe piele) trebuie interpretate cu precauție, fiindcă de cele mai multe ori ele semnifica numai colonizare și nu infecție fungică invazivă [1, 3]. La un pacient cu factori de risc pentru candidoză invazivă, culturile pozitive din prelevatele non-sterile au numai o valoare orientativă, arătând intensitatea colonizării locale cu *Candida spp.* Culturile pozitive din lavajul bronhiolo-alveolar (LBA) nu au valoare diagnostică pentru pneumonie, nici pentru pneumoniile nozocomiale din ATI.

Diagnostic indirect sau serologic (detecția de antigene și de anticorpi specifici)
Pentru stabilirea unui diagnostic mai rapid, au fost dezvoltate o serie de teste non-invazive, bazate pe tehnici de serologice, care evidențiază antigene și anticorpi specifici. Aceste teste nu pot confirma diagnosticul de cadidoză invazivă, dar pot orienta precoce diagnosticul și permit instituirea unei terapii antifungice preemptive, precum și monitorizarea eficienței terapiei AF. Actualmente se utilizează 2 teste de acest fel:

- *Detecția simultată a antigenului manan și anticorpilor antimanan de tip IgG* (antigene și anticorpi specifici *Candidei spp)* reprezintă o metodă de diagnostic aprobată în Europa, cu o sensibilitate de 83% și o specificitate de 86%. Rezulatele cele mai bune au fost obține în cazul *C. albicans*, *C. glabrata* și *C. tropicalis*. Unele studii au arătat că acest test s-a pozitivat înaintea pozitivării hemoculturilor la 73% dintre pacienții incluși în studiu. Totuși o problemă majoră rămîne rata destul de mare de rezultate fals negative [1, 8].
- Detecția β-D-glucan (compenentă a peretelui fungic al *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Penumocystis jiroveci*) este o metodă aprobată de FDA pentru diagnosticul IFI. În cazul candidozei invazive sensibiltatea și specificitatea metodei este cuprinsă între 75-80%. Principala limită a acestui test este reprezentată de riscul de rezultate fals pozitive, care pot apărea în următoarele circumstanțe: sepsis cu bacterii gram (+) sau gram (-), în timpul unor terapii cu antibiotice (amoxicilină-clavulanat), terapii cu albumină sau imunoglobuline și la pacienții hemodializați. În final, utilitatea testului constă în capacitatea lui de a exclude o IFI, avînd o valoare predictivă negativă de 90% [1, 4, 8]

Tehnicile PCR pentru detecția Candida spp
Tehnicile PCR au avantajul de a identifica specia de *Candida*, precum și eventualele mutații de rezistență la antifungice. Din păcate aceste tehnici nu sunt disponibile pentru uzul clinic curent, ele nefiind utilizate pe scară largă în diagnosticul candidozei invazive [4, 8].

1.6. TRATAMENT

(a se vedea capitolul *Terapia antifungică*)

Clasele de antifungice (AF) disponibile pentru terapia candidozei sistemice sunt:

- **Clasa polienelor** are ca principali reprezentanți amfotericina B deoxicolat și amfotericina lipozomală, care sunt AF potente, dar cu o utilizare limitată din cauza nefrotoxicității formei deoxicolat [1, 4];
- **Clasa azolilor** are următorii reprezentanți: itraconazolul, fluconazolul, posaconazolul, voriconazolul, isavuconazol și ravuconazol. Fluconazolul (FLU) rămîne cel mai utilizat azol, cu cele mai multe date de eficacitate. El are o absorbție digestivă foarte bună, penetrabilitate mare la nivel LCR și ocular și se excretă renal. Comparativ cu amfotericina B, FLU este mult mai bine tolerat. Ceilalți azoli pot fi folosiți fie în cazul unui eșec terapeutic la FLU, fie empiric în cazul în care se dorește și acoperirea *Aspergillus spp*. De menționat că atât *C. glabrata*, cât și *C. krusei* au sensibilitate scăzută sau sunt rezistente la azoli [1, 4, 9];
- **Clasa echinocandinelor** are ca principali reprezentanți: anidulafunginul, caspofunginul și micafunginul. Ele sunt active inclusiv pe *C. glabrata* și *C. krusei*. Din punct de vedere al toxicității, echinocandinele sunt bine tolerate, neavând toxicități notabile. Caspufunginul are nevoie de ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică moderată. Echinocandinele sunt disponibile numai sub formă injectabilă și au eficacitate similară între ele [1, 4].

Ori de cîte ori este disponibilă, testarea susceptibilității tulpinilor de *Candida spp* la AF trebuie efectuată, iar terapia AF trebuie ajustată în funcție de rezultatele antifungigramei. Utilizarea extinsă și uneori nejustificată a FLU a determinat creștrea incidenței infecțiilor cu tulpini de *Candida albicans* și *Candida non-albicans* rezistente la FLU [1, 7]. Candidoza invazivă are o mortalitate de peste 50%, motiv pentru care terapia AF trebuie inițiată cât mai repede posibil după emiterea suspiciunii clinice, fără a aștepta rezultatele testelor de laborator. Întârzierea inițierii terapiei AF adecvate reprezintă unul din principalii factori care se asociază cu un prognostic nefavorabil [7].
Pentru un control cât mai bun al candidozei sistemice, se recomandă în afara terapiei AF adecvate și următoarele intervenții terapeutice [1, 4, 7, 10]:

- Îndepărtarea / înlocuirea materialelor protetice, a sondelor urinare, a cateterelor și a altor dispozitive intravasculare,
- Drenarea colecțiilor existente.

În cazul în care materialele protetice sau dispozitivele intravasculare nu pot fi înlocuite sau îndepărtate, se indica folosirea unui antifungic activ pe biofilmul format de *Candida spp*. Dintre AF active pe bioflim reținem amfotericina B și echinocandinele, în timp ce azolii nu au activitate pe bioflim [7].
Terapia AF empirică recomandată la pacienții non-neuropenici cu candidoză sistemică se realizează fie cu fluconazol, fie cu o echinocandină. Conform ghidurilor în vigoare, prima opțiune terapeutică este

reprezentată de echinocandină, FLU având indicație numai la pacienții cu forme moderate de boală, stabili hemodinamic și care nu au primit anterior terapie cu FLU, cunoscut fiind faptul că terapia anterioară cu FLU reprezintă un factor de risc major pentru rezistența la azoli a speciilor de *Candida* [1, 3, 10].

Terapia AF empirică recomandată la pacienții neutropenici se realizează fie cu amfotericină B, fie cu echinocandine. Sunt preferate echinocandinele datorită toxicității lor scăzute comparativ cu amfotericina B. FLU poate fi folosit numai în formele ușoare sau moderate de candidoză invazivă, fără instabilitate hemodinamică și la pacienții care nu fost expuși anterior la FLU. Pentru infecțiile cu *C. krusei* sau *C. glabrata* opțiunile terapeutice sunt reprezentate de amfotericină B, echinocandine sau voriconazol.

Asocierea 5-flucitozinei poate fi recomandată pentru localizarea endocardică, oculară și meningeeană.

În afectarea reno-urinară sunt contraindicate echinocandinele din cauză penetrării urinare reduse, de primă intenție fiind FLU.

Dozele de AF recomandate în candidozele invazive sunt:

- Caspofungin, IV, 70 mg în prima zi, apoi 50 mg/zi
- Micafungin, IV, 100 mg/zi.
- Fluconazol, IV, 12 mg/kg/zi în prima zi, apoi 6 mg/kg/zi.

După sosirea antifungigramei, terapia AF poate fi dezescaladată de la echinocandine la FLU (cu excepția *C. krusei și C. glabrata*) în următoarele condiții: sensibilitate dovedită la FLU pe antifungigramă, după negativarea hemoculturilor, după îndepărtarea cateterului venos și numai atunci când pacientul este stabil hemodinamic. Pentru *C. krusei și C. glabrata* se poate dezescalada la voriconazol, atunci când antifungigrama indică sensibilitate la voriconazol.

Pentru a evalua și stabili eficiența terapiei AF trebuie urmărite hemoculturile pînă în momentul negativării acestora. Durata terapiei AF, atât la neutropenici, cât și la non-neutropenici este de 2 săptămîni din momentul dispariției simptomatologiei și al negativării hemoculturilor, cu excepția cazurilor în care există focare metastatice ale infecției candidozice. [10].

Durata terapiei AF crește la peste 6 săptămâni în cazul endocarditei pe valvă nativă sau tratamentul va fi indefinit în cazul endocarditei pe valvă protetică. În afectarea osoasă durata terapiei AF este de minim 6 luni.

Un tratament AF empiric poate fi inițiat la pacienții gravi din ATI, cu factori de risc pentru IFI, atunci când aceștia prezintă febră de etiologie necunoscută în pofida unei antibioticoterapii cu spectru larg, mai ales atunci când au colonizări multiple cu *Candida spp* și markeri serologici pozitivi pentru *Candida spp*.

Pentru a crește rata de succes la terapia AF, atunci când este posibil ar trebui dezescaladată sau întreruptă antibioticoterapia antibacteriană concomitentă, iar dozele și intensitatea terapiei imunosupresoare ar trebui reduse. De asemenea, în cazul pacienților diabetici ar trebui realizat un control optim al glicemiei [7].

În cazul infecțiilor candidozice invazive trebuie ținut cont de faptul că în afară de candidemie poate exista și afectarea unuia sau mai multor organe, motiv pentru care la toți pacienții cu hemoculturi pozitive pentru *Candida spp*, trebuie să se efectueze în funcție de simptomatologie următoarele investigații imagistice:

- examen oftalmologic cu fund de ochi pentru excluderea unei endoftalmite
- ecografie cardiacă pentru excluderea unei miocardite sau endocardite
- ecografie, CT sau RMN abdominal pentru excluderea unor abcese hepatice sau splenice [10].

Principiile de tratament pentru afectarea organică din infecția candidozică invazivă sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3. Indicații terapeutice în diferitele afectări organice din candidoza invazivă [1, 7, 10].

Tipul afectării	Indicație terapeutică
Endocardita candidozică	Amfotericină B +/- 5-flucitozină și intervenție chirurgicală pentru înlocuirea valvei cât mai curând posibil Durata terapiei: 6-10 săptămâni postoperator. Monitorizare postoperatorie: cel puțin 2 ani, din cauza posibilelor recăderi.
Candidoza SNC	Amfotericină B + 5-flucitozină În cazurile severe se poate lua în discuție admistrarea intratecală a AF. Durata terapiei: 4 săpămâni după rezoluția simptomatologiei.
Endoftalmita candidozică	Amfotericină B +/- 5-flucitozină sistemic + administrarea intravitreană de AF (Amfotericină B sau Voriconazol), în timpul intrevenției de vitrectomie Durata terapiei: 4-6 săptămâni.

1.7. PROFILAXIE

Profilaxia nespecifică în vederea prevenției infecțiilor asociate îngrijirilor medicale se bazează pe următoarele măsuri: igiena corectă a mâinilor personalului medical, îngrijirea corectă a cateterelor etc. Este de asemenea importantă utilizarea judicioasă și justificată a antibioticoterapiei și terapiei antifungice.

Profilaxia specifică constă în *chimioprofilaxia primară a candidozei invazive* cu antifungice, care este însă controversată. Ea se realizează la ora actuală conform indicațiilor din ghidurile internaționale, cu mențiunea că indicațiile profilaxiei antifungice primare sunt restrânse, fiind rezumate în tabelul 4. Este unanim acceptată profilaxia primară sistematică cu FLU sau posaconazol la toți pacienții cu alogrefe hematologice, în timp ce restul indicațiilor nu sunt unanim acceptate.
Nu se recomandă profilaxia de rutină cu antifungice tuturor pacienților din secțiile de terapie intensivă, deoarece indicența candidozei invazive este redusă, iar riscul selectării de tulpini de *Candida spp* rezistente la AF este ridicat. În plus, costurile ar fi ridicate, nefiind justificate de un raport cost-beneficiu. [1, 4].

Tabelul 4. Profilaxia infecțiilor fungice invazie [1, 4]

Categoria de pacienți	Recomandări
Transplant de celule stem hematopoetice	Fluconazol sau micafungin (pentru a conferi protecție și împotriva *Aspergillus spp*) Până în ziua 100 post-transplant sau până la oprirea terapiei imunosupresoare
Transplant de organe solide	Fluconazol / amfotericină B lipozomală (inidcație controversată)
Pacienții din secțiile de terapie intensivă cu risc crescut de infecție	Fluconazol (inidicație controversată)

2. ASPERGILOZA INVAZIVĂ

2.1. Introducere

Genul *Aspergillus* a fost pentru prima dată descris în anul 1729 de către botanistul italian *Pier Micheli*. Acesta a observat că pe unul din specimenele din ierbarul său s-a dezvoltat o structură sporulată. A recoltat-o și la analiza microscopică a observat asemănarea acesteia cu mănunchiul de busuioc folosit de către preoți în timpul slujbelor de sfințire (*aspergere* – în limba latină), de unde denumirea de *Aspergillus* [11].

2.2. Etiologie și epidemiologie

Genul *Aspergillus* cuprinde fungi cu aspect filamentos, răspândiți ubicuitar în natură, prezenți în sol, apă, alimente, aer, praf, dar mai ales în materia organică aflată în descompunere [1].
Principalele specii de *Aspergillus* implicate în producerea infecțiilor fungice invazive (IFI) umane sunt în ordinea importanței:

- *A. fumigatus* – implicat în peste 80% din cazuri
- *A. flavus*, *A. terreus, A. niger, A. nidulans* [1].

Aspergiloza invazivă (AI) reprezintă actualmente 20-50% din totalul infecțiilor fungice invazive, în funcție de factorii de teren subiacent. Mortalitatea se menține ridicată, fiind cuprinsă între 30-70%, în funcție de factorii de risc asociați.
Transmiterea agentului infecțios se realizează prin intermediul conidiilor (spori). Dimensiunea inoculului infectant nu este cunoscută cu exactitate, dar este nevoie de o expunere intensă (ex. la praful dintr-un șantier de constucții, manipularea de fân sau compost) pentru a se produce boala la o gazdă imunocompetentă [1, 4].
Existența unor lucrări de reconstrucție sau renovare, cu degajare de praf în interiorul unui spital reprezintă un factor de risc pentru pacienții spitalizați în unitatea respectivă, mai ales pentru pacienți aflați la risc pentru AI (tabelul 5).
Factorii de risc pentru dezvoltarea AI sunt prezentați în tabelul 5 [8].

Tabelul 5. Factorii de risc pentru infecția invazivă cu *Aspergillus spp* [8]

Factorii de risc pentru aspergiloza invazivă
Transplant allogenic de celule stem hematopoietice
Leucemii acute (în special leucemiile acute mieloblastice)
Sindroame mielodisplazice
Aplazii medulare
Imunosupresia secundară transplantului de organe solide (plămân, cord-pulmon, ficat)
Neutropenia profundă (<500/mmc) și prelungită (> 10 zile)
Infecția HIV stadiul SIDA
Deficte imune primitive: granulomatoase septică cronică
Corticoterapia în doze mari (> 1 mg/kg, 1-3 săptămâni)
Terapiile imnunosupresoare cu anti-CD52 (ex. Alemtuzumab), ciclosporină, antagoniști de TNF-α, ibrutinib

În cazul pacienților cu transplant de organe solide AI este favorizată de colonizarea căilor aeriene cu *Aspergillus spp,* de ID indusă medicamentos pentru a preveni rejetul de grefă și de infecția CMV [8].
Au fost descrișI recent și alți factori de risc pentru aspergiloza:

- Boli cronice pulmonare: BPOC, fibroză pulmonară, emfizem pulmonar, cavități pulmonare (caverne TBC), sarcoidoză.
- Pacienți îngrijiți în ATI cu BPOC, ciroză hepatică
- Colonizarea căilor aeriene cu *Aspergillus spp*
- Antecedente de aspergiloză
- Pneumonia gripală

Calea principală de transmitere a AI este cea aeriană, prin inhalarea conidiillor la nivelul sinusurile paranazale și la nivel pulmonar. Celule fagocitare joacă un rol major în apărarea contra *Aspergillus spp.* Mai rar, poate apare inițial o infecție cutanată ca urmare a contaminării plăgilor postoperatorii sau a cateterelor venoase periferice / centrale, care este urmată de o infecție invazivă secundară [1]. De asemenea, contaminarea sistemelor de distribuție a apei poate fi o sursă de aspergiloză nozocomială [8].

2.3. Patogenie

Perioada de incubație variază între 2-90 zile [1].
În cazul unei *gazde imunocompetente* sistemul imunitar reușește să elimine eficient conidiile, infecția invazivă fiind un eveniment foarte rar. Prima barieră în calea colonizării cu *Aspergilus spp* o reprezintă cilii mucoasei căilor aeriene superioare, care vor limita accesul conidiilor cu dimensiuni mari. Conidiile de *A. fumigatus* au însă dimensiuni mici, reușind să patrundă până la nivel alveolar, unde vor fi fagocitate și distruse de macrofagele alveolare. Macrofagele recunosc moleculele de beta-D-glucan expunse pe suprafața conidiilor germinate în hife, se activează și produc mediatori ai inflamației cu rol în recrutarea neutrofilelor. Hifele care au supraviețuit vor deveni astfel țintă pentru neutrofilele locale. Un factor important de virulență al *Aspergillus spp* îl reprezintă capacitatea de a inhiba complementul, împiedicând astfel opsonizarea și recunoașterea de către sistemul imun local [1]. Corticoterapia va inhiba distrugerea conidiilor de către macrophage, precum și recrutarea locală de neutrofile, motiv pentru care corticoterapia este un factor de risc pentru AI.
În cazul unei *gazde immunodeprimate (ID)*, conidiile inhalate vor germina transformându-se în hife, care vor străbate mucoasa respiratorie și având tropism vascular vor invada vasele sanguine, determinând tromboze, infarcte hemoragice și necrose. La neutropenici, în final poate apare și o diseminare hematogenă a infecției către SNC, tiroidă, ficat, splină, rinichi, os, cord, piele [3]. Angio-invazivitatea reprezintă o trăsătură caracteristică AI. Diseminarea infecției se poate produce și prin contiguitate de la nivel pulmonar [3].
Unele specii de *Aspergillus* sunt responsabile de producerea de toxine (aflatoxine, ochratoxina A, fumagilina, gliotoxina) cu rol necrozant [3].
Fiecare formă clinică de boală are o patogenie diferită, care depinde și de statusul imun al pacientului.

- **Aspergiloza bronho-pulmonară alergică (ABPA).**

Contactul cu *Aspergillus spp* poate să conducă nu numai la infecție ci și la o afecțiune de natură alergică, cunoscută sub numele de aspergiloza bronho-pulmonară alergică (ABPA). Colonizarea arborelui bronșic cu hife care produc alergeni poate determina o reacție de hipersensibilitate anormală la antigenele aspergilare, tradusă prin apariția unui răspuns inflamator aberant, în cadrul căruia poate să apară o secreție excesivă de mucus, cu extravazare de eozinofile, obstrucție bronșică intermitentă și atelectazii [1]. Tabloul clinic este cel al unui astm bronșic alergic. În mucusul bronșic se detectează prezența *Aspergillus spp*, dar fără caracter invaziv.

- **Aspergilomul**

În cazul aspergilomului, *Aspergillus spp* este responsabil de colonizarea unei cavități pre-existente. Producerea de toxine necrotizante la acest nivel poate produce hemoptizii, ca urmare a unor leziuni la nivelul vascularizației arteriale bronșice.

- **Aspergiloza pulmonară cronică**

Aspergiloza pulmonară cronică apare atunci când apărarea pulmonară locală este puternic afectată, ceea ce va permite infecției cu *Aspergillus spp* să distrugă lent parenchimul pulmonar, multifocal, cu formarea de cavități. Histologic se pot decela granuloame epiteloide gigantocelulare.

- **Aspergiloza invazivă** (a se vedea mai sus, la începutul subcapitolului *Patogenie*)

2.4. Tablou clinic

În funcție de calea de transmitere, de factorii de risc asociați și de gradul de imunodepresie, AI poate îmbraca un spectru larg de forme clinice, de la simpla colonizare a tractului respirator, până la formele diseminate cu determinări multiple (în care mortalitatea poate ajunge la 90%) și până la manifestări alergice.

2.4.1. Colonizarea tractului respirator

Aspergilomul pulmonar este o masă amorfă și densă de micelii, care se poate dezvolta într-o cavitate pulmonară preexistentă localizată în apexul pulmonar. Aceste cavități pulmonare preexistente pot fi secundare tuberculozei pulmonare, sarcoidozei, emfizemului bulos, histoplasmozei, abcesului pulmonar sau mai rar pneumocistozei. Aspergilomul rămâne asimptomatic timp îndelungat, fiind de obicei descoperit întâmplător la o radiografie / tomografie pulmonară de rutină. Singura complicație cu potențial fatal este hemoptizia. El poate fi responsabil de aspergiloza pulmonară cronică [1].
Aspergilomul sinusal afectrează de obicei sinusurile maxilare și se traduce printr-un tablou de sinuzită cronică cu alură bacteriană. Infecția poate fi favorizată de prezența de amalgam dentar în sinusuri. La pacientul imunocompetent, mucoasa sinusului nu este invadată, în timp ce la pacientul neutropenic sinuzita maxilară poate fi invazivă.
Otomicoza și onicomicoza reprezintă forme de colonizare superficială cu *Aspergillus spp* la nivelul conductului auditiv extern și respectiv a unghiilor.

2.4.2. Aspergiloza pulmonară invazivă

Aspergiloza pulmonară invazivă reprezintă manifestarea clinică cea mai frecventă și este de obicei secundară unei neutropenii profunde. Ea îmbracă tabloul unei pneumopatii care nu se ameliorează la administrarea de antibiotice cu spectru larg. Manifestările clinice cele mai frecvente sunt febra, durerea pleuritică, tusea, dispneea și hemoptizia. Afectarea pulmonară invazivă se asociază frecvent și cu un tablou de sinuzită invazivă. Diagnosticul aspergilozei pulmonare invazive este dificil, dar este foarte important ca la un pacient cu factori de risc pentru AI (tabelul 5) să se emită suspiciunea clinică, inclusiv în fața unei febre izolate care nu răspunde la o antibiotocoterapie correct condusă sau în fața unor dureri toracice sau a unei hemoptizii. În absența unei terapii AF adecvate, evoluția este severă cu letalitate de peste 90%. La pacienții cu neutropenie severă, infecția poate disemina hematogen către SNC, os, ficat, piele, retina etc.
Modificările biologice sunt nespecifice, putând apare: creșterea LDH, anomalii de coagulare, creșterea PCR. La pacienții cu boală extensivă și rapid progresivă apare hipoxie severă.
La debutul bolii, radiografia toracică are sensibilitate scăzută pentru diagnosticul de AI, decelând o leziune focală (nodul) cu un halou perinodular (*"semnul haloului"*). Ulterior, această leziune se poate excava și apare semnul „*croissantului aeric*" [1, 3].

2.4.3. Sinuzita aspergilară invazivă

Sinuzita invazivă poate apare împreună cu aspergiloza pulmonară invazivă. La un pacient cu factori de risc, tabloul clinic cuprinde febră, tuse, obstrucție nazală, epistaxis unilateral, cefalee. La examenul cavității nazale se poate decela o leziune ulcerativă cu escară. De la sinuzită poate apare o propagare prin contiguitate la restul sinusurilor paranazale, orbite, SNC și la baza craniului. Extinderea către vasele de la baza craniului și către partea anterioară a creierului antrenează un prognostic vital, cu risc de hemoragii cerebrale și de cecitate.
CT de sinusuri paranazale evidențiază modificări de sinuzită acută asociate cu leziuni de osteoliză.
Diagnosticul se stabilește pe baza culturii din aspiratul sinusal și a biopsiei nazale [1, 4].

2.4.4. Aspergiloza diseminată

Aspergiloza diseminată apare la pacienții cu imunodepresie profundă și se caracterizează prin apariția unor afectări multiple de organ și printr-o mortalitate crescută. Cel mai adesea infecția disemineză de la nivel pulmonar la nivel cerebral, dar poate exista și afectare cutanată, tiroidiană, osoasă, renală, hepatică, gastrointestinală, oculară și cardiacă. De obicei, pacientul prezintă degradare clinică rapidă cu subfebră, semne de sepsis și multiple anomalii ale analizelor de laborator [4].

2.4.5. Traheobronșita

Traheobronșita este întâlnită mai ales la pacienții cu transplant pulmonar, dar poate apare și la pacienții cu malignități hematologice, transplant medular și BPOC. Manifestările clinice cuprind: dispnee importantă, tuse, wheezing, uneori spută cu dopuri de mucus. Radiografia pulmonară poate avea aspect normal sau poate evidenția infiltrate sau noduli. Exista 3 forme clince de traheobronșită: obstructivă, ulcerativă și pseudomembranoasă. În cazul pacienților care au suferit transplant pulmonar poate apare infecția bontului bronșic, ca urmare a contaminării materialului de sutură [1, 4].

2.4.6. Aspergiloza SNC

Dintre toate formele clinice de AI, aspergiloza SNC are mortalitatea cea mai înaltă. Ea apare prin diseminare hematogenă sau prin extinderea prin contiguitate a infecției de la nivelul sinusurilor paranazale. Afectarea SNC apare cu precădere la pacienții profund imunocomprimați, dar s-au descris cazuri și la pacienți imunocompetenți utilizatori de droguri cu administrare intravenoasă. Tabloul clinic include semne neurologice de focar, alterarea

statusului mental, cefalee și crize convulsive. Pot apărea anevrisme micotice, care au risc de ruptură și de producere a unor accidente vaculare cerebrale hemoragice, hemoragie subarahnoidiană și/sau formare de empiem.
CT-ul și RMM-ul cerebral pot evidenția abcese cerebrale cu priză de contrast perilezională și edem perilezional, infarcte cerebrale corticale și subcorticale +/- prezența de hematoame [1, 4].

2.4.7. Aspergiloza cutanată

Aspergiloza cutanată apare în următoarele condiții:

- Invazie directă la nivelul locului de inserție a cateterului venos periferic
- Suprainfecție cutanată la pacienții cu arsuri
- Suprainfecția unei eczema a conductului auditiv extern, care poate evolua către otită externă malignă la pacientul cu diabet zaharat dezechilibrat.
- Contaminarea intraoperatorie a plăgilor [4].

2.4.8. Endocardita

Encdocardita cu *Aspergillus spp* apare cu precădere prin contaminarea valvelor protetice intraoperator, dar s-au descris și cazuri de afectare a valvelor native la pacienții utilizatori de droguri cu administrare intravenoasă. Acest tip de endocardită face parte din categoria endocarditelor cu hemoculturi negative și se caracterizează prin vegetații de dimensiuni mari [4].
Alte localizări posibile în AI: endoftalmită, keratita și afectarea ososasă.

2.5. Diagnostic

Diagnosticul AI este complex și dificil, necesitând o integrare a aspectelor clinice, imagistice, microbiologice și histopatologice. Hemoculturile rămân negative inclusiv în formele de aspergiloză diseminată, motiv pentru hemocultura nu este utilă în diagnosticul AI, spre deosebire de candidoza invazivă.
Sporii de *Aspergillus spp* sunt inhalați cu ușurință, însă un organism imunocompetent va reuși sa elimine cu succes conidiile, evitând astfel apariția bolii.
Diagnosticul de AI poate fi diagnostic posibil, diagnostic probabil și diagnostic de certitudine (confirmat).
Diagnosticul de certitudine al AI se bazează pe metode microbiologice (micologice) și/sau histopatologice de evidențiere a *Aspergillus spp*. Prelevările vor fi efectuate din locuri în mod natural sterile: LCR, țesut pulmonar prin aspirație transtoracică percutană sau prin toracoscopie video-asistată, aspirat/lavaj bronhoalveolar (LBA) prin bronhoscopie [8].

Examenul microscopic direct
Examenul microscopic direct al probelor prelevate va evidenția elemente fungice prin diverse colorații standard (calcofluor) sau colorații specifice (PAS, Gomori).
Hifele aspergilare au un aspect septat, cu ramificații în unghi ascuțit și diametru de 3-6 μm. Examenul direct nu permite diferențierea între speciile de *Aspergillus spp* și nici diferențierea de alți fungi filamentoși (ex.*Fusarium spp* și *Scedosporium spp)* [8].
La un pacient neutropenic cu un tablou clinic de pneumonie nodulară de etiologie neprecizată, prezența hifelor aspergilare la examenul direct efectuat dintr-un prelevat bronșic distal (LBA) sau din sputa indusă reprezintă un argument major pentru diagnostic, cu atât mai mult cu cât și culturile de la acest nivel vor fi pozitive pentru *Aspergillus spp.*
La pacientul non-imunodeprimat (non-neutropenic), prezența hifelor aspergilare la examenul microscopic direct sugerează colonizare cu *Aspergillus spp.*

Culturile pe medii speciale
Diagnosticul de certitudine al AI se bazează pe coroborarea a 2 metode de diagnostic:

- Pozitivarea culturilor pe medii de cultură speciale pentru fungi, cu identificarea *Aspergillus spp*
- Examenul histopatologic care certifică invazia unui țesut în mod normal steril: vor fi vizualizate în țesut hife aspergilare fine, septate, ramificate în unghi ascuțit. Aceasta este însă o metodă invazivă care presupune biopsie tisulară, care nu este întotdeauna posibilă la un pacient imunodepimat (20). Un examen histologic pozitiv, dar cu cultură negativă pentru *Aspergillus spp* nu permite diferențierea între *Aspergillus spp* și alți fungi filamentoși (*Scedosporium spp sau Fusarium spp*), fiind necesară o completare a investigațiilor cu tehnici de biologie moleculară (20).

Din păcate, numai 10-30% dintre pacienții cu AI prezintă culturi pozitive, astfel încât culturile negative nu exclud diagnosticul de AI (20). Prin urmare, în prezența unei suspiciuni clinice și imagistice de AI, în prezența factorilor de risc (ex. neutropenie) tratamenul antifungic trebuie inițiat precoce, înainte de sosirea rezultatelor determinărilor bacteriologice / histopatologice [8].

Aspergillus spp este un fung cu ritm de creştere foarte rapid, perioada de incubaţie fiind de numai 2-5 zile, însă diagnosticul se stabileşte în funcţie de aspectul sporilor, cu menţiunea că sporularea este un proces lent [8]. Evidenţierea *Aspergillus spp* pe medii de cultură speciale permite şi testarea sensibilităţii la antifungice prin efectuarea antifungigramei.

Metode de biologie moeculară (PCR)

Nu exista un consens în ghidurile internaţionale în privinţa utilizării metodelor de biologie moleculară de tip PCR în diagnosticul AI. Rezultatele PCR efectuat din ser trebuie coroborate cu alte teste diagnostice şi trebuie interpretate în context clinic. Identificarea ADN-ului de *Aspergillus spp* în ser are o bună sensibilitate şi specificitate la pacientul neutropenic (20). Din păcate, examenul PCR nu poate diferenţia colonizarea cu *Aspergillus spp* de infecţia cu *Aspergillus spp*, şi nici nu poate identifica specia de *Aspergillus* (20). În momentul de faţă, nu există teste standardizate de biologie moleculară pentru diagnosticul AI, dar rezultatele sunt promiţătoare [8].

Metode serologice

Evidenţierea antigenului solubil galactomanan (polizaharid din peretele cellular al *Aspergillus spp*) din ser / LCR / LBA prin metode imunoenzimatice reprezintă o metodă diagnostică specifică, non-invazivă, folosită mai ales la pacienţii cu malignităţi hematologice sau transplant de celule stem hematopietice. Testul se pozitivează cu 6-8 zile anterior apariţiei modificărilor clinico-radiologice, însă sensibilitatea lui este diminuată de administrarea tratamentului antifungic în scop profilactic sau ca terapie empirică. Testul galactomanan seric este considerat pozitiv la o valoare > 0,5 şi are o bună specificitate şi sensibilitate la pacientul neutropenic. Orice test galactomanan seric pozitiv la un pacient febril cu factori de risc pentru AI trebuie repetat (sunt necesare 2 teste positive) şi trebuie urmat rapid de efectuarea unui CT pulmonar pentru decelarea semnelor radiologice sugestive (*"semnul haloului / semnul croisantului"*).

Testul galactomana pozitiv în LBA este în mod egal un argument diagnostic, dar pragul de pozitivitate pentru LBA nu este definit.

Determinările seriate ale antigenului galactomanan seric la pacienţii cu risc înalt de AI, care nu se află sub tratament antifungic profilactic pot ajuta stabilirea unui diagnostic precoce la pacienţii cu factori de risc (ex.neutropenici). Pot apare rezultate fals-pozitive din următoarele cauze: colonizare neonatală cu *Bifidobacterium*, existenţa altor micoze invasive, administrarea de amoxicilină/clavulanate sau de imunoglobuline [8].

În aspergiloza pulmonară cronică sensibilitatea testului galactomanan seric este insuficientă, dar ar putea fi util testul galactomanan efectuat din LBA.

Detectarea în ser a (1,3)-β-D-glucanul (constituent al peretelui fungic) poate fi considerată un marker de invazie fungică, dar nu este un marker specific pentru *Aspergillus spp*, testul fiind pozitiv şi în alte infecţii fungice invasive (ex. candidoza invazivă, fusarioza, infecţia cu *Pneumocystis jirovenci*). Pot apare rezultate fals-pozitive în cazul contaminării cu glucan a eprubetelor şi în cazul tratamentul cu cefalosporine, carbapeneme sau ampicilină/sulbactam. Detectarea serică a (1,3)-β-D-glucanul ajută la stabilirea precoce a diagnosticului de infecţie fungică invazivă, înainte de apariţia manifestărilor clinice [8].

Diagnosticul aspergilozei bronhopulmonare alergice

Diagnosticul acestei forme clinice de aspergiloză se bazează pe dozarea IgE totale şi IgE specifice contra *Aspergillus spp.* La acestea se adaugă şi o hipereozinofilie sanghină. Testele cutanate care arată o hipersensibilizarea la antigenele aspergilare pot ajuta diagnosticul.

Diagnostic imagistic

Tomografie computerizată (CT)

CT toracopumonar *"în cupe fine"* ocupă un loc central în diagnosticul AI pulmonare. Ea este recomandată atunci când există o suspiciune clinică de AI pulmonară la un pacient cu factori de risc, indiferent de aspectul radiografiei pulmonare, precum şi la pacienţii neutropenici la care se pozitivează testul seric galactomanan. Modificările imagistice sugestive pentru AI la pacienţii neutropenici sunt: noduli (condensare parenchimatoasă), infiltrate, infarcte infiltrative, pleurezie. La pacienţii neutropenici se pot evidenţia noduli înconjuraţi de un halou "*în geam mat*", cunoscut sub numele de "*semnul haloului*", care este un semn fugace ce are ca substrat un infarct hemoragic ce înconjoară nodulii, fapt ce dovedeşte angioinvazivitatea infecţiei cu *Aspergillus spp.* Aspectul radiologic de „*croissant aeric*" apare mai tardiv prin escavarea leziunii nodulare iniţiale. Utilizarea de rutină a substanţei de contrast pentru CT toracic nu este recomandată, cu excepţia cazului în care s-a evidenţiat un nodul/o masă în vecinatatea unui vas de calibru mare [1, 3, 4].

Apaiţia unui epanşament pleural are valoare de prognostic negativ.

Aspergilomul apare ca o opacitate densă, mobilă în interiorul unei cavităţi.

Aspergiloza cronică se traduce prin prezenţa de cavităţi cu perete gros, care evoluează către condensare alveolară.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) are aspect CT normal sau uneori se pot observa condensări alveolare sau atelectazii.
Pentru aspergiloza cerebrală se recomandă utilizarea RMN-ului cerebral.
Bronhoscopia cu prelevare de LBA este recomandată în suspiciunea de aspergiloză pulmonară invazivă. Probele recoltate vor fi trimise pentru determinări citologice, pentru efectuarea de culturi, precum și pentru metode de diagnostic serologic, non-culturale [8].
În funcție de caz se poate utiliza biopsia transbronșică sau aspirație transtoracică percutană [8].

2.6. Tratament

Având în vedere prognosticul rezervat și mortalitatea de peste 60% a AI, diagnosticul și inițierea cât mai precoce a tratamentului AF sunt cruciale. Alte atitudini terapeutice importante sunt stabilirea necesității unui tratament chirurgical și diminuarea imunosupresiei.

2.6.1.Terapia antifungică

(a se vedea și capitolul *Terapia antifungică*)

Pentru AI sunt disponibile 3 clase de antifungice: polienele, azolii și echinocandinele.

- **Clasa azolilor** este utilizată de primă intenție în tratamentul AI, antifungicul de primă intenție fiind *voriconazolul,* initial IV, apoi PO. Pot fi utilizați și posaconazol, itraconazol și isavuconazolul, acesta din urmă fiind mai bine tolerat decât voriconazolul.
  Este necesară monitorizarea concentrației plasmatice a azolilor la pacienții cu terapie de lungă durată. Având în vedere interacțiunile medicamentoase multiple ale voriconazolului, se impune monitorizarea interacțiunilor medicamentoase dintre azoli și restul co-medicațiilor pacientului (ex.ciclisporina, tacrolimus, sirolimus, anti-TBC etc), în vederea eficientizării terapiei și a evitării toxicității.
  Este necesară și monitorizarea reacțiile adverse: hepatotoxicitate, neurotoxicitate, reacții alergice, efecte adverse gastrointestinale sau cardiace (tahiaritmii, sindrom de interval QT prelungit) [1, 3, 8].
- **Clasa polienelor** reprezentată de *amfotericina B* (AmB) forma deoxycholate sau derivatele lipidice ale acesteia reprezintă opțiuni terapeutice eficiente pentru tratamentul inițial sau pentru tratamentul *"de salvare"* în infecțiile cu *Aspergillus spp* în caz de eșec terapeutic la voriconazole) sau atunci când voriconazolul este contraindicat. În clinicile cu resurse limitate, AmB este păstrată ca terapie de rezervă sau utilizată atunci când alte terapii nu sunt disponibile. Derivatele de AmB sub formă de aerosoli pot fi utilizate la pacienții cu neutropenie prelungită: pacienți aflați sub tratament chimioterapic pentru leucemia acută, pacienții cu transplant de celule stem hematopoietice sau cu transplant pulmonar care primesc terapie imunosupresoare în vederea evitării sindromului *"grefă-contra-gazdă"* [8].
- **Clasa echinocandinelor** este reprezentată de *anidulafungin, caspofungin, micafungin*. Ele nu au acțiune fungicidă și nu sunt recomandate de primă intenție în AI [4]. Echinocandinele pot fi utilizate ca terapie de salvare în AI, în monoterapie sau în asociere cu alte AF [8]. Terapia combinată antifungică (poliene sau azoli plus echinocandine) nu este recomandată de primă intenție [3, 8]. Atunci când leziunile pulmonare sunt în vecinătatea unor vase mari sau atunci când sub monoterapie cu azoli leziunile sunt multiple și/sau extensive se recomandă utilizarea de asocieri de AF(20).

Tratamentul AI poate avea o durata cuprinsă între 6-12 săptămâni și câțiva ani. În general, terapia trebuie continuată până la dispariția completă a simptomatologiei și până la dispariția modificărilor imagistice. În cazul pacienților imunosupresați (aplazie medulară postchimioterapie, infecție HIV stadiul C3, transplant medular) terapia AF va fi prelungită pe toată durata imunosupresiei. De asemenea,în cazul acestor pacienți, terapia va fi reluată cu ocazia fiecărui episod de neutropenie [3].
Sindromul de reconstrucție imună poate complica evoluția pacienților cu AI [4].
Antifungigrama nu se realizează de rutină. Ea este necesară atunci când se suspicionează rezistența la AF, în contextul unei lipse de răspuns la tratamentul AF inițiat sau din considerente epidemiologice [8].

2.6.2.Terapia adjuvată

Terapia adjuvantă în AI cuprinde:

- Tratamentul chirurgical cu exereza leziunilor – care este necesar în:
  - AI pulmonară cu hemoptizii repetate, datorate unor leziuni pulmonare localizate în apropierea unui vas sanguin de calibru mare. În acest fel se încearcă prevenția unei hemoptizii cataclismice.
  - Îndepărtarea unui focar residual de AI pulmonară.
  - Afectarea sinusală, cerebrală, osoasă, cardiacă sau oculară, când intervenția este posibilă.
- Administrarea de factori de creștere granulocitară, transfuzii cu granulocite sau administrarea interferon-γ pot fi luate în considerare la pacienți imunocompromiși, însă nu există un consens cu privire la utilizarea acestor metode adjuvante [1].

Terapia ABPA constă în corticoterapie sistemică, kineziterapie și uneori asocierea de itraconazol.

În caz de aspergilom pulmonar este necesră o monitorizare imagistică și un tratament chirurgical în caz de hemoptizie.
Tratamentul aspergilomului sinuzal non-invaziv este chirurgical.
Aspergiloza pulmonară cronică trebuie tratată pe termen lung cu antifungice.

2.7. Prognostic și evoluție

AI este o afecțiune cu potențial de vindecare dacă diagnosticul și terapia AF adecvată sunt instituite precoce. În absența tratamentului AF adecvat, mortalitatea este de 100%, dar din păcate ea se menține ridicată (50%) și la pacienții corect tratați AF. Rata mortalității este dependentă de:

- Tipul afectării: AI cerebrală, endocardita și afectarea pulmonară extensivă bilaterală au un risc mare de deces.
- Nivelul imunodepresiei pacientului: infecție HIV stadiul C3, bolile hematologice, imunosupresia secundară transplantului medular sunt factori care cresc riscul de deces [4].

Mortalitatea din AI poate fi redusă printr-un diagnostic și un tratament medico-chirurgical precoce și agresiv.

2.8. Profilaxie

Profilaxia nespecifică

Prezența ubicuitară *Aspergillus spp* în mediul înconjurător îngreunează prevenția expunerii la spori. În profilaxia AI există o serie de măsuri de mediu:

- Internarea pacienților cu status post-transplant medular, post-transplant de organe solide, pacienților hematologici aflați în puseu acut de boală și a pacienților arși în saloane dedicate, cu ventilație specială (filtre pentru particule fine), ventilație cu presiune pozitivă și flux laminar.
- Atunci când astfel de dotări nu sunt disponibile, pacienții vor fi izolați în saloane private, se va evita învecinarea cu șantiere de construcții și va fi interzisă prezența în salon a plantelor / florilor care ar putea fi purtătoare de spori [8].

Profilaxia specifică

- ***Profilaxia primară cu antifungice*** este recomandată în funcție de caracteristicile fiecărui caz în parte. Agentul recomandat este posaconazolul, putând fi utilizată și amfotericina B sub formă inhalatorie [8]. În cazul pacienților cu neutropenii febrile prelungite se poate administra posaconazol, voriconazol și / sau micafungin. [8, 12].
- ***Tratamentul antifungic preemptiv*** se definește ca fiind terapia AF administrată pe baza rezultatelor screeningului seriat pentru depistarea galactomannanului seric și / sau a beta-D-glucanului seric. Este utilizată la pacienții cu status post-transplant de celule stem hematopoietice și / sau pacienții cu malignități hematologice [8]. La aceste categorii de pacienți aflate la ric pentru AI, terapia AF preemptivă este instituită înainte de apariția simptomatologiei clinice, în momentul când se pozitivează testul beta-D-glucanului seric.
- ***Profilaxia secundară a recăderilor*** este recomandată la pacienții cu antecedente de AI tratată cu succes și care prezintă risc de recădere în condițiile reapariției neutropeniei. Din această categorie fac parte pacienții care primesc chimioterapie și pacienții cu transplant de celule hematopoietice. Profilaxia secundară se realizează cu voriconazol și va fi menținută pe toată perioada neutropeniei [8].
-

3. CRIPTOCOCOZA

(A se vedea și capitolul *Infecția HIV*)

3.1. Introducere

Criptococcus spp reprezintă una dintre cele mai frecvente etiologii ale meningoencefalitei survenite la pacienții imunodeprimați, în special la pacienții cu infecție HIV [13]. Criptococul a fost descoperit în anul 1894 de către *Sanfelice*, care a izolat din sucul de piersică fermentat un fung pe care l-a denumit *Saccharomyces neoformans*. Ulterior *Busse* și *Buschke* au izolat acest fung pentru prima dată la om, de la o femeie cu o infecție osoasă [13, 14]. Denumirea de *Criptococcus neoformans* a fost dată în 1901 de către *Jean-Paul Vuillemin* și provine din limba greacă, de la *"kryptos"* care înseamnă *"ascuns"* și de la *"kokkos"* care înseamnă *"bob"* [13].

3.2. Etiologie

Criptococcus spp face parte din categoria fungilor de tip *yeast-like fungi* și este capsulat. Genul *Criptococcus* cuprinde peste 30 de specii, dintre care numai 2 specii sunt patogene pentru om: *C. neoformans* și *C. gatii* [13]. *Specia C.neoformans* are 2 variante: varianta *grubii* (serotipul A) și varianta *neoformans* (serotipul C). Specia *C.gatii* are tipuri antigenice diferite ce pot fi grupate în 2 serotipuri: B și D. Majoritatea laboratoarelor nu fac distincția între serotipuri [1, 4].

3.3. Epidemiologie

Criptococii sunt răspândiți ubicuitari în mediul înconjurător:

- *C. neoformans* se găsește în special în solurile contaminate cu excremente de păsări (porumbei)
- *C. gatii* se găsește în special la nivelul unor specii de arbori cum ar fi arborele de eucalipt.

C. neoformans este prezent în toate zonele geografice ale lumii, dar boala (criptococoza) este mai frecventă în țările în curs de dezvoltare din Africa subsahariană și Asia de SE, unde incidența infecției HIV este mare. În aceste zone, *C. neoformans* este prima cauză de meningită și a 4-a cauză de mortalitate prin infecție.

C. gatii se găsește predominant în zonele tropicale, în special în Australia și Noua Zeelandă. Începând cu anul 1999 când a fost înregistrată o epidemie de infecții cu *C. gatii* în Vancouver, acestă specie fiind ulterior identificată și în alte zone din America de Nord și Europa [14, 15].

Factorul principal de risc asociat infecției cu *C. neoformans* este reprezentat de infecția HIV în stadiul SIDA, cu CD4 sub 50-100/mmc. Apariția epidemiei HIV/SIDA în anii '80 a avut un impact major asupra epidemiologiei criptococozei. În SUA s-a înregistrat o creștere cu 1500% a cazurilor de meningită criptococică între anii '70 și '80 [13]. Ulterior, incidența meningitei criptococozice a fost în creștere până în anul 1997 [16], care a fost un an crucial, prin introducerea terapiei antiretrovirale combinate cu eficiență înaltă (HAART), ceea ce a condus la scăderea incidenței infecțiilor oportuniste și la creșterea speranței de viață a pacienților cu infecție HIV. Deși incidența meningitei criptococice în America de Nord și Europa a scăzut considerabil din anul 2000 pînă în prezent, în Africa Subsahariană, Asia și America de Sud, incidența meningitei criptococozice se menține la cote ridicate, din cauza faptului că accesul la terapia antiretrovirală este încă insuficient [13, 16]. Există mari discrepanțe geografice și în ceea ce privește mortalitate prin meningită criptococozică. Astfel, mortalitatea la 90 de zile de la debut este de 9% în tările dezvoltate, în timp ce în unele zone din Asia și America de Sud mortalitatea ajunge la 55%, iar în în Africa Subsahariană urcă pînă la 70%. Aceste diferențe s-ar datora accesului limitat la metodele moderne de diagnostic și de terapie fungicidă [16].

În tabelul 6 sunt prezentați alți factori de risc pentru infecția criptocociză. În cazul pacienților cu transplant de organe solide, incidența criptococozei este cuprinsă între 2,8-8%, fiind afectați mai ales pacienții cu transplant renal. Infecția criptococozică la acești pacienți reprezintă a 3-a cauză de infecție fungică invazivă după candidoză și aspergiloză [1, 4, 16]. La persoane imunocompetente criptococoza este excepțional de rară.

Tabelul 6. Factori de risc pentru infecția criptococozică [1, 4, 16]

Factori de risc pentru infecția criptococozică
Infecția HIV în stadiul SIDA, cu CD4 sub 50-100/mmc
Boli limfoproliferative
Chimioteraia cu analogi purinici
Sarcoidoza
Ciroză hepatică
Pacienții cu transplant de organe solide aflați sub terapie imunosupresoare
Corticoterapia prelungită
Terapiile cu anticorpi monoclonali (adalimumab, alemtuzumab, infliximab)
Dializa peritoneală

3.4. Patogenie

Factorii de virulență

Virulența criptococului este asigurată de o serie de factori: capsula polizaharidică, melanina, capacitatea criptococului de a se multiplica la temperaturi crescute.

Capsula polizaharidică

Capsula reprezintă o structură dinamică, ce își poate modifica grosimea, fiind alcătuită în principal din glucuronoxylomanan (GXM) și glucuronoxylomanogalactan (GXMGal) [14, 15]. Criptococul este unicul fung care posedă capsulă. Studiile au arătat că celulele fungice de *C. neoformans* fără capsulă nu sunt virulente. Capsula este responsabilă de inhibarea fagocitozei prin neutralizarea pH-ului, ceea ce permite dezvoltarea criptococului în interiorul fagocitelor (macrofage sau celule dendritice alveolare) [15]. Criptococul poate fi eliberat din interiorul celulelor fagocitare printr-un proces numit extruzie sau vomocitoză [15]. Un alt rol al capsulei fungice este acela de inhibare a căii NF-kB (*Nuclear Factor kB*), cu diminuarea secreției de citokine proinflamatorii (scăderea secreției de TNFα) [15]. Capsula interferă și cu maturarea celulelor dendritice, prin inhibarea funcției de prezentare a antigenelor fungice în asociere cu moleculele sitemului major de

histocompatibilitate I şi II, precum şi prin inhibarea secreţie de IL-12 şi IL-23 cu acţiune proinflamatorie. Rezultă astfel un mediu antiinflamator dominat de IL-4 şi IL-33, sistemul imunitar fiind impiedicat să realizeze clearance-ul criptococului [15].

Melanina

Melanina este produsă de criptococ cu ajutorul enzimei laccaza, care converteşte o serie de compuşi aromatici în quinone. Acestea autopolimerizează, proces ce conduce la apariţia melaninei. Melanina are rol antioxidant, interferă cu răspunsul limfocitelor T, cu fagocitoza mediată de anticorpi şi protejează fungul împotriva schimbărilor de temperatura şi chiar împotriva acţiunii antifungicelor. Pe lîngă rolul melaninei ca factor de virulenţă, aceasta este extrem de utilă şi în diagnosticul de laborator, ajutând la identificarea criptococului [1]. Criptococul, la fel ca si ceilalţi fungi, se caracterizează prin capacitatea de replicare la temperatura corpului uman, ceea ce îi conferă virulenţă. Tulpinile care posedă capsulă şi melanină, dar care nu sunt capabile să se dezvolte la temperaturi de 37^{0}C nu sunt virulente [1].

Răspunsul imun al gazdei

Marea majoritate a persoanelor imunocompetente nu fac infecţii criptococozice. Acestă constatare sugerează că la persoanele imunocompetente răspunsul imun iniţial impotriva criptococului este eficient şi blochează dezvoltarea fungului. Răsuns imun constă în formarea de granuloame. În constituirea granuloamelor sunt implicate mai ales limfocitele Th1, alături de o serie de citokine proinflamatorii (TNF-α, IL-2 şi interferonul-γ). În afara limfocitelor, în desfăşurarea răspunsului imun anticriptococic mai participă macrofagele, care cu rol esenţial în fagocitoză [1].

Observaţia că meningita criptococică la pacienţii HIV-pozitivi apare mai ales cînd numărul limfocitelor CD4 este sub 50-100/mmc, sugerează faptul că pentru un răspuns imun eficient anticriptococic nu contează numai tipul celulelor imune implicate ci şi numărul acestora[1].

Mecanismul care stă la baza dobîndirii infecţiei criptococice este reprezentat de inhalarea aerosolilor ce conţin paticule infecţioase. Nu se cunoşte exact natura particulelor infecţioase, însă cercetările în domeniu au condus la două propuneri: celule fungice mici (deshidratate) sau basidiospori (spori sexuaţi). La nivelul alevolelor pulmonare pot avea loc următoarele procese:

- Fie se generează un răspuns imun ce duce la clearance-ul particulelor infecţioase
- Fie răspunsul imun declanşat nu poate determina clearance-ul particulelor infecţioase, ci doar "*contenţionează*" aceste particule prin formarea de granuloame la nivelul pămînului sau a ganglionilor limfatici situaţi în hilurile pulmonare. În interiorul granuloamelor criptococul intră într-o stare de latenţă.
- Fie particulele infecţioase continuă să prolifereze şi diseminează, producînd infecţie manisfetă clinic, mai ales în cazul persoanelor imunodeprimate [1].

Poarta de intrare este în principal pulmonară, prin inhalare de aer contaminat, sursa fiind în special solul care conţine materii fecale provenite de la păsări. Este posibilă şi o poartă de intrare cutanată (traumatică), responsabilă de critococoza cutanată primitivă, care poate apare şi la pacientul imunocompetent.

C. neoformans are un tropism particular pentru SNC.

3.5. Tablou clinic

Criptococul poate afecta orice ţesut sau organ, însă predomină afectarea pulmonară şi cea neurologică.

Plămînii reprezintă poarta de intrare a criptococului şi afectarea pulmonară poate varia de la forme asimtomatice de infecţie ce se pot vindeca spontan, pînă la sindrom de detresă respitatorie acută [13]. În tabelul 7 sunt prezentate formele clinice de criptococoza pulmonară.

Tabelul 7. Forme clinice de infecţie pulmonară criptococică [1]

Forme clinice de infecţie pulmonară criptococică
Formaţiuni nodulare (unice / multiple)
Inflitrate lobare / interstiţiale
Escavare de noduli pulmonari cu evoluţie cronică
Caverne
Formaţiuni endobronşice
Sindrom de detresă respiratorie acută
Aspect miliar
Pleurezie / empiem
Adenopatii hilare / mediastinale

În cazul persoanelor imunocompetente, aproximativ o tremie din cazurile de criptococoza pulmonară sunt asimtopmatice și se prezintă sub forma unor imagini nodulare bine delimitate (criptococoame), descoperite întîmplător la un examen radiologic, iar principalul diagnostic diferențial în acest caz se face cu neoplasmul pulmonar [1]. Alteori, criptococoza pulmonară poate avea o evoluție subacută, cu dureri toracice, tuse productivă, scădere ponderală și uneori febră, această formă survenind mai ales la pacienții cu diabet zaharat, tuberculoză sau neoplazii [1, 4].

În cazul pacienților imunodeprimați (infecție HIV/SIDA, corticosteroizi în doze mari) sunt descrise mai multe forme clinice.

Afectarea pulmonară criptococozică poate avea o evoluție acută, în cîteva zile, cu:

- Simptome constituționale care domină tabloul clinic: febră, curbatură, scădere ponderală,
- Simptomatologie respiratorie: dureri toracice nespecifice, tuse și dispnee.

Evoluția poate fi severă ajungându-se la sindromul de detresă repiratorie acută și deces [1]. Deoarece criptococul are capacitatea de a disemina extrapulmonar, mai ales la nivelul SNC, în cazul pacienților imunodeprimați afectarea pulmonară se asociază de obicei cu afectarea SNC. Din acest motiv, în cazurile în care criptococul este izolat de la nivel pulmonar, investigațiile trebuie extinse, fiind necesară efectuarea punctiei lombare pentru confirmarea / infirmarea afectării SNC, chiar și în absența simptomatologiei neurologice. Există și cazuri în care afectarea neurologică domină tabloul clinic, în timp ce afectarea pulmonară este asimptomatică, fiind descoperită la examenul radiologic pulmonar.

Cele mai frecvente modificări radiologice prezente la pacienții imunodeprimați cu criptococză pulmonară sunt infliltratele interstiale și alveolare nespecifice, cu aspect nodular, fiind necesar diagnosticul diferențial cu pneumonia cu *Pneumocystis jiroveci* [1]. La pacienții HIV pozitivi cu CD4 < 100/mmc trebuie avută în vedere și posibilitatea existenței unei co-infecții cu mycobacterii (tipice / atipice), *Pneumocystis jiroveci*, CMV sau *Nocardia* [1].

Afectarea SNC criptococozică

Afectarea SNC este cea mai frecventă localizare extrapulmonară în cadrul criptococozei diseminate. Tablourile clinice cele mai des întâlnite sunt: tabloul de meningită, meningoencefalită subacută și de meningită cronică. Sunt raportate și cazuri rare cu evoluție fulminantă [1, 4, 13]. În tabelul 8 sunt prezentate tablourile clinice de criptococoza SNC.

Tabelul 8. Tablouri clinice de infecție SNC cu *C. neoformans* [1]

Tablouri clinice de infecție SNC cu *C. neoformans*
Meningită acută / subacută / cronică
Abcese cerebrale (criptococoame)
Demență cronică

Majoritatea pacienților cu meningită criptococozică au un debut insidios, progresiv pe parcursul mai multor săptămâni sau chiar luni, cu cefalee, tulburări de memorie / comportament, paralizii de nervi cranieni, tulburări de vedere, cu sau fără febră. Ulterior se poate instala un sindrom meningian și un sindrom de hipertensiune intracraniană. Mai rar, evoluția poate fi acută sau subacută cu febră, cefalee, tulburări neurologice și evoluție rapidă către comă [1, 4, 13]. Spre deosebire de meningita bacteriană, în meningita cu criptococ semnele de iritație meningeană pot fi mult atenuate sau chiar absente [4]. Tulburările de vedere pot merge pînă la cecitate. Mecanismele care ar sta baza pierderii vederii ar putea fi inflitrarea directă a nervului optic de către criptococ sau hipertensiunea intracraniană, complicație frecventă a meningitei criptococozice, care apare la 60% din pacienți. Dacă pierderea vederii survine în prima săptămînă de spitalizarea, orbirea rămâne definitivă [13].

O cefalee trenantă sau o febră izolată de etiologie neclară la un pacient cu infecție HIV cu CD4 sub 100/mmc sau la un pacient transplantat trebuie să ridice suspiciunea de meningită subacută sau cronică cu *C. neorfomans*, fapt ce obligă la efectuarea punctiei lombare pentru examinarea LCR.

Meningita criptococică la pacienții HIV pozitivi diferă de cea survenită la pacienții HIV negativi, în sensul că la cei HIV pozitivi predomină următoarele carcateristici:

- Încărcătura fungică este mult mai mare, ceea ce poate contribui la creșterea presiunii intracraniene prin obstrucția canalelor / orificiilor de drenaj ale LCR. Încărcătură fungică mare poate fi sugerată de un titru înalt al antigenului polizaharidic criptococic în ser și LCR;
- Se poate asocia cu altă infecție oportunistă cerebrală (ex.toxoplasmoza cerebrală) sau cu limfomul cerebral.
- Se poate asocia deseori cu localizări extracraniene ale infecției criptococozice;
- În prezența terapiei antiretrovirale (TARV) se poate dezvolta sindromul inflamator de reconstrucție imună (IRIS), în cadrul căruia, în mod paradoxal apare agravarea meningitei criptococice după începerea TARV. Inițierea TARV în absența unei simptomatologii specifice neurologice poate conduce la apariția meningitei criptococice, prin activarea sistemului imunitar care va demasca oportunistul latent [1, 13].

Afectarea cutanată criptococozică
În formele diseminate pot apare manifestări cutanate, care constau în leziuni acneiforme, pustuloase, papuloase (uneori ombilicate), nodulare sau ulceronecrotice. Ele pot fi localizate difuz, dar afectează mai frecvent fața.
Afectarea osoasă criptococozică
Afectarea osoasă este foarte rară și constă într-un tablou de abces rece pseudo-TBC.
Criptococoza diseminată
În această formă clinică, pacientul are hemoculturi pozitive cu *C. neoformans* și afectări organice_multiple (ganglioni limfatici, splină, ficat, măduvă osoasă, prostată etc).

3.6. Diagnostic

Meningita criptococică trebuie avută în vedere în cazul unui pacient cunoscut cu imunosupresie (ex. infecție HIV, transplant de organe solide, terapie cortizonică), care are un tablou clinic compus din cefalee și simptomatologie neurologică sugestivă pentru meningită cu evoluție subacută / cronică. Examinarea LCR arată pleiocitoză cu predominența limfocitelor, proteinorahie crescută și hipoglicorahie. La pacienții cu SIDA, pot apare forme severe de meningită criptococozică, la care aspectul citologic și biochimic al LCR este normal, dar în LCR se decelează pe frotiurile colorate cu Tuș de China și în culturi o încărcătură fungică foarte mare.

3.6.1. Diagnosticul specific de laborator

Diagnosticul specific de laborator al infecției criptococice se bazează pe examenul microscopic direct, culturi pe medii speciale (*Sabouraud*) sau punerea în evidență a antigenului specific criptococic (CrAg) [1, 4, 13, 17].
Examenul microscopic direct reprezintă examenul cel mai folosit pentru evidențierea criptococului în LCR și presupune colorarea frotiului din sedimentul LCR cu tuș de China. Capsula polizaharidică nu fixează colorantul, astfel că la microscop capsula apare ca un halou transparent în jurul celulelor fungice (figura 1) [4, 17]. Examinarea frotiului necesită experiență deoarece sunt situații în care limfocite sau resturile proteice poate fi confundate cu celulele fungice. Acestă metodă are o sensibilitate de aproximativ 86%, însă în cazul unei infecții cu o încărcatură fungică mică (< 1000 UFC/ml) sensibilitatea scade până la valori de 42% [1, 17].

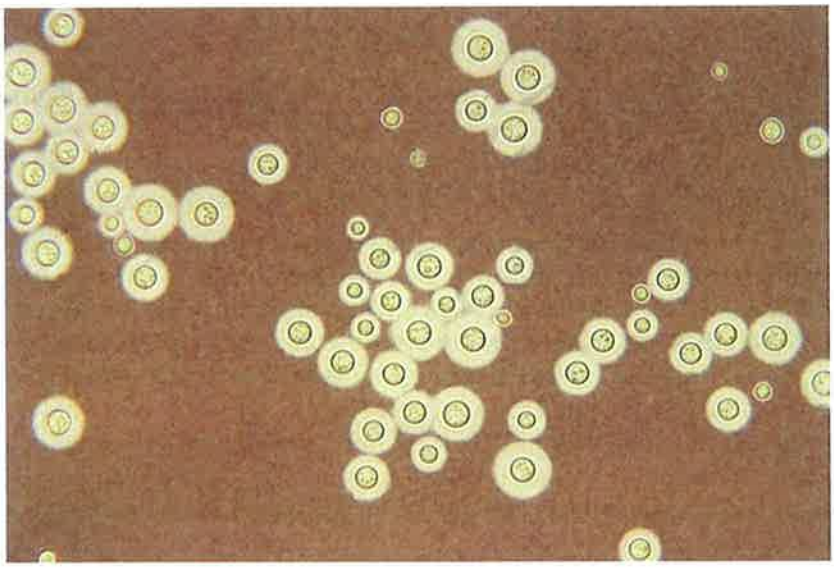


Figura 1. Frotiu din sediment LCR colorat cu Tuș de China, cu evidențierea criptococului *(preluată după Dr. Leanor Haley, commons.wikimedia.org)*

Cultura reprezintă gold-standardul în diagnosticarea infecției criptococozice / meningitei criptococozice. Se pot efectua culturi din sânge (hemocultură), LCR, urină, prelevate respiratorii sau cutanate etc.
Dezavantajele culturii sunt:

- Necesită un laborator bine echipat și un personal de laborator cu experiență în efectuarea culturilor și în identificarea fungilor
- Necesită o perioadă de 7-10 zile pentru dezvoltarea culturii la incubator. Ca și în cazul examinării microscopice directe, dacă încărcătura fungică este mică culturile pot fi fals negative. Efectuarea unei culturi cantitative (exprimată în UFC/mL) este extrem de utilă în monitorizarea răspunsului la tratamentul AF, precum și în diferențirea unui IRIS de un episod de recădere a meningitei [1, 17].

Orice examen microscopic sau cultură pozitivă pentru *C. neoformans* impune un bilanț extensiv pentru decelarea altor afectări.

Detecția antigenului criptococic polizaharidic (CrAg)

Detecția antigenului criptococic polizaharidic (CrAg) în ser sau LCR reprezintă o metodă diagnostică importantă în infecția criptococică invazivă. Metodele folosite pt evidențierea CrAg sunt: latex-aglutinare, ELISA sau LFA (*Lateral Flow Assay*). Sensibilitatea și specificitatea acestor metode este de > 90%. Metoda LFA, dezvoltată în 2009 este cea mai convenabilă, fiind o metodă rapidă (5-15 min), ieftină (1,5-2,5 $) și care nu necesită un laborator performant [13, 17]. Detecția CrAg este utilă ca metodă de screening la pacienții HIV pozitivi cu febră sau cefalee, în special în zonele cu incidență ridicată a infecției criptococice (ex. Africa). În aceste zone testul poate fi efectuat chiar și în absența simtomatologiei neurologice, deoarece un test pozitiv identifică pacienții aflați la risc să dezvolte meningită criptococică. În prezența unui test pozitiv este indicată terapia antifungică profilactică alături de cea antiretrovirală. În cazul criptococozei pulmonare CrAg este negativ în ser. Dacă testul este pozitiv, pacienții trebuie investigați pentru infecție criptococică extrapulmonară [1, 4, 13, 17].

Există teste rapide de tip bandelete, care pot decela în 15 minute CrAg în ser și / sau LCR, cu sensibilitate și specificitate foarte bune. Ele permit și o determinare semicantitativă a încărcăturii fungice.

3.6.2. Diagnosticul imagistic

Radiografia pulmonară

Radiografia pulmonară nu prezintă modificări caracteristice criptococozei pulmonare, aceasta fiind de cele mai multe ori confudată cu pneumonia cu *Pneumocistis Jiroveci*, din cauza infiltratului interstițial difuz ce poate apărea în ambele etiologii.

CT-ul și RMN-ul cerebral

CT-ul și RMN-ul cerebral sunt utilizate ca metode complementare în managementul meningitei criptococice, deoarece nu există modificări imagistice patognomonice pentru meningita criptococică. Pot apare hidrocefalie, criptococoame etc. Imagistica cerebrală este utilă în diagnosticul diferențial al meningitei criptococice cu alte infecții oportuniste (*Toxoplasma gondii*, BK) sau cu limfomul cerebral [1].

3.7. Tratament

(a se vedea și capitolul *Terapia antifungică*)

Antifungicele utilizate în tratamentul criptococozei sunt: amfotericina B forma deoxicolat sau forma lipozomală, 5-flucitozina și fluconazolul (FLU). Azolii noi (voriconazolul și posaconazolul), au activitate pe criptococ, însă nu este clar dacă au aceeași eficiență cu FLU [1]. Tratamentul meningitei criptococozice are 3 faze: faza de inducție, faza de consolidare și faza de întreținere. În faza de inducție se preferă schemele terapeutice cu acțiune fungicidă (amfotericina B, flucitozina), deoarece scopul principal al terapiei este clearance-ul fungic cât mai rapid. Studiile au dovedit că rata clearance-ului fungic se corelează cu mortalitatea la 2 și la 10 săptămîni de la inițierea terapiei. Avînd acțiune fungistatică, azolii sunt preferați pentru faza de consolidare și întreținere, [1, 16, 18].

În cazul meningitei criptococozice terapia de primă intenție este reprezentată de amfotericina B în asociere cu 5-flucitozina. Această schemă terapeutică nu este disponibilă peste tot în lume, alternativa fiind reprezentată de utilizarea fluconazolului în doze mari (1.200mg/zi, priză unică) în perioada de inducție, după care doza va fi scăzută în celelalte 2 faze. În tabelul 9 sunt prezentate schematic opțiunile terapeutice și durata terapiei AF în meinigita criptococozică. În țara noastră nu este disponibilă 5-flucitozina.

Dozele recomandate sunt:

- Amfotericina B lipozomală, IV, 3 mg/kg/24h + 5-Flucitozina, PO, 25 mg/kg/6h, cel puțin 1 săptămână. După o săptămână se efectuează o puncție lombară de control și dacă cultura din LCR va fi negativă se poate dezescalada la FLU, IV, 1200 mg/zi pentru 1 săptămână, după care se va putea scădea doza. Dacă cultura de control din LCR este pozitivă se va continua asocierea de amfotericină B lipozomală + 5-flucitozină până la negativarea culturilor din LCR. Apoi se poate trece la un tratament de consolidare cu FLU, 800 mg/zi, timp de 8 săptămâni, care va fi urmat de un tratament de întreținere cu FLU, 200 mg/zi, pe toata perioada în care persistă imunosupresia.

Managementul presiunii intracraniene crescute (> 20 mm H2O) presupune efectuarea de puncții lombare zilnice sau la 48 h până la scăderea presiunii intracraniene și remiterea simptomatologiei. În caz de eșec se recurge la montarea temporară a unui șunt ventriculo-peritoneal. Complicațiile presiunii intracraniene crescute sunt pierderea totală a vederii și auzului. Terapiile adjuvante cu rol în scăderea presiunii intracraniene, precum corticoterapia sau depletivele (ex.acetazolamida) s-au dovedit inutile în meningita criptococică, putând avea chiar potențial de agravare a simtomatologie [7, 16, 19].

Pentru a obține un succes terapeutic, în meningita criptococică este nevoie de restaurare imună, fie prin scăderea progresivă a dozelor de imunosupresoare la pacienții transplantați, fie prin inițierea terapiei antiretrovirale combinate la pacienții cu infecție HIV. La aceștia din urmă, există riscul declanțării unui IRIS, motiv pentru care terapia antiretrovirală ar trebui temporizată aproximativ 4 săptămîni, față de momentul inițierii terapiei antifungice [1, 7, 16].

Tabelul 9. Tratamentul meningitei criptococice [1, 7]

	Pacienți HIV pozitivi	Pacienți HIV negativi[1]
Inducție[2] *2 săptămâni*	**Amfotericină B** + **5-Flucitozină / Fluconazol** *sau* Fluconazol (doză mare) +/- 5-flucitozină	**Amfotericină B[3]** + **5-Flucitozină / Fluconazol**
Consolidare *8 săptămîni*	**Fluconazol**	**Fluconazol**
Întreținere[4]	**Fluconazol**	**Fluconazol**

Legendă:

1 – cuprinde pacienții cu transplant de organe solide, pacienții cu afecțiuni hematologice, pacienții imunocompetenți cu infecție cu *C. gatii*;
2 – la pacienții cu hemopatii maligne sau imunocompetenți cu infecție cu *C. gatii* durata fazei de inducție ar putea fi prelungită la 4-6 săptămîni;
3 – la pacienții cu transplant de organe solide se preferă folosirea formelor lipozomale de amfotericină B, care au o toxicitate renală mai mică;
4 –cel puțin 12 luni. La pacienții HIV pozitivi se poate întrerupe terapia AF dacă valoarea CD4 > 100/mmc și ARN-HIV nedetectabil, cel puțin 3 luni consecutiv.

Criptococoza pulmonară la un pacient imunocompetent se poate trata cu fluconazol timp de 3-6 luni, aceeași schemă putînd fi folosită și în cazul criptococozei extrapulmonare, fără afectare SNC. Dăcă este vorba de forme mai severe de afectare SNC se preferă administrarea de amfotericină B [4].

3.8. Prognostic

În țările dezvoltate, infecția criptococozică are o mortalitate la 6 luni cuprinsă între 10-25%, care urcă la 100% în țările subdezvoltate și cu resurse limitate [1].
Studiile efectuate în cazul infecției criptococozice au identificat o serie de factori care sunt asociați cu un prognostic nefavorabil.
În meningita cu *C. neoformans*, factorii de prognostic negativ sunt:

- Încărcătură fungică mare în LCR la debut (titru AgCr ≥ 1/1024)
- Reacție inflamatorie minimă în LCR (< 20 cel/μL)
- Alterarea starii de conștiență (comă) la momentul inițierii terapiei [1, 7].
- Prezența de leziuni cerebrale la RMN-ul cerebral inițial.

În cazul infecției cu *C. gatii* factorii de prognostic negativ identificați au fost:

- Tulburările neurologice care impun internarea pacientului în secția de terapie intensivă
- Prezența unei patologii imunospupresoare subiacente [1].

O importanță deosebită o are capacitatea de a ameliora statusul imun al gazdei. Astfel s-a observat că pacienții HIV-pozitivi au un prognostic mai bun comparativ cu pacienții cu diferite malignități, deoarece la ora actuală infecția HIV este o patologie ce poate fi controlată terapeutic eficient [1].

3.9. Profilaxie

Profilaxia primară presupune administrarea de FLU profilactic tuturor pacienților HIV-pozitivi nou diagnosticați, care au CD4 < 100/mmc. Studii efectuate în Uganda și Thailanda au arătat că acestă strategie scade incidența meningite criptococozice, dar nu influențează mortlitatea globală. În plus, această strategie crește riscul emergenței de tulnini de *Candida spp* rezistente la FLU [16].
Terapia preemtivă presupune dozarea AgCr tuturor pacienților nou diagnosticați cu infecție HIV, atunci când au valori ale CD4 < 150/mmc și tratarea cu FLU timp de 2 săptămîni înainte de inițierea terapiei antiretrovirale, chiar și în absența unei dovezi clinice sau de laborator pentru meningită. Această strategie poate fi o opțiune în cazul țărilor endemice pentru infecția criptococozică, nefiind însă recomandată în țările dezvoltate.
Profilaxia secundară presupune profilaxia recăderilor și se realizează cu FLU, iar durata variază în funcție de categoria de pacienți vizată. La pacienții HIV pozitivi profilaxia secundară se continuă pînă în momentul în care valoare CD4 > 100/mmc și viremia HIV rămâne nedetectabilă, timp de cel puțin 3 luni consecutiv. La pacienții transplantați profilaxia secundară cu FLU va fi continuată timp de 6-12 luni în funcție de durata terapiei imunosupresoare [16].

4. PNEUMOCISTOZA

(A se vedea şi capitolul *Infecţia HIV*)

4.1. Etiologie

Agentul etiologic al pneumocistozei a fost mult timp încadrat în rândul paraziţilor din clasa protozoarelor sub numele de *Pneumocystis carinii,* dar actualmente el este clasificat în categoria fungilor sub numele *de Pneumocystis jirovecii.*

Cu toate acestea *Pneumocystis jirovecii* are nişte caractere atipice pentru un fung: nu poate fi cultivat pe medii de cultură speciale pentru fungi, nu este sensibil la antifungice şi are în peretele celular colesterol şi nu ergosterol (20).

4.2. Epidemiologie

După candidemie, pneumocistoza este a 2-a infecţie fungică învazivă şi reprezintă în Franţa 25% din IFI (20). După introducerea pe scară largă a terapiei antiretrovirale înalt eficiente în SIDA şi după introducerea profilaxiei pneumocistozei la pacienţii cu CD4 sub 200/mmc , incidenţa acesteia la pacienţii cu infecţie HIV a scăzut progresiv şi semnificativ. A crescut în schimb incidenţa pneumocistozei la pacienţii cu imunodepresii non-HIV: alogrefe de celule hematopoetice, transplant de organe solide, hemopatii maligne limfoide, boli inflamatorii cronice aflate sub corticoterapie sau alte terapii imunosupresoare. Mortalitatea prin pneumocistoză la pacienţii non-HIV este de 30%, fiind semnificativ mai mare decât la pacienţii HIV-pozitivi (5%), motiv pentru care este foarte importantă introducerea profilaxiei primare a pneumocistozei şi la pacienţii cu imunodepresii non-HIV (20).

4.3. Patogenie

Transmiterea *P.jirovecii* se face pe cale aeriană, infecţia este asimptomatică la persoanele imunocompetente, fiind dobândită de obicei în copilărie. Pneumocistoza apare de obicei printr-o reactivare a infecţiei în timpul unei imunodepresii (20).

Există însă şi posibilitatea transmiterii interumane plecând de la un rezervor exogen, aşa cum o dovedeşte raportarea recentă a unor focare epidemice nozocomiale de pneumocistoză la pacienţii cu trasplante de organe.

4.4. Diagnostic clinco-radiologic

Tabloul clinic este compus din tuse seacă, dispnee progresivă şi subfebră. Debutul este insidios şi progresiv, dar cu agravare progresivă în câteva săptămâni, până la un sindrom de detresă respiratorie acută a adultului (20).

Orice dispnee febrilă cu evoluţie subacută apărută la un pacient imunodeprimat, care nu se află sub profilaxie cu Cotrimoxazol (Timetoprime/Sulfametoxazol – TMP/SMZ) trebuie să ridice suspiciunea de pneumocistoză (20).

La pacienţii cu infecţie HIV, principalul factor de risc este reprezentat de valoarea CD4 sub 200/mmc (sau sub 15%). Acest prag scade la 100/mmc, atunci când viremia HIV este nedetectabilă sub tratament antiretroviral. Simptomatologia se instalează progresiv pe parcursul a 3 săptămâni şi în absenţa unei terapii etiologice evoluţia este către sindrom de detresă respiratorie acută. Auscultaţia pulmonară este normală sau se pot decela raluri crepitante fine, difuz bilateral. Radiografia pulmonară efectuată la debutul simptomelor poate fi normală, dar ulterior apare un sindrom interstiţial difuz. CT toracic arată opacităţi în "*geam mat*" hilifuge, predominent în câmpurile pulmonare mijlocii (*"în fluture"*), predominent periferic. Alteori aspectul este reticulonodular şi mai rar se pot evidenţia imagini chistice, nodulare sau de condensare (20). Creşterea valorilor LDH este constantă, iar atunci când valorile sunt mult crescute, semnificaţia este de prognostic nefavorabil (20). Gazometria arterială permite aprecierea gravităţii şi prognosticului.

La pacienţii HIV negativi, tabloul clinic are unele particularităţi (20):

- Debut mai brusc cu evoluţie mai rapidă
- Hipoxemie profundă la momentul internării, care impune de la început internarea în ATI
- LBA bogat în PMN neutrofile
- Încărcătură fungică mai redusă, ceea ce scade sensibilitatea examenului microscopic direct şi a testului de imunofluorescenţă.
- Absenţa imaginilor chistice la CT
- Mortalitate ridicată

4.5. Diagnostic etiologic

Până în prezent *P.jirovecii* nu a putut fi cultivat pe medii de cultură.

Diagnosticul etiologic se bazează pe evidenţierea ***la examenul microscopic direct*** a trofozoiţilor sau a chistelor de *P.jirovecii* în LBA sau în sputa indusă, pe frotiuri colorate Gomori-Grocot sau Giemsa. Evidenţierea trofozoiţilor sau chistelor prin imunofluorescenţă este mai puţin sensibilă (20).

Tehnicile de biologie moleculară (PCR) au sensibilitate superioară examenului microscopic direct și imunofluorescenței. Din păcate, testele PCR nu pot diferenția colonizarea de infecția cu *P.jirovecii*, deoarece metoda nu este standardizată și nu există niște valori prag pentru colonizare și pentru infecție (20).
În practica clinică un test PCR negativ alături de un test de imunofluorescență negativ din LBA poate exclude diagnosticul de pneumocistoză.
Dozarea 1-3-beta-D-glucanului în sânge sau LBA arată valori mult crescute în pneumocistoza pacientului cu infecție HIV. Acest test are o foarte bună valoarea predictivă negativă pentru diagnosticul de pneumocistoză la pacientul cu infecție HIV (20).

4.6. Tratament

4.6.1. Tratament etiologic

Tratamentul etiologic de referință este cel cu cotrimoxazol (TMP/SMZ) și are o fază de atac și una de întreținere (sau de profilaxie secundară):

- **Terapia de atac** (20):
  - În formele severe și moderate: CTX, IV (1 fiolă =TMP 80 mg/ SMZ 400mg), doza zilnică fiind de: TMP 15 mg/kg/zi + SMZ 75 mg/kg/zi, divizată în 3 prize/zi, fără a depăși un total de 12 fiole/zi. Tratamentul de atac durează 21 zile.
  - În formele ușoare și moderate, cu toleranță digestivă bună, CTX, PO (1 cp = TMP 160 mg/ SMZ 800mg), doza zilnică fiind de maxim 6 comprimate /zi, doză care se divizează în 3 prize/zi. Tratamentul de atac durează 21 zile.
- **Terapia de întreținere sau profilaxia secundară** (20):
  - CTX (1 cp=160 mg TMP/ 800 mg SMZ): 1 comprimat de 3 ori / săptămână, până când CD4 urcă peste 200/mmc la 2 determinări succesive, iar viremia HIV rămâne nedetectabilă la 2 determinări efectuate la interval de 3 luni..

În 50% din cazuri, între zilele 8-12 de tratament cu CTX apare un exantem febril, datorat unui fenomen de hipersensibilitate întârziată, care poate impune oprirea terapiei cu CTX.
În caz de intoleranță sau alergie la CTX, alternativele terapeutice sunt limitate la (20):

- În formele moderate: *Atovaquonă*, PO, suspensie buvabilă, 750 mg x 2/zi, în timpul meselor
- În formele grave: *Pentamidină* IV, 3-4 mg/kg/zi, în perfuzie endovenoasă continuă.

4.6.2. Tratament patogenic

La pacientul cu infecție HIV, terapia etiologică se asociază corticoterapia, care trebuie inițiată la 72 de ore după inițierea terapiei etiologice (20). Corticoterapia este necesară în special atunci când hipoxemia este sub 70 mm Hg. Se poate utiliza:

- Calea PO: prednison 60-80 mg /zi, în 2 prize /zi, pentru primele 5 zile, apoi 40 mg/zi în următoarele 5 zile, după care 20 mg/zi până la un total de 21 zile (20).
- Calea IV : metiprednisolon, cu o posologie inițială de 75% din doza orală (20).

La pacientul fără infecție HIV, corticoterapia în pneumocistoză este controversată.

4.7. Profiaxie

Recent au fost raportate niște focare epidemice de pneumocistoză la pacienți transplantați spitalizați, ceea ce sugerează că este posibilă o transmitere nozocomială. Se recomandă izolarea pacienților simptomatici în camere individuale, respectarea măsurilor de prevenție a transmiterii prin picături Pfluge și purtarea de măști chirurgucale de către pacienți atunci când părăsesc camera (20).

Profilaxia primară

La pacientul cu infecție HIV nou-diagnosticat, cu CD4 sub 200/mmc este necesară profulaxia primară a pneumocistozei cu CTX (1 cp = 160 mg TMP / 800 mg SMZ), PO, 1 cp de 3 ori pe săptămână, până când CD4 va urca peste 200/mmc. Se mai poate utiliza pentamidina sub formă de aerosoli, 1 dată pe lună, doza fiind de 300 mg/administrare (20).
La pacientul non-HIV indicația de profiaxie primară se face în funcție de incidența pneumocistozei la grupa de risc respectivă și de raportul beneficiu / risc la fiecare caz. Profilaxia primară nu se face sistematic la toți pacienții imunodeprimați, deoarece CTX are o serie de efecte toxice: alergice, hematologice (citopenii), hepatice, renale. Ea este însă indicată la următoarele grupe de risc: pacienți cu alogrefe de celule stem hematopoetice, transplante de organe solide, hemopatii maligne limfoide, hemopatii maligne mieloide aflate sub chimioterapie cu analogi purinici, boli inflmatorii cronice aflate sub corticoterapie etc (20).

Profilaxia sevundară

A se vedea subcapitolul 4.6.

5. MUCORMICOZE

Mucormicozele sunt produse de fungi filamentoşi aparţinând ordinului *Mucorales,* care se deosebesc de *Aspergillus spp* prin următoarele particularităţi morfologice: filamentele micelare au dimensiuni mai mari (5-20 mm), contur neregulat, perete fin, care sunt puţin sau deloc septate şi au ramificaţii în unghi drept (20).
În IFI sunt implicate în special următoarele genuri: *Rhizopus, Rhizomucor şi Mucor.*

5.1. Epidemiologie

Mucormicozele sunt micoze sistemice rare, ele fiind responsabile în Franţa de 3% din IFI (20). Ele sunt infecţii angio-invazive, care afectează mai ales pacienţii imunodeprimaţi: diabetici, neutropenici, dializaţi sau transplantaţi (20).

5.2. Tablou clinic

Cea mai frecventă afectare este cea rinosinuzală, care se prezintă iniţial ca o sinuzită simplă la un pacient la risc, dar care are o evoluţie rapidă către leziuni necrotice palatine şi / sau de orbită, cu posibilitatea extensiei rapide către baza craniului (20).
Afectarea pulmonară apare de obibei la pacientul neutropenic şi este superpozabilă aspergilozei pulmonare invazive (20).
Afectările cutanate pot surveni şi la persoane imunocompetente după leziuni traumatice contaminate teluric sau prin suprainfectarea arusrilor cutanate (20).

5.3. Diagnostic etiologic

Diagnosticul etiologic de mucormicoză se bazează pe biopsia tisulară din care se pot efectua:

- *Examene microscopice directe*: cu vizualizarea unor filamente groase (6-16 microni), neseptate sau pauciseptate, ramificate în unghi drept (unghi de 45-90°).
- *Culturi pe medii speciale* care evidenţiază fungi din ordinul *Mucorales.*
- *Testele de biologie moleculară de tip PCR* pot confirma diagnosticul etiologic, dar accesul la aceste tehnici este limitat.
- *Histopatologic* prin imunohistochimie se poate vizualiza caracterul invaziv al infecţiei.

Testele serologice (beta-D-glucan şi galactomanan) sunt negative în mucormicoze.

5.4. Tratament

(A se vedea şi capitolul *Terapia antifungică*)

Tratamentul este medico-chirurgical şi trebuie efectuat de urgenţă pentru a evita extensia necrozelor tisulare delabrante, mai ales în formele orbito-rino-cerebrale (20).
Tratamentul antifungic de primă intenţie este Amfotericina B lipozomală în doze mari (peste 5 mg/kg). Isavuconazolul poate fi eficient pe unele specii de *Mucorales*. Posaconazolul poate fi utilizat ca tratament de dezescaladare (20).

Bibliografie

[1]. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed: Elsevier Health Sciences; 2015.
[2]. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2012 Dec;18 Suppl 7:1-8.
[3]. CMIT, Tattevin P, Pulcini C, Rapp C. E. Pilly 2016 : Maladies infectieuses et tropicales. 25e ed. Plus A, editor2016.
[4]. Kasper DL, Fauci AS. Harrison's Infectious Diseases, Third Edition: McGraw-Hill Education; 2016.
[5]. Satoh K, Makimura K, Hasumi Y, Nishiyama Y, Uchida K, Yamaguchi H. Candida auris sp. nov., a novel ascomycetous yeast isolated from the external ear canal of an inpatient in a Japanese hospital. Microbiology and immunology. 2009 Jan;53(1):41-4.
[6]. Nobile CJ, Johnson AD. Candida albicans Biofilms and Human Disease. Annual review of microbiology. 2015;69:71-92.
[7]. Whitney LC, Bicanic T. Treatment principles for Candida and Cryptococcus. Cold Spring Harb Perspect Med.2014 Nov 10;5(6). pii(10):cshperspect.a024158.
[8]. Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60.

[9]. Badiee P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. Indian J Med Res. 2014;139(2):195-204.
[10]. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi(2015 Dec 16):10.1093/cid/civ933.
[11]. Etymologia: Aspergillus. Emerging Infectious Diseases. 2006;12(3):415-.
[12]. Marr KA. Empirical antifungal therapy--new options, new tradeoffs. N Engl J Med. 2002 Jan 24;346(4):278-80.
[13]. Antinori S. New Insights into HIV/AIDS-Associated Cryptococcosis. Isrn Aids. (10):2013 Feb 25;:471363.
[14]. Srikanta D, Santiago-Tirado FH, Doering TL. Cryptococcus neoformans: historical curiosity to modern pathogen. Yeast.2014 Feb;31(2):47-60. doi(2014 Jan 19):10.1002/yea.2997.
[15]. May RC, Stone NR, Wiesner DL, Bicanic T, Nielsen K. Cryptococcus: from environmental saprophyte to global pathogen. Nat Rev Microbiol.2016 Feb;14(2):106-17. doi(2015 Dec 21):10.1038/nrmicro.2015.6.
[16]. Sloan DJ, Parris V. Cryptococcal meningitis: epidemiology and therapeutic options. Clin Epidemiol.2014 May 13;6:169-82. doi(2014):10.2147/CLEP.S38850.
[17]. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. Curr Trop Med Rep. (10):2015 Jun 1;2(2):90-99.
[18]. Perfect JR, Bicanic T. Cryptococcosis diagnosis and treatment: What do we know now. Fungal Genet Biol.2015 May;78:49-54. doi(2014 Oct 13):10.1016/j.fgb.2014.10.003.
[19]. Abassi M, Boulware DR, Rhein J. Cryptococcal Meningitis: Diagnosis and Management Update. Curr Trop Med Rep. (10):2015 Jun 1;2(2):90-99.
[20]. E. Pilly. Maladies Infectiueses et tropicales. Edition 27, 2020. Cap 121. Mycoses systemiques. Pag 560-569.

Capitolul 26. INFECȚIILE ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE (IAAM)

Prof. Univ. Dr. Gabriel-Adrian Popescu, Șef Lucrări Dr. Liana-Cătălina Gavriliu

1. DEFINIȚII

În funcție de locul unde pacienții dobândesc infecțiile, acestea se pot clasifica în:

- Infecții comunitare
- Infecții nosocomiale

Există situații, destul de rar întâlnite, în care nu se poate decide dacă o infecție este comunitară sau nosocomială, acest tip de infecție fiind etichetată drept infecție cu origine nedeterminată [1].

Infecțiile comunitare sunt cele dobândite în afara spitalului și survin la pacienții ce nu au avut recent un contact cu o unitate de îngrijiri medicale. Marea majoritate a infecțiilor virale sau bacteriene au origine comunitară.

Infecțiile nosocomiale sunt cele dobândite în timpul unei spitalizări, ele nefiind manifeste clinic și nici în incubație la momentul internării. Primele manifestări clinice ale infecției nosocomiale pot debuta în timpul spitalizării sau la scurt timp după externare (dacă infecția era în incubație la momentul externării) [2, 3].

Câteva exemple vor permite o mai bună înțelegere a noțiunii de infecție nosocomială:

- Un pacient cu o intervenție chirurgicală abdominală poate să dezvolte postoperator o infecție a plăgii operatorii, posibil ca urmare a unei insuficiente pregătiri preoperatorii a tegumentelor.
- Un nou-născut prematur care necesită asistență medicală poate fi pus în pericol în mod suplimentar de un sepsis de cateter venos ombilical.
- Un pacient care a primit tratament antibiotic în cursul unei spitalizări pentru o pneumonie comunitară poate dezvolta o infecție cu *Clostridium difficile* (diaree postantibiotică).

În antiteză, există situații care ar putea fi considerate în mod greșit IAAM, cum ar fi:

- Infecțiile transmise transplacentar la făt (sifilisul congenital, rubeola congenitală), care deseori devin manifeste abia după naștere.
- Complicația unei infecții prezente încă de la internare: encefalita gripală survenită în timpul spitalizării la un pacient internat pentru gripă.
- Reactivarea unei infecții latente în timpul unei spitalizări: herpesul zoster.

Principala diferență între infecțiile comunitare și cele nosocomiale este legată de severitatea lor, infecțiile nosocomiale având o evoluție mai severă deoarece:

- Afectează mai frecvent pacienți cu imunitate alterată.
- Sunt determinate mai frecvent de bacterii (sau fungi) cu rezistență sporită la antibiotice, care pot circula mai frecvent în mediul spitalicesc.

În ultimii ani se folosește tot mai frecvent termenul de *infecție asociată asistenței medicale* (IAAM). Această noțiune înglobează infecțiile nosocomiale, dar nu se limitează la ele, cuprinzând și infecțiile produse în alte tipuri de unități medicale decât spitalele (de ex: centre de hemodializă, centre rezidențiale medicalizate, etc). Această modificare de termeni a fost necesară deoarece infecțiile intraspitalicești (nosocomiale) și cele dobândite în alte tipuri de unități medicale au niște caracteristici comune:

- Au modalitățile de apariție similare,
- Microorganismele implicate au rezistența crescută la antibiotice,
- Au evoluție mai severă decât infecțiile comunitare,
- Măsurile de prevenție sunt și ele similare.

2. EPIDEMIOLOGIE

Infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM) li se acordă o atenție particulară deoarece:

- IAAM au o severitate sporită, ceea ce generează:
  - un risc mai mare de deces, dependent de localizarea infecției, agentul etiologic, statusul imun al gazdei, capacitatea de îngrijire a IAAM.
  - costuri mai ridicate pentru îngrijirea pacienților datorate: prelungirii spitalizării, intervențiilor terapeutice și demersurilor diagnostice suplimentare.
- IAAM afectează siguranța pacientului în timpul îngrijirilor medicale. IAAM reprezintă un accident nedorit pe parcursul îngrijirii altor afecțiuni (vasculare, traumatice, oncologice, etc) și generează frustrare atât pentru pacient (care se află în spital pentru îngrijirea unei alte afecțiuni), cât și pentru medicul său curant (care vede compromis rezultatul îngrijirilor acordate). Aceste infecții reprezintă în prezent cea mai frecventă amenințare la adresa pacientului internat [4].
- IAAM se poate extinde rapid generând un focar epidemic în cadrul unității medicale, prin transmiterea de la un pacient infectat/colonizat la un altul, adesea prin intermediul personalului medical.

IAAM au devenit o preocupare la nivel mondial, odată cu creșterea caracterului invaziv al îngrijirilor medicale, datele recente arătând că:

- OMS consideră că infecții nosocomiale (*stricto sensu*) apar la aproximativ 5% din pacienții internați în spitale în statele dezvoltate, un procent mai ridicat (>10%) fiind înregistrat în secțiile unde se practică manevre mai agresive și mai invazive (secțiile ATI), precum și în statele mai puțin dezvoltate [5].
- În Europa, ECDC estimează că anual s-ar produce peste 2,5 milioane cazuri în UE și EEA, care ar fi responsabile de cel puțin 37.000 decese în fiecare an [6].

În România, infecțiile asociate îngrijirilor medicale sunt încă mult subraportate. După ce în anii 2009-2012 s-a atins un minim istoric, cu aproximativ 8.000 de cazuri raportate anual (< 0,2% din totalul pacienților externați), rata infecțiilor nosocomiale comunicate a depășit 14.000 de cazuri în 2015 (aproximativ 0,4% din totalul pacienților externați) [7].

Există câteva argumente care susțin că în România suntem în fața unei subraportări majore a IAAM:

- Comparația cu datele raportate în alte regiuni geografice, arată că valorile raportate de alte țări (menționate mai sus) sunt semnificativ mai mari decât cele raportate în România.
- Existența unui studiu de prevalență de moment, derulat în România în iulie 2012, care a indicat pentru cele 10 spitale analizate o valoare medie de 2,8% a IAAM din totalul externărilor [8].
- Consumul de antibiotice foarte ridicat în spitalele din România (al doilea din Europa), reprezintă un risc major pentru infecții cu *Clostridium difficile* [7].

Principalele cauze ale acestei subraportări a IAAM în România sunt:

- Teama de sancțiuni administrative sau de catalogare drept malpraxis.
- Teama de reacția pacientului și de solicitările acestuia privind despăgubiri materiale.
- Afectarea prestigiului unității medicale respective.
- O cultură a escamotării acestor cazuri dezvoltată pe o perioadă mare de timp.

Situația actuală din România este caracterizată de o polarizare care poate atinge uneori abordări extreme:

- PUBLICUL: vinovăție exclusivă a personalului medical (*"spitalele morții"*)
- MEDICII: negare a responsabilității și a rolului în controlul IAAM (*"IAAM există pretutindeni în lume"*; *"pacientul a venit infectat de acasă/ de la alt spital"*).

Factorii de risc pentru IAAM, care pot fi identificați oriunde în lume sunt următorii [5]:

- **Procedurile medicale invazive efectuate în scop diagnostic sau terapeutic**, cu atât mai mult cu cât nu se respectă protocoalele de pregătire / desfășurare a procedurilor.
- **Apărarea antiinfecțioasă alterată (imunodepresia) a** unor pacienți.
- **Utilizarea de AB** (mai ales dacă este excesivă și/sau nejustificată): poate selecta bacterii rezistente la antibiotice și poate favoriza infecțiile cu *Clostridium difficile.*
- **Nerespectarea precauțiunilor de limitare a transmiterii de germeni** în mediu spitalicesc.

În România identificăm factori de risc suplimentari, caracteristici spitalelor din zonele mai puțin dezvoltate:

- Supraaglomerarea spitalelor, mai ales acolo unde există pacienți cu imunitate alterată: arsuri, nou-născuți, ATI.
- Insuficiența personalului medical.
- Transferul frecvent al pacientului între spitale sau secții.

- Aderența scăzută a personalului din spitale, a vizitatorilor și a pacienților la măsurile de prevenire a infecțiilor asociate îngrijirilor medicale.
- Absența medicilor epidemiologi și a medicilor de Boli Infecțioase din multe spitale multidisciplinare sau monoprofil (altele decât cele de Boli Infecțioase).
- Activitatea laboratoarelor de microbiologie din multe unități medicale este adesea axată numai pe diagnostic și doar sporadic pe identificarea portajelor de germeni cu risc epidemiologic ridicat.
- Conceptul de izolare/grupare a pacienților există numai pentru infecțiile cu *Clostridium difficile* (în ultimii ani, odată cu conștientizarea riscurilor legate de această boală).
- Lipsa de cooperare a pacienților / vizitatorilor în condițiile unei comunicări deficitare privind IAAM din partea personalului medical.

În plus, în România severitatea IAAM este crescută de rezistența sporită la antibiotice a germenilor din unitățile medicale, fenomen cauzat de utilizarea excesivă și nejudicioasă a antibioticelor, inclusiv a antibioticelor de rezervă sau de salvare. Acești germeni rezistenți la antibiotice se transmit ulterior între pacienți prin intermediul personalului medical, al mediului spitalicesc sau în mod direct [7].

3. ETIOLOGIE

Orice microorganism (bacterie, fung, virus) poate provoca la un moment dat o infecție nosocomială, mai ales unui pacient imunodeprimat. Riscul de infecție se corelează cu:

- Densitatea microorganismelor în mediu;
- Virulența microorganismelor;
- Rezistența scăzută la infecții a pacienților, cauzată de boală, de terapie sau de procedurile invazive;
- "*Porțile de intrare*" multiple pentru agenții infecțioși, create "artificial" la nivelul tegumentelor și mucoaselor, prin îngrijirile invazive.

În funcție de proveniența microorganismelor care provoacă o infecție la un pacient internat putem descrie:

- *Infecții cu germeni endogeni*: determinate de flora colonizatoare a organismului pacientului, care exista dinaintea internării și intervenției.
- *Infecții cu germeni exogeni*: determinate de flora din mediul spitalicesc.

Prin comparație cu infecțiile comunitare, IAAM sunt mai frecvent cauzate de germeni multirezistenți (bacterii, fungi), această situație fiind generată de două cauze:

- Utilizarea mult mai frecventă a antibioticelor în mediu spitalicesc, în special a antibioticelor de rezervă, ceea ce reprezintă o presiune pentru selectarea de germeni rezistenți.
- Transmiterea mult mai facilă a germenilor multirezistenți de la un pacient infectat sau colonizat la un alt pacient.

Principalii germeni-problemă în IAAM se pot regrupa sub acronimul ESCAPE [9]:

- **E**nterococi rezistenți la vancomicină
- **S**tafilococi meticilinorezistenți (MRSA, MRSE)
- **C**lostridium difficile
- **A**cinetobacter baumannii
- **P**seudomonas aeruginosa
- **E**nterobacteriaceae secretoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) sau de carbapenemaze (CRE).

Totuși, nu toate IAAM sunt determinate de bacterii sau fungi multirezistenți la antibiotice sau de *Clostridium difficile*. De altfel, microorganismele multirezistente sunt întâlnite mai frecvent în infecțiile cu germeni exogeni (de "spital") și mai rar în infecțiile cu germeni endogeni.

Cele mai bine studiate sunt IAAM determinate de bacterii, în bună parte deoarece ele generează cele mai mari probleme de prevenire și tratament. Totuși există și situații în care virusurile pot genera focare epidemice intraspitalicești, în special virusurile cu transmitere respiratorie (de ex: gripă, rujeolă). Implicarea virusurilor în IAAM apare de obicei acolo unde există deficiențe mari ale măsurilor de control ale IAAM.

3.1. Bacteriile cele mai des implicate în IAAM

Dintre bacteriile implicate în diversele localizări ale IAAM, cele mai frecvent întâlnite sunt:

- **În infecțiile urinare**:
  - *Escherichia coli*
  - *Proteus spp*

- *Klebsiella spp*
- *Enterococcus faecalis*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Stapylococcus epidermidis*

- **În infecțiile plăgilor postoperatorii**:
  - *Staphylococcus aureus*
  - Stafilococi coagulazo-negativi
  - *Pseudomonas aeruginosa* (la pacienți cu arsuri întinse/profunde)
- **În pneumoniile nosocomiale**:
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - *Acinetobacter spp*
  - *Staphylococcus* aureus, inclusiv MRSA
  - *Klebsiella pneumoniae*
- **În infecții de cateter**:
  - Stafilococi coagulazo-negativi, inclusiv MRSE
  - *Staphylococcus aureus,* inclusiv MRSA
- **În diaree**:
  - *Clostridium difficile*

3.2. Căile de transmitere ale agenților infecțioși în unități medicale

Pentru germenii de spital transmiterea se poate realiza:

- *În mod direct,* de la persoana infectată sau colonizată (pacient, personal medical, vizitator) la un pacient, prin:
  - contact tegumentar (cel mai frecvent mâini contaminate)
  - aerogen sau particule Pflugge
- *În mod indirect*, când transmiterea include o etapă intermediară, în care microorganismele contaminează obiecte din mediul spitalicesc:
  - echipamente medicale
  - ținuta de lucru
  - mobilier
  - alte obiecte din mediu spitalicesc
  - soluții utilizate în îngrijirea pacienților

Mai rar transmiterea se face prin intermediul vectorilor.

În urma expunerii la aceste microorganisme, pacientul poate dezvolta:

- *Colonizare*: prezența microorganismului în absența oricăror manifestări clinice de infecție. Pacienții colonizați reprezintă însă o potențială sursă de infecție.
- *Infecție*: prezența microorganismului determină apariția manifestărilor clinice.

IAAM pot avea orice localizare, în mod similar cu infecțiile comunitare. Totuși, în funcție de tipul de îngrijiri medicale acordate, anumite IAAM sunt mai frecvente [3]:

- Infecții de tract urinar
- Pneumonii
- Sepsis (bacteriemii) cu poartă de intrare cateterul venos central
- Infecții de plagă chirurgicală
- Infecții digestive (în special infecțiile cu *Clostridium difficile*)

4. DIAGNOSTICUL IAAM

Debutul manifestărilor clinice din IAAM poate avea loc [3]:

- **În timpul internării,** când în mod arbitrar se consideră că IAAM poate debuta:
  - Începând cu ziua a 3-a de internare sau după ziua a 3-a (data internării fiind ziua 1).
  - Atunci când pacientul a fost supus unei intervenții chirurgicale în ziua 1 sau ziua 2 și prezintă simptome de infecție la nivelul intervenției chirurgicale înainte de ziua 3.
- **După externare:**
  - Infecțiile postoperatorii, infecția cu *Clostridium difficile* pot debuta clinic până la 28 zile după externare [1].
  - Infecția protezelor valvulare sau articulare poate debuta clinic până la 1 an după externare.

Suspiciunea de IAAM la un pacient spitalizat sau recent externat se bazează pe:

- Apariția (reapariția) febrei, care este mai dificil de interpretat la pacienții la care febra a fost persistentă pe durata internării.
- Creșterea valorilor testelor de inflamație, cu atât mai mult cu cât este vorba despre un test specific pentru o infecție (de ex. procalcitonina).
- Manifestări clinice legate de focarul infecțios.

Câteva dintre manifestările de focar mai frecvent întâlnite sunt:

- Apariția de opacități parenchimatoase recent diagnosticate imagistic, asociate cu o disfuncție respiratorie.
- Polakiurie, disurie, tenesme vezicale
- Traiect de flebită de cateter
- Semne de inflamație locală și secreții purulente la nivelul plăgii operatorii.

Diagnosticul IAAM ar trebui completat ori de câte ori este posibil cu stabilirea etiologiei sale, în vederea instituirii unui tratament antibiotic cât mai adecvat. În acest scop sunt recoltate:

- **Hemocultură** - aceasta fiind cea mai relevantă metodă de diagnostic pentru demonstrarea etiologiei în infecțiile bacteriene sau fungice moderate și severe (conform criteriilor care indică recoltarea acestora).
- **Alte culturi în funcție de localizarea IAAM:**
  - Uroculturi
  - Culturi din spută sau aspirat bronșic
  - Culturi din secreții purulente de la nivelul plăgilor operatorii
  - Culturi din implanturile medicale extrase: catetere, proteze, materiale de osteosinteză.
- **Detecție de componente microbiene**:
  - Toxine (ex. toxina A și B pentru Clostridium difficile)
  - Antigene fungice în sânge (ex. galactomanan, B-D-1,3 glucan pentru *Aspergillus spp*)
  - Acizi nucleici virali în secreții respiratorii (ex. ARN virus gripal)

Din păcate, nu putem stabili în toate cazurile etiologia unei infecții, fie ea comunitară sau nosocomială. De aceea, stabilirea etiologiei nu este obligatorie pentru a afirma existența unei IAAM.

5. PREVENIREA ȘI CONTROLUL IAAM

Prevenirea IAAM poate fi abordată atât la nivel individual (al fiecărui pacient), cât și la nivel de unitate medicală (program de control al IAAM).

Având în vedere factorii de risc pentru apariția IAAM, modalitățile de acțiune la nivel individual sunt următoarele [10]:

- Evitarea manoperelor diagnostice și terapeutice invazive, atunci când acestea nu sunt absolut necesare.
- Profilaxia perioperatorie corectă: decontaminare tegumentară, profilaxie antibiotică adecvată.
- Utilizarea judicioasă a antibioticelor.
- Reducerea riscului de expunere a pacientului la microorganisme cu potențial epidemiologic ridicat.
- Izolarea pacienților imunodeprimați, pentru a reduce riscul de expunere la diverși germeni.

Programele derulate la nivel de unitate medicală în vederea reducerii riscului de apariție a IAAM și eventual a controlului unui focar epidemic în derulare ar trebui să includă următoarele direcții de acțiune [11]:

- Program de utilizare judicioasă a antibioticelor ("*antimicrobial stewardship*")
- Educarea personalului medical, a pacienților și a vizitatorilor privind regulile de urmat
- Măsuri de limitare a circulației microorganismelor în spital / unitate medicală:
  - Igiena mâinilor
  - Decontaminarea corectă a echipamentelor și a ținutei medicale
  - Decontaminarea mediului spitalicesc
  - Respectarea regulilor de către personalul medical, vizitatori și pacienți
- Creșterea capacității laboratorului de microbiologie, pentru a asigura și identificarea germenilor care au un risc potențial să producă IAAM: diagnosticarea colonizărilor și a infecțiilor cu germenii la risc amintiți anterior.
- Măsuri specifice în cazul existenței de pacienți infectați/colonizați cu anumiți germeni la risc:
  - Măsuri specifice ("*precauții*") de contact, pentru evitarea transmiterii prin particule de salivă sau pe cale aerogenă a microorganismelor

- Personal medical suficient şi pe cât posibil personal dedicat pentru îngrijirea pacienţilor infectaţi/colonizaţi cu un anumit germen la risc.
- Izolarea în camere individuale a pacienţilor infectaţi/colonizaţi cu germeni cu potenţial epidemiologic ridicat. Ca soluţie alternativă poate fi utilizată şi gruparea mai multor pacienţi infectaţi/colonizaţi cu acelaşi microorganism într-un singur salon.

Problema IAAM a căpătat amploare treptat, existând diferenţe geografice mari în funcţie de gradul de invazivitate al îngrijirilor medicale şi în funcţie de utilizarea judicioasă sau nejudicioasă a antibioticelor în zona respectivă. Reacţiile la nivelul unităţilor medicale au devenit progresiv tot mai complexe, în raport cu dimensiunea problemei şi cu capacitatea de a le controla [12], existând în mod cronologic mai multe abordări:

- ABORDAREA TEHNICĂ (din anii 1960-1970), când exista un nucleu de persoane care derulau activităţi legate de infecţiile nosocomiale. Acest nucleu era alcătuit din cadre medicale ce aparţineau specialităţilor "*din prima linie*": epidemiologie, igienă, boli infecţioase, microbiologie.
- ABORDAREA ORGANIZAŢIONALĂ (anii 1990), când fiecare membru al personalului avea atribuţii în prevenirea şi controlul infecţiilor nosocomiale
- ABORDAREA COMPORTAMENTALĂ (după 2005), când a devenit necesară o modificare de atitudine: activitatea fiecăruia este importantă pentru controlul IAAM.

6. TRATAMENTUL IAAM

În abordarea terapeutică a IAAM se aplică aceleaşi principii ca şi în cazul infecţiilor comunitare. Sunt de menţionat câteva elemente particulare:

- Tratamentul antibiotic iniţial va fi adecvat etiologiilor posibile pentru sindromul infecţios de IAAM identificat la pacient, ţinând cont de rezistenţa la antibiotice a microorganismelor suspectate în secţia/spitalul respectiv. Astfel:
  - În *pneumoniile nosocomiale* tratamentul antibiotic iniţial include o asociere de:
    - Beta-lactamină activă pe *Pseudomonas spp* sau Colistin +
    - Aminoglicozid activ pe *Pseudomonasspp* ±
    - Linezolid;

    Alegerea între beta-lactamină şi colistin depinde de prezenţa sau absenţa izolărilor de bacili Gram negativi (*P. aeruginosa, Enterobacteriaceae*) rezistenţi la beta-lactaminele care pot fi active în acel spital/acea secţie ATI. Asocierea linezolidului poate fi justificată de existenţa de factori de risc particulari ai pacientului pentru MRSA şi/sau de circulaţia MRSA în acel spital/secţie ATI
  - În *infecţiile de cateter venos central cu bacteriemie* este necesară îndepărtarea cateterului şi un tratament antibiotic iniţial care:
    - Să fie activ împotriva MRSA: vancomicină sau linezolid
    - ± Antibiotice active împotriva bacililor Gram-negativi, în cazul pacienţilor imunodeprimaţi sau cu cateterizare prelungită: cefalosporine generaţia a 4-a sau carbapeneme.
    - ± Antifungice, dacă este vorba de un cateter pentru nutriţie parenterală: amfotericină B sau fluconazol.
- După sosirea antibiogramei este obligatorie adaptarea tratamentului la profilul de sensibilitate al germenilor izolaţi, acest lucru fiind cu atât mai important cu cât poate reduce consumul antibioticelor de rezervă sau de salvare utilizate în terapia iniţială a acestor infecţii.
- Durata tratamentului antibiotic este redusă la minimul necesar rezolvării infecţiei; ea putând fi diferită pentru anumite etiologii (de ex. pneumonia nosocomială cu *Pseudomonas aeruginosa* faţă de cea determinată de MRSA).
- Controlul procesului septic poate necesita colaborarea cu specialităţile chirurgicale în vederea extragerii unui implant infectat şi/sau a drenării colecţiilor purulente constituite.

Bibliografie

[1]. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*–associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28:140–145

[2]. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. Am J Infect Control. 2008;36:309–32.

[3]. Decizia 2012/506/UE. Decizia de punere în aplicare a Comisiei din 8 august 2012 de modificare a Deciziei 2002/253/CE de stabilire a definițiilor de caz pentru raportarea bolilor transmisibile rețelei comunitare în conformitate cu Decizia nr. 2119/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului. https://publications.europa.eu/ro/publication-detail/-/publication/10ed460f-0711-11e2-8e28-01aa75ed71a1/language-ro (accesat 24 ianuarie 2018)

[4]. COUNCIL RECOMMENDATION of 9 June 2009 on patient safety, including the prevention and control of healthcare associated infections (2009/C 151/01)

[5]. WHO. Report on the burden of endemic health care-associated infection worldwide. © World Health Organization 2011 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80135/1/9789241501507_eng.pdf?ua=1 (accesat la 31 ianuarie 2018)

[6]. ECDC. Prevalence of HAIs and antimicrobial use. https://ecdc.europa.eu/en/healthcare-associated-infections-acute-care-hospitals/database/prevalence-hais-and-antimicrobial-use/observed (accesat 24 ianuarie 2018)

[7]. Popescu GA, Șerban R, Pistol A. Consumul de antibiotice, Rezistența microbiană și Infecții Nosocomiale în România – 2014. Raport publicat pe site Institutului Național de Sănătate Publică (accesat la adresa http://www.cnscbt.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/infectii-nosocomiale-1/684-consumul-de-antibiotice-rezistenta-microbiana-si-infectii-nosocomiale-in-romania-2015).

[8]. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare-associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2013.

[9]. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS et al. Bad Bugs, No Drugs: No ESKAPE! An Update from the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infectious Diseases*, 2009; 48: 1-12

[10]. Khan H, Baig FK, Mehboob R. Nosocomial infections: Epidemiology, prevention, control and surveillance. Asian Pac J Trop Biomed 2017; 7: 478–82

[11]. Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1101/2016 privind aprobarea Normelor de supraveghere, prevenire și limitare a infecțiilor asociate asistenței medicale în unitățile sanitare.

[12]. Murray E, Holmes A. Addressing healthcare-associated infections and antimicrobial resistance from an organizational perspective: progress and challenges, *J Antimicrob Chemother*, 2012; 67: i29–i36.

Capitolul 27. INFECȚIILE LA PACIENȚII IMUNODEPRIMAȚI

Conf. Univ. Dr. Anca Streinu-Cercel

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Pacientul imunodeprimat este acel pacient care nu deține capacitatea de se apăra corespunzător împotriva unei infecții, datorită unui sistem imun deficitar. Deficitul imun se poate datora unei boli (diabet, cancer, infecția cu virusul imunodeficienței umane - HIV, ciroză hepatică), unei terapii imunosupresoare (chimioterapie, terapie biologică) sau malnutriției [1].

Deficitele imune pot fi clasificate astfel [2]:

- **Deficite imune congenitale:**
  - Trisomia 21
  - Limfedemul congenital
  - Sindromul Kartagener
  - Sindromul Rendu-Osler
  - Sindromul Kabuki
  - Sindromul CHARGE
  - Boli cu deficit al limfocitelor B:
    - deficite selective ale IgA, IgM, IgG
    - agamaglobulinemiile X-*linked* sau asociate timoamelor
  - Boli cu deficit al limfocitelor T:
    - sindromul DiGeorge
  - Boli cu deficit atât al limfocitelor B, cât și al limfocitelor T:
    - sindromul Wiskott-Aldrich
    - limfangiectazia intestinală
  - Boli cu defect congenital în procesul de fagocitoză:
    - sindromul Job
    - sindromul Chediak-Higashi
    - boala granulomatoasă cronică
  - Boli cu deficit congenital în funcționarea macrofagelor
  - Boli cu deficit congenital în sinteza factorilor complementului sau în sinteza de citokine
- **Deficite imune dobândite** prin:
  - Boli care induc imunosupresie:
    - Infecție cu HIV
    - Malnutriție
    - Arsuri
    - Afecțiuni hematologice, oncologice
    - Afecțiuni cronice hepatice, pulmonare, renale, cutanate
    - Sarcina
    - Infecțiile virale anergizante (rujeola, varicela)
    - Splenectomia
  - Tratamente care induc imunosupresie:
    - Chimioterapia
    - Radioterapia
    - Terapiile biologice din bolile reumatologice sau din bolile autoimune, inclusiv inhibitorii de TNF-α
    - Imunosupresia din transplantul medular sau de organe solide

Pacienții imunodeprimați sunt susceptibili la apariția unor infecții bacteriene, virale, fungice, ai căror agenți etiologici nu ar afecta pacienții cu un sistem imun intact.

La pacientul imunodeprimat, infecțiile reprezintă complicații frecvente și grave, care deseori îmbracă forme atipice, ce creează dificultăți de diagnostic diferențial.
Infecțiile la imunodeprimați se pot clasifica în 3 categorii:

- Infecții comunitare nespecifice, care au o evoluție mai severă decât la un individ imunocompetent și au deseori caracter recidivant.
- Infecții nosocomiale, cauzate de spitalizările repetate necesare pentru boala de fond.
- Infecții oportuniste, exogene (*Aspergillus spp*) și endogene prin reactivare (Toxoplasmoza gondii, CMV, VZV).

În tabelul 1 sunt prezentate bolile infecțioase care sugerează existența unui deficit imun.

Tabelul 1. Boli infecțioase care sugerează existența unui deficit imun [39]

Boli Infecțioase care sugerează un deficit imun celular	Veruci multiple și recidivante Moluscum contagiosum extins și recidivant Micoze cutaneomucoase recidivante Dermatită seboreică Tuberculoza Infecții cu mycobacterii atipice Pneumocistoza Toxoplasmoza cerebrală Criptococoza Infecția cu virusul JC Infecții herpetice extinse, recidivante sau cu evoluție cronică (HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV) Salmoneloze recidivante (inclusiv salmoneloze sistemice)
Boli Infecțioase care sugerează un deficit imun umoral	Infecții ORL recidivante Infecții respiratorii recidivante Giardioza Infecții cu Campylobacter recidivante Enteroviroze (intestinale, encefalitice, miozite severe și /sau recidivante)
Boli Infecțioase care sugerează un deficit de fagocitoză	Infecții cutanate cronice și / sau recidivante (foliculite, impetigo, ectima) Infecții invazive (aspergiloze) Infecții cu micobacterii atipice
Boli Infecțioase care sugerează un deficit de complement	Meningite meningococice repetitive

Frecvența și caracterul recidivant al infecțiilor survenite la pacientul imunodeprimat au condus la introducerea noțiunilor de profilaxie primară și secundară.

2. ETIOLOGIE

În funcție de tipul de imunosupresie pacienții sunt predispuși la diferite infecții. Astfel:

- Pacienții cu hemoglobinopatii însoțite de splenomegalii gigante și pacienții cu asplenie congenitală sau chirurgicală sunt predispuși la infecții sistemice severe cu bacterii încapsulate: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* [1].
- Leucemiile și limfoamele predispun la infecții cu *S. aureus*, stafilococi coagulazo-negativi, *P. aeruginosa*, enterobacterii, fungi, *Mycobacterium* spp, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* [2]. Sindroamele limfoproliferative conduc la scăderea titrului anticorpilor dirijați contra bacteriilor încapsulate, mai ales infecții respiratorii (deseori cu pneumococ), infecții cutanate (deseori cu stafilococ), infecții urinare sau meningeene.
- Pacienții cu deficit de limfocite B sunt predispuși la infecții de tract respirator, infecții cu virusuri neanvelopate, parvovirusul B19 sau cu rotavirus.
- Deficitul de IgA, dar și agamaglobulinemiile predispun la infecții pulmonare și gastrointestinale.
- Deficitul de IgG crește riscul de infecții cu bacterii încapsulate [3].
- Pacienții cu deficit atât al limfocitelor B, cât și al limfocitelor T pot fi predispuși la orice tip de infecție, mai ales la infecții cu *Pneumocystis jiroveci*, *S. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* spp, *Mycobacterium* spp, fungi, virusul varicelo-zosterian (VZV), virusul herpes simplex (HSV), citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), *Toxoplasma* spp, cryptosporidii, *Strongyloides* spp. [4].

- Pacienții cu deficit al limfocitelor T sunt predispuși la infecții cu bacterii din complexul *Mycobacterium avium*, *Candida* spp, herpesvirusuri și *P. jiroveci* [2].
- Deficitul funcțional al macrofagelor sau sinteză inadecvată a citokinelor poate predispune la infecții cu *Mycobacterium* spp, *Salmonella spp, Listeria* spp sau la infecții cu *Cryptosporidium* spp. [2].
- Pacienții cu trisomia 21 prezintă frecvent otite medii sau infecții de tract respirator superior, dar și infecții cu *Candida* spp. [1].
- Pacienții cu sindrom Rendu-Osler prezintă abcese cerebrale și infecții extracerebrale cu *S. aureus* [2].
- Bolile autoimune și inflamatorii predispun la infecții cu *P. jiroveci*, *Candida* spp., *Aspergillus* și *Mucor* spp.
- Limfedemul congenital sau dobândit este considerat factor de risc pentru infecția cu *Streptococcus pyogenes.*
- Deficitul de fagocitoză predispune pacienții la infecții cu microorganisme catalazo-pozitive precum *S. aureus*, *Nocardia* spp, *P. aeruginosa*, *Serratia* spp, și *Candida* spp.
- Pacienții cu deficit al complementului sunt predispuși la infecții cu bacterii încapsulate: *S. pneumoniae*, *H. influenzae* și *N. meningitidis* [1].
- Boala granulomatoasă cronică predispune la infecții cutanate cu germeni catalazo-pozitivi.
- Sindromul Chediak-Higashi predispune la infecții cutaneo-mucoase recurente cu *S. aureus* și diverși streptococi, iar sindromul Job la furuncule stafilococice recurente [1].
- Malnutriția este o afecțiune ce poate afecta pacienții din întreaga lume, aceștia prezentând infecții mai severe, indiferent de localizarea și agentul lor etiologic.
- Imunosupresia datorată infecției cu HIV predispune organismul la apariția infecțiilor cu germeni oportuniști: JC virus, *Mycobacterium avium*, M. *tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *P. jiroveci*, *C. parvum*, *Cyclospora cayetanensis* și *Isospora belli* [2].
- Afectarea barierei cutanate (carcinomul scuamos localizat la nivelul capului și gâtului) predispune la infecții cutanate de etiologii bacteriene diverse: stafilococi, *P. aeruginosa, Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum, Mycobacterium marinum* [5].
- Patologia hematologică sau oncologică predispune la infecții bacteriene cu streptococi, stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Mycobacterium* spp, *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Mucor* spp, *Fusarium* spp, *P. jiroveci*, *Toxoplasma gondii* sau infecții virale cu CMV, VZV, HSV sau cu virusuri respiratorii [6].
- Patologia hepatică și gastrointestinală predispune la infecții cu microorganisme enterice, streptococi, bacterii anaerobe, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Vibrio vulnificus*.
- Bolile pulmonare predispun la infecții cu virusuri respiratorii sau cu pneumococ; fibroza chistică predispune la infecții cu *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, iar fumatul la portaj și infecții cu meningococ [2].
- Neoplaziile (renal, ovarian, de căi biliare, metastaze) care blochează eliberarea fluidelor (urină, materii fecale, bilă) pot produce infecții severe cu germeni Gram-Negativi [7].
- Imunodepresia prin sarcină predispune la infecții cu *Streptococcus agalactiae*, *Candida* spp., *Listeria* spp. și virusul hepatic E.
- Medicamentele care interferă cu microbiomul digestiv (antibioticele cu spectru larg) predispun la infecții cu *Clostridium difficile* sau *Candida* spp.
- Medicamentele care reduc aciditatea gastrică predispun la infecții cu *Salmonella* spp. și *Vibrio cholerae*.
- Infecțiile asociate pacienților splenectomizați se datorează *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *Babesia* spp, etc [7].
- Terapiile care determină neutropenie cresc riscul de infecții bacteriene atât cu germeni Gram-Negativi, cât și cu Gram-Pozitivi, dar și cu fungi.
- Corticoterapia predispune la infecții cauzate de multiple etiologii printre care *Listeria* spp, *Legionella* spp, *Nocardia* spp, dar și infecții virale, în special VZV.
- Inhibitorii de TNF (*tumor necrosis factor*) predispun la infecții cu *Mycobacterium tuberculosis*, sau alte *Mycobacterium* spp, *Listeria* spp, malarie sau encefalite herpetice [8].
- Anticorpii monoclonali sunt asociați cu diverse infecții cum ar fi: infliximabul cu herpesul zoster, natalizumabul cu leucoencefalita focală progresivă, iar eculizumabul cu infecția meningococică diseminată [1].

- Transplantul medular predispune la infecţii cu stafilococi, streptococi, bacili Gram-Negativi, *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *P. jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, virusuri cu tropism respirator sau enteric, CMV, VZV, EBV, HSV, etc [2].
- Transplantul de organ creşte susceptibilitatea gazdei şi apariţia infecţiilor cu *P. jiroveci*, *Toxoplasma* spp, cu *Nocardia* spp, *Listeria* spp, *Mycobacterium* spp, *Candida* spp, CMV, VZV, HSV, EBV, virusul JC.

3. EPIDEMIOLOGIE ŞI ETIOPATOGENIE

În scop didactic, bolile infecţioase la imunodeprimaţi au fost clasificate în acest material în funcţie de aparatul / sistemul pe care-l afectează.

3.1. Meningitele şi encefalitele

Pacienţii imunodeprimaţi (limfoame, leucemii, pacienţii aflaţi sub tratament chimioterapic, pacienţi cu transplant medular) sunt predispuşi la meningite cu criptococ sau *Listeria* spp.
Pacientul splenectomizat sau cu hipogamaglobulinemii va fi predispus la infecţii cu bacterii încapsulate (*S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) [7].
Encefalitele la imunodeprimaţi pot fi datorate VZV, CMV, HSV, JC virus. Infecţiile cerebrale localizate (monofocale sau plurifocale) pot fi datorate *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* spp, *Aspergilus* spp.

Cryptococcus neoformans este un fung încapsulat, ubicuitar, provenind cel mai frecvent din excrementele porumbeilor. Majoritatea cazurilor de criptococoză la om sunt produse de serotipurile A şi D [9]. Serotipurile B şi C, *C. gattii* sunt ubicuitare în zonele tropicale şi subtropicale şi pot fi izolate din copacii de eucalipt sau din aerul din jurul acestora [10].
C. neoformans poate produce infecţii la pacienţii cu deficit al imunităţii celulare: infecţia cu HIV, transplantul de organ, tratamentul cu corticosteroizi, sarcoidoza. Transmiterea se realizează pe cale inhalatorie cu apariţia infecţiei pulmonare şi ulterior prin fungemie producându-se şi diseminarea la nivelul altor organe. Nu au fost înregistrate cazuri de transmitere interumană. A fost descrisă inclusiv transmiterea în timpul transplantului, când organele donorului sunt infectate cu *C. neoformans* [11].
JC virus este un virus oportunist din familia *Polyomavirus* responsabil de apariţia leucoencefalopatiei multifocale progresive (LEMP). Apare cel mai frecvent la pacientul cu infecţie HIV în stadiul de SIDA şi mult mai rar la pacienţii cu patologie oncohematologică sau pacienţii transplantaţi. Boala se caracterizează prin apariţia unor leziuni demielinizante în substanţa albă subcorticală, care menajează nervul optic şi măduva spinării [12].
LEMP apare prin reactivarea virusului JC, 90% din indivizii sănătoşi prezentând anticorpi împotriva acestui virus. Virusul pătrunde în organism pe cale respiratorie sau digestivă, ulterior devenind latent în ţesutul renal, nervos sau limfatic [13].
Toxoplasmoza cerebrală apare de obicei la pacientul imunodeprimat prin infecţie HIV (cu numărul limfocitelor CD4 < 200/mmc) ca şi reactivare a chisturilor latente de ***Toxoplasma gondii*** de la nivel cerebral. *T. gondii* este un protozoar intracelular [14].

Citomegalovirusul (CMV) este un virus ADN din familia Herpesviridae, care are răspândire ubicuitară şi care infectează un procent mare din populaţia generală. În ţările în curs de dezvoltare, majoritatea indivizilor se infectează în copilărie, spre deosebire de ţările dezvoltate, unde până la 50% din populaţia adultă este încă neinfectată (seronegativă) [15].
Există trei tipuri de infecţie cu CMV:

- Primoinfecţia - responsabilă de aproximativ 60% din cazurile diagnosticate
- Reactivarea virusului latent - 10-20% din cazurile diagnosticate
- Suprainfecţia în timpul transplantului a unui pacient seropozitiv pentru CMV, cu virus CMV latent provenit de la donor - 20-40% din cazuri [16].

La pacientul imunocompetent, primoinfecţia este de obicei asimptomatică şi survine în copilărie, după care virusul rămâne latent în organismul uman, de unde se poate reactiva ulterior, în condiţii de imunosupresie. Infecţia CMV simptomatică (primoinfecţie sau reactivare) apare mai frecvent la pacientul cu infecţie HIV, pacientul transplantat, pacientul aflat sub corticoterapie sau sub alte terapii imunosupresoare (inhibitori de TNF alfa) [17].
CMV poate produce sindrom febril prelungit de origine necunoscută, cu afectarea diverselor organe: hepatită, pneumonie, mielită, colită, uveită, retinită, neuropatie, encefalită. Calea de transmitere este de obicei prin

contact direct apropiat, de la o persoană la alta. Poate fi transmis și transplacentar, prin transfuzii de sânge, transplant de organe, lapte matern sau prin contact sexual [17].
Infecțiile neurologice produse de CMV apar de obicei la pacientul cu infecție HIV în stadiul terminal (limfocite CD4 sub 50/μL) și pot îmbrăca diverse forme clinice: encefalită, ventriculită, retinită, mielită, neuropatii periferice [18]. Prognosticul unei afectări neurologice CMV la un astfel de pacient este de supraviețuire sub 3 luni, cu mortalitate de 100% în absența terapiei antivirale specifice. Supraviețuirea crește în momentul inițierii unei terapii ARV eficiente, cu menținerea unui prognostic rezervat datorită stadiului avansat al infecției HIV [17].

3.2. Infecțiile digestive

Clostridium difficile este un agent etiologic frecvent întâlnit în sindromul diareic survenit la pacientul imunodeprimat, mai ales dacă acesta a primit tratament antibiotic sau chimioterapic [7].
Tiflita (colită necrozantă) poate apărea la pacientul imunodeprimat, neutropenic, post-chimioterapie. Ea se manifestă prin febră, diaree și durere spontană și la palpare în cadranul inferior drept. Imagistica relevă îngroșarea peretelui intestinal la nivelul cecului. Hemoculturile se pozitivează cu enterobacterii de la nivelul tractului intestinal, datorită fenomenului de translocație bacteriană.
CMV poate determina atât colită, cât și esofagită la pacientul cu antecedente de transplant de organ sau transplant medular, la pacientul cu infecție HIV în stadiul SIDA, la pacientul aflat sub tratament cu doze mari de corticosteroizi sau cu imunosupresoare [16].
Reactivarea hepatitei B este caracterizată prin reapariția sau creșterea viremiei ADN VHB în serul pacientului cu infecție VHB inactivă anterior. Reactivarea este favorizată de chimioterapie, terapie imunosupresoare sau imunomodulatoare pentru bolile autoimune sau pentru transplant [19]. Ea se manifestă clinic printr-un tablou de hepatită acută severă, deseori cu evoluție fulminantă către insuficiență hepatică sau deces.

3.3. Pneumoniile

La imunodeprimați, leziunile pulmonare localizate sunt datorate cel mai frecvent *Legionella* spp. sau *Mycobacterium* spp, leziunile nodulare sunt cauzate de fungi (*Mucor* spp. și *Aspergillus* spp.) sau *Nocardia* spp, iar leziunile difuze sunt de obicei produse de virusuri (CMV), *Pneumocystis jiroveci*, *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia* spp. și *Mycobacterium* spp. [7].
Pneumocystis jiroveci este un fung care produce cel mai frecvent infecții oportuniste amenințătoare de viață la pacientul cu infecție HIV. El este clasificat ca un fung unicelular, dar nu răspunde la tratamentul antifungic [20]. *Pneumocystis jiroveci* este un microorganism întâlnit pretutindeni (ubicuitar), inclusiv în plămânii pacienților imunocompetenți. Pneumocistoza apare la pacientul cu deficit imun atât umoral, cât și celular, cu creșterea permeabilității alveolare și apariția hipoxemiei, alcalozei respiratorii, dar și modificarea capacității pulmonare și a capacității vitale [21].
La pacienții cu infecție HIV, înainte de utilizarea HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*), incidența pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci* (PJP) era de aproximativ 70 – 80%, dar incidența PJP a scăzut semnificativ după introducerea HAART și a profilaxiei PJP [20].
Sunt descrise și cazuri de infecție cu *Pneumocystis jiroveci* extrapulmonare, la nivelul sistemului nervos central, măduvei, ganglionilor, tiroidei, ochilor, tractului gastrointestinal [20].
Tuberculoza (TB) este o infecție multisistemică, datorată ***Mycobacterium tuberculosis***, un bacil acido-alcoolo-rezistent. Prevalența TB este în scădere în SUA, dar în creștere în țările subdezvoltate și în cele în curs de dezvoltare. Cea mai frecventă localizare a bolii este la nivel pulmonar (85% din cazuri), tuberculoza extrapulmonară fiind datorată atât infecției primare, cât și reactivării unei infecții latente [22]. Pacienții la risc pentru TB sunt cei cu infecție HIV, cei cu istoric de terapie anti-TB în antecedente, cei cu testare cutanată pozitivă la tuberculină, cei care au călătorit sau provin din țări endemice pentru TB, pacienții fără locuință sau cei din detenție [22].
La nivel global, în 2016 s-a atins pragul de 10.4 milioane cazuri de TB în lume și 1.7 milioane de decese [23]. De menționat că în fruntea clasamentului în ceea ce privește incidența TB sunt India, Indonezia și Nigeria, iar în clasamentul infecției cu *M.tuberculosis* multi-rezistent la antibiotice locurile fruntașe sunt ocupate de India și China [24].
Bacteriile din Complexul *Mycobacterium avium* (MAC) produc inițial o patologie pulmonară, care disemineză ulterior, cu afectarea ganglionilor limfatici, ficatului, splinei, măduvei hematogene și SNC. Infecția apare cel mai frecvent la pacientul imunodeprimat prin: infecție HIV în stadiul SIDA (cu numărul LT CD4<50 celule/mmc), leucemie cu celule păroase, chimioterapie [25].
MAC se transmit pe cale inhalatorie în tractul respirator și prin ingestie în tractul gastro-intestinal. Acestea ajung ulterior în macrofagele din laminei propria, după care disemineză spre ganglionii limfatici [26].

3.4. Infecțiile cutanate și de părți moi

Infecțiile cutanate la pacientul imunodeprimat sunt datorate atât germenilor incriminați în mod clasic în acestă patologie (stafilococ, streptococ), cât și ***P. aeruginosa***, care conduce la apariția ectimei. Ectima apare mai ales la pacientul neutropenic (< 500 neutrofile/mmc) [7].

3.5. Infecțiile de cateter

Infecțiile de cateter sunt produse cel mai frecvent de stafilococul auriu, alți germeni incriminați fiind: *Acinetobacter* spp, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas* spp, *Burkholderia cepacia*. Aceste infecții sunt dificil de eradicat numai cu terapie antibiotică, esențială fiind extragerea cateterului [7].

4. MANIFESTĂRI CLINICE

4.1. Meningitele și encefalitele la pacientul imunodeprimat

Meningita criptococică se traduce clinic prin cefalee, febră, fotofobie, greață, diplopie, iar la examenul obiectiv se identifică un pacient letargic, obnubilat, comatos [10]. Semnele de iritație meningiană sunt discrete sau absente.

Encefalita cu virus JC are în tabloul clinic confuzie, tulburări de personalitate, ataxie, hemipareză, afectarea vederii, afazie, deficite senzoriale și foarte rar febră, cefalee, greață și vărsături [27].

Toxoplasmoza cerebrală prezintă febră, cefalee, deficite neurologice de focar sau convulsii. Datorită edemului cerebral pot dezvolta demență, confuzie, somnolență mergând până la comă [14].

Infecția neurologică cu CMV se exprimă clinic prin: confuzie, manifestări neurocognitive, semne neurologice de focar, paralizie de nervi cranieni.

4.2. Infecțiile digestive la pacientul imunodeprimat

În **esofagita CMV** pacientul prezintă febră, odinofagie, disfagie, durere retrosternală, greață, vărsături, dureri abdominale, diaree, scădere ponderală. Examenul obiectiv relevă adenopatii, faringe eritematos cu posibile ulcerații.

În **colita CMV** simptomele predominante sunt febra, diareea apoasă +/- sânge, dureri abdominale, greața, vărsături, scădere ponderală, etc. La examenul obiectiv se identifică un pacient posibil febril, cu abdomen dureros la palpare, inițial la nivelul colonului descendent și al sigmoidului, ulterior generalizându-se cu apariția semnelor de iritație peritoneală [28].

Complicațiile esofagitei CMV pot fi apariția de stricturi, perforații sau pseudoanevrisme [16], iar complicațiile colitei CMV includ megacolon toxic, colită necrozantă, perforații, peritonită, sepsis, inclusiv deces.

4.3. Pneumoniile la pacientul imunodeprimat

Infecțiile pulmonare la pacientul imunodeprimat sunt dificil de evidențiat mai ales la pacientul neutropenic, neexistând modificări evidente la examenul obiectiv sau la examinarea macroscopică a sputei.

În **pneumonia criptococică** pacientul prezintă: tuse, durere toracică, febră joasă, dispnee până la sindrom de detresă respiratorie, scădere ponderală. După patologia neurologică și respiratorie, următoarea localizare ca și frecvență a infecției criptococice este criptococoza cutanată, unde pacientul prezintă papule, pustule, ulcere, ajungând până la leziuni de celulită necrozantă [10].

În **pneumonia cu *P. jiroveci*** cele mai frecvente simptome sunt dispneea progresivă, tusea seacă, urmate de febră, frison, scădere ponderală. Evoluția acestei boli la pacientul infectat cu HIV este subacută (lentă) față de alte categorii de pacienți imunodeprimați. La examenul fizic pacienții prezintă febră, tahipnee și tahicardie, iar examenul obiectiv pulmonar poate identifica auscultator prezența de raluri la jumătate dintre pacienți. Cazurile severe pot prezenta cianoză și tiraj intercostal [29]. Cea mai severă complicație a PJP este un sindrom similar cu sindromul de detresă respiratorie acută a adultului, în care pacienții pot necesita intubație orotraheală [20].

Tuberculoza are un tablou clinic diferit în funcție de localizarea acesteia, de la tuse, transpirații nocturne, febră, scădere ponderală, hemoptizii, durere toracică în afectarea pulmonară, la cefalee persistentă mai mult de 2 săptămâni, febră joasă, confuzie până la comă în meningita TB [22].

Infecția cu MAC se caracterizează prin febră de origine necunoscută la un pacient cu un număr de LTCD4 sub 50 celule/mmc, însoțită de transpirații, scădere ponderală, astenie fizică, diaree, dureri abdominale în etajul superior [30].

5. DIAGNOSTIC

Diagnosticul de laborator presupune inițial evaluarea pacientului cu hemoleucograma, sindrom biologic inflamator, biochimie serică, hemoculturi, culturi și frotiuri de la locul infecției. Pot fi efectuate inclusiv teste

rapide de identificare a antigenelor incriminate în patologia pacientului imunodeprimat: streptococul beta hemolitic de grup A, pneumococul, *Cryptococcus* spp, *Clostridium difficile*, virusul gripal, adenovirusul, rotavirusul [2].

Se va evalua inclusiv cauza și gradul imunosupresiei prin:

- Evaluarea funcției limfocitelor B: dozarea IgM, IgG, evaluarea numărului limfocitelor CD19 și CD20, dozarea titrului anticorpilor postvaccinare,
  Evaluarea numărului limfocitelor T (inclusiv a subpopulației limfocitelor), a numărului neutrofilelor, dozarea fracțiunilor complementului [2].

Diagnosticul infecției criptococozice se realizează în funcție de localizare astfel:

- În infecție cutanată: biopsie cu efectuarea de frotiuri și culturi;
- În meningită: imagistică cerebrală, examen LCR cu efectuarea de frotiuri colorație cu tuș de China, culturi pe medii Sabouraud, teste de aglutinare din LCR;
- În pneumonie: lavaj bronhoalveolar cu efectuarea de frotiuri și culturi [10].

Diagnosticul infecției cu JC virus se realizează prin:

- Metode imagistice: RMN cerebral, care evidențiază leziuni multifocale, asimetrice, localizate periventricular, parieto-occipital, la nivelul centrum semiovale sau în cerebel.
- Identificarea și evaluarea cantitativă a ADN viral din LCR este considerată cea mai sensibilă evaluare [27].

Diagnosticul toxoplasmozei cerebrale se realizează prin:

- Metode imagistice: RMN cerebral care evidențiază leziuni multiple, cu zonă centrală de necroză și edem perilezional, cu aspect sugestiv pentru abcese cerebrale [14].

Diagnosticul infecției CMV poate fi realizat prin:

- Evidențierea / cuantificarea ADN-CMV în ser, în diverse fluide biologice sau în țesuturi biopsiate.
- Evidențierea / cuantificarea antigenului viral pp65 în ser.
- Evidențierea modificărilor histopatologice specifice CMV („*leziuni în ochi de bufniță*") în țesuturile organului afectat este metoda care certifică implicarea CMV în afectarea de organ respectivă. Uneori, simpla prezență a ADN-CMV în fluidele biologice poate fi expresia unei excreții virale asimptomatice de CMV, fără a cauza însă și leziuni la nivelul organului respectiv, situație în care CMV este prezent ca un „pasager inofensiv" în fluidul biologic respectiv.
- Identificarea anticorpilor IgG și IgM anti-CMV, cu mențiunea că diagnosticul serologic are numai valoare orientativă.
- La pacientul transplantat, cel mai frecvent se utilizează tehnici de detectare a antigenului pp65 sau tehnica PCR pentru identificarea ADN-CMV (ex în LCR).
- Examenul IRM poate evidenția uneori leziuni pseudotumorale, dar mai frecvent poate identifica hiperintensitatea substanței albe în T2, leziuni cu aspect similar cu cele din encefalopatia HIV [31]. Localizarea specifică pentru leziunile CMV este cea periventriculară.
- Diagnosticul esofagitei sau colitei CMV se poate realiza prin:
  - Endoscopie și biopsierea leziunilor, cu vizualizarea celulelor gigante, multinucleate, cu incluziuni mari intranucleare, cu aspect caracteristic CMV în "*ochi de bufniță*"
  - Evidențierea antigenului pp65 al CMV prin colorarea cu anticorpi imunoflorescenți.
  - Poate fi evaluată inclusiv încărcătura virală de ADN-CMV din biopsia gastrointestinală [16].
- La pacientul cu pneumonie, pe lângă imaginea radiologică sugestivă, CMV se poate pozitiva în lavajul bronhoalveolar prin tehnici PCR. Este însă necesară excluderea altor etiologii oportuniste posibil implicate în pneumonia unui pacient imunodeprimat (TBC, Mycobacterii atipice etc).

Diagnosticul pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci (PJP)* se poate realiza prin:

- Lactat dehidrogenaza (LDH) este un marker ce reflectă afectarea pulmonară, dar poate sugera și evoluția spre eșec terapeutic și prognosticul nefavorabil al cazului [20].
- La radiografia pulmonară se observă infiltrat interstițial difuz, dar uneori aspectul radiografic este normal. La examinarea CT aspectul clasic este de infiltrat pulmonar difuz "în geam mat", predominant în câmpurile mijlocii, perihilar. Important de menționat este că un CT normal nu exclude PJP [32].
- Examenul de spută este extrem de important atunci când se suspicionează PJP. *Pneumocystis jiroveci* poate fi evidențiat în sputa indusă cu ajutorul unei soluții saline hipertone, examinarea sputei spontane având sensibilitate scăzută [33]. Sunt necesare colorații speciale de impregnare argentică.
- Lavajul bronhoalveolar poate fi folosit la pacienții la care examenul de spută indusă este negativ, sau la pacienții la care nu se poate efectua procedura de spută indusă [34].

- Biopsia pulmonară are sensibilitate 100% [20].

Diagnosticul de tuberculoză (TB) se poate realiza prin:

- Metode de screening:
  - testul cutanat Mantoux cu derivat proteic purificat
  - determinarea eliberării de interferon gamma (IGRA sau Quantiferon TB gold), cu mențiunea că acestea nu pot diferenția infecția latentă de cea activă [22].
- Pentru a identifica o *infecție tuberculoasă activă* se poate recolta spută sau orice alt produs patologic în funcție de localizarea infecției cu efectuarea de:
  - Frotiu Ziehl-Neelsen,
  - Culturi pe medii specifice
  - Determinarea materialului genetic prin tehnici de PCR (*Polymerase Chain Reaction*) [22].
- Tuturor pacienților diagnosticați cu TB li se recomandă recoltarea serologiei HIV.
- Radiografia pulmonară va evalua afectarea pulmonară cu recomandarea de inițiere a terapiei antituberculoase la cei cu imagini sugestive de TB și frotiuri pozitive pentru bacili acid alcool rezistenți (BAAR).
- Examenul CT este recomandat în cazurile în care imaginea radiografică nu este relevantă [22].

Diagnosticul infecțiilor cu Mycobacterii atipice (MAC) se poate realiza prin:

- Frotiurile și culturile din produsele patologice prelevate pot identifica MAC.
- Există un test imunoenzimatic care poate detecta IgA împotriva glicopeptidului *"core"* specific MAC. Testul are o sensibilitate și o specificitate de 84%, respectiv 100%. La pacientul cu suspiciune de infecție pulmonară cu MAC sau de infecție diseminată cu MAC, se recomandă recoltarea unei serologii HIV [26].
- În patologia pulmonară cu suspiciune de infecție MAC se recomandă efectuarea unei radiografii pulmonare sau CT.
- În limfadenita cu MAC se recomandă biopsierea sau excizia unui ganglion limfatic [26].

6. TERAPIE

Pentru **infecțiile bacteriene** la pacientul imunodeprimat trebuie aleasă terapia antibiotică specifică și adecvată în funcție de susceptibilitatea bacteriei la antibiotice pe antibiogramă și ținând seama de farmacocinetica și farmacodinamia antibioticului, dar și de interacțiunile medicamentoase cu terapia cronică a pacientului.

În **infecția criptococică** tratamentul are 2 etape:

- Tratament de atac cu amfotericină B liposomală, pe cale intravenoasă timp de 2 săptămâni.
- Terapie de consolidare cu fluconazol pentru încă 8 săptămâni.
  La pacientul cu infecție HIV, terapia cu fluconazol continuă până la creșterea numărului limfocitelor CD4 la peste 100/mmc și până când încărcătura virală HIV rămâne nedetectabilă pentru mai mult de 3 luni [10].

În **encefalita CMV**, tratamentul antiviral cât mai precoce este esențial și are 2 etape:

- Tratament de atac cu ganciclovir și foscarnet pe cale intravenoasă
- Tratament de întreținere cu valganciclovir per os, pe termen lung, până la creșterea numărului de limfocite CD4+ peste 100 –150 / mmc [17].

Tratamentul **toxoplasmozei cerebrale** la pacientul imunodeprimat se realizează cu pirimetamină, sulfadiazină sau clindamicină și leucovorin, timp de 6 săptămâni. Printre alternativele la tratament se numără: trimetroprim-sulfametoxazol (TMP-SXT), iar la femeia gravidă spiramicina [14].

Tratamentul **pneumoniei cu *Pneumocystis jiroveci*** se face de elecție cu TMP-SXT (cu toate că agentul etiologic este un fung), iar printre terapiile de rezervă se numără: pentamidina, dapsona sau atorvaquona. Durata terapiei este de 21 zile la pacientul cu infecție HIV și de 14 zile la ceilalți pacienți. Terapia adjuvantă cu corticosteroizi este utilizată doar la pacientul cu infecție HIV și formă severă de pneumonie cu *Pneumocystis jiroveci* [20].

Tratamentul tuberculozei active se realizează cu 4 antituberculoase (rifampicină, izoniazidă, etambutol și pirazinamidă) timp de 2 luni, ulterior se continuă cu 2 antituberculoase (rifampicină și izoniazidă) minim 4 luni. În cazul infecțiilor cu germeni multirezistenți durata terapiei se prelungește și se va asocia terapiei anti-TB un antituberculos de rezervă (de linia a doua) [22].

Tratamentul infecției TB latente se realizează timp de 9 luni cu izoniazidă, în cazul pacienților cu infecție HIV, pacienților transplantați sau imunodeprimați din diferite cauze (corticoterapie, antagoniști TNF-α, etc.) sau a contacților pacienților cu TB [35].

Tratamentul infecției cu MAC se realizează cu asocieri de 2 – 3 medicamente (claritromicină + etambutol + rifampicină) pentru cel puțin 12 luni. Aminoglicozidele, quinolonele, linezolidul sunt considerate terapie de rezervă [36].
Important de menționat este că la pacientul cu infecție HIV este esențială inițierea terapiei antiretrovirale după începerea tratamentului pentru infecția oportunistă.
În ceea ce privește reactivarea hepatitei B, este recomandată inițierea terapiei antivirale cu analogi nucleozidici (Entecavir, Tenofovir) înaintea terapiei imunosupresoare, pentru a preveni apariția unei hepatite acute fulminante severe prin reactivarea VHB [19].

7. PROFILAXIE

Profilaxia primară la pacientul imunodeprimat se bazează pe **vaccinare.**

- Se recomandă vaccinare:
  - Cu cel puțin 4 săptămâni anterior inițierii terapiei imunosupresoare, pentru vaccinurile vii atenuate
  - Cu cel puțin 2 săptămâni înaintea inițierii terapiei imunosupresoare, pentru vaccinurile inactivate.
- Pacienții cu imunodepresie severă ar trebui să primească anual, toamna, vaccin antigripal inactivat.
- Vaccinuri vii atenuate sunt contraindicate la pacienții imunodeprimați și la gravide [2].
- Pentru a proteja pacientul imunodeprimat, contacții acestuia (membrii familiei și anturajul apropiat) trebuie să fie vaccinați complet, inclusiv să fie vaccinați anual antigripal [2].

Profilaxia primară a PJP este utilizată la pacientul imunodeprimat fără istoric de PJP și se efectuează cu biseptol (TMP-SMX), aceasta fiind indicată atunci când numărul limfocitelor CD4 este sub 200/mmc sau la pacienții cu candidoză orofaringiană, pacienții imunodeprimați cu febră de mai mult de 2 săptămâni, copiii infectați HIV în primul an de viață și ulterior în funcție de valoarea CD4. **Profilaxia secundară** a **PJP** se folosește la pacientul cu istoric de PJP [37]. În plus, trebuie recomandată și renunțarea la fumat, aceasta fiind o măsură preventivă importantă la pacientul cu infecție HIV [20]. Profilaxia primară și secundară a PJP pot fi oprite după creșterea și menținerea numărului de limfocite CD4 la peste 200/mmc timp de 3 luni consecutiv. Dacă la un moment dat numărul de limfocite CD4 scade sub 200/mmc, profilaxia PJP va reîncepe. La pacienții la care PJP apare la o valoare a CD4 peste 200/mmc, profilaxia trebuie continuată toată viața [38]. La pacientul neinfectat HIV nu există indicația de profilaxie specifică a PJP [20].

Profilaxia primară a toxoplasmozei este similară cu cea din PJP. **Profilaxia secundară** se efectuează cu sufladiazină/clindamicină+pirimetamină+acid folinic sau dacă este necesară și profilaxia concomitentă a PJP, atunci se optează pentru TMP-SMX [37].

Profilaxia secundară a infecției criptococice se efectuează cu fluconazol până când numărul limfocitelor CD4 crește la peste 100/mmc, iar viremia HV rămâne nedetectabilă mai mult de 3 luni [38]. Pentru infecția criptococozică nu se recomandă profilaxie primară.

Profilaxia secundară a infecției cu CMV se efectuează cu valganciclovir sau ganciclovir până la creșterea numărului de limfocite CD4 peste 200/mmc și până când ARN-HIV rămâne nedetectabil mai mult de 3 luni [37]. Pentru infecția CMV nu se recomandă profilaxie primară

Profilaxia primară împotriva complexul *Mycobacterium avium* se efectuează cu claritromicină sau azitromicină atunci când numărul limfocitelor CD4 scade sub 50/mmc, aceasta oprindu-se atunci când numărul limfocitelor CD4 va crește la peste 100 celule/mmc pentru mai mult de 3 luni. Rifabutinul poate fi considerat ca și alternativă în profilaxia primară. După o infecție cu bacterii din complexul *Mycobacterium avium se recomandă* **profilaxia secundară împotriva complexului *Mycobacterium avium*** cu claritromicină + etambutol până la creșterea CD4 la peste 100 celule/mmc pentru mai mult de 6 luni [26, 37].
Pacienții la risc pentru reactivarea VHB vor fi testați cu AgHBs și Anti-HBc, iar în cazul în care testele vor fi pozitive vor primi în scop profilactic analogii nucleozidici cu barieră genetică înaltă (entecavir sau tenofovir). Profilaxia va debuta înaintea chimioterapiei și va continua 6 luni după terminarea chimioterapiei [19].

Bibliografie

[1]. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. Microbiol Spectr. 2016;4(4):1-43.

[2]. Schreier R. Infections in the Immunocompromised Host. 2015 [accesat 12 Ian 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/973120-overview#a5.

[3]. Fried AJ, Bonilla FA. Pathogenesis, diagnosis, and management of primary antibody deficiencies and infections. Clin Microbiol Rev. 2009;22(3):396-414.

[4]. Adeli MM, Buckley RH. Why newborn screening for severe combined immunodeficiency is essential: a case report. Pediatrics. 2010;126(2):e465-9.

[5]. Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. Br J Dermatol. 2017; 177(2):373-81.

[6]. Idossa DW, Simonetto DA. Infectious Complications and Malignancies Arising After Liver Transplantation. Anesthesiol Clin. 2017;35(3):381-93.

[7]. Finberg R. Infections in patient with cancer. *Harrison's Infectious Diseases. 2nd Edition.* New York; McGraw – Hill, 2013. p. 129-43.

[8]. Sawai T, Nakao T, Koga S, et al. Miliary tuberculosis with co-existing pulmonary cryptococcosis in non-HIV patient without underlying diseases: a case report. BMC Pulm Med. 2018;18(1):6.

[9]. Cordoba S, Isla MG, Szusz W, et al. Susceptibility profile and epidemiological cut-off values of Cryptococcus neoformans species complex from Argentina. Mycoses. 2016;59(6):351-6.

[10]. King JW. Cryptococcosis. 2017 [accesat 2 Feb 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/215354-overview#a1.

[11]. Shaheen AA, Somayaji R, Myers R, Mody CH. Epidemiology and trends of cryptococcosis in the United States from 2000 to 2007: A population-based study. Int J STD AIDS. 2018;29(5):453-60.

[12]. Alstadhaug KB, Myhr KM, Rinaldo CH. Progressive multifocal leukoencephalopathy.Tidsskr Nor Laegeforen. 2017;137(23-24).

[13]. Balushi AA. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in HIV. 2016 [accesat 21 Ian 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/1167145-overview#a2.

[14]. Hökelek M. Toxoplasmosis. 2017 [accesat 31 Ian 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/229969-overview#a6.

[15]. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003-2006. Open Forum Infect Dis. 2016;3(1):ofv193.

[16]. Velocci V. Cytomegalovirus Esophagitis Overview of Cytomegalovirus. 2017. [accesat 28 Ian 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/1952121-overview#a1.

[17]. Akhter K. Cytomegalovirus (CMV). 2017 [accesat 22 Feb 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/215702-overview.

[18]. Uppal G. Cytomegalovirus Encephalitis in HIV. 2017 [accesat 21 Feb 2018]. Disponibil la https://emedicine.medscape.com/article/1167229-overview#a1.

[19]. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. Hepatology. 2009;49(5 Suppl):S156-65.

[20]. Bennett NJ. Pneumocystis jiroveci Pneumonia (PJP) Overview of Pneumocystis jiroveci Pneumonia. 2017 [accesat 29 Dec 2017]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/225976-overview.

[21]. Miller R. Pneumocystis pneumonia in humans is caused by P jiroveci not P carinii. Thorax. 2004;59(1):83; author reply -4.

[22]. Herchline T. Tuberculosis (TB). 2017 [accesat 21 Mar 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/230802-overview#a6.

[23]. CDC. Tuberculosis (TB). Data and Statistics. 2018 [accesat 11 Apr 2018]. Disponibil la: https://www.cdc.gov/tb/statistics/default.htm.

[24]. WHO. Global tuberculosis report 2017. 2017 [accesat 13 Apr 2018]. Disponibil la: http://www.who.int/tb/publications/global_report/MainText_13Nov2017.pdf?ua=1.

[25]. Claeys TA, Robinson RT. The many lives of nontuberculous mycobacteria. J Bacteriol. 2018.

[26]. Koirala J. Mycobacterium Avium Complex (MAC). 2017 [accesat 22 Mar 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/222664-overview.

[27]. Roos K, Tyler K. Meningitis, encephalitis, brain abscess, and empyema. *Harrison's Infectious Diseases. 2nd Edition*. New York; McGraw Hill, 2013. p. 330-69.

[28]. Heuman D. Cytomegalovirus Colitis. 2017 [accesat 5 Feb 2018]. Disponibil la: https://emedicine.medscape.com/article/173151-overview.

[29]. Apisarnthanarak A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. Clin Chest Med. 2005;26(1):47-55.

[30]. Lande L, George J, Plush T. Mycobacterium avium complex pulmonary disease: new epidemiology and management concepts. Curr Opin Infect Dis. 2018;31(2):199-207.

[31]. Robinson-Papp J, Simpson DM. Neuromuscular diseases associated with HIV-1 infection. Muscle Nerve. 2009; 40(6):1043-53.
[32]. Feldman C. Pneumonia associated with HIV infection. Curr Opin Infect Dis. 2005;18(2):165-70.
[33]. Singhal R, Mirdha BR, Guleria R. Human pneumocystosis. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2005;47(4):273-83.
[34]. Dahiya S, Mathur SR, Iyer VK, et al. Diagnosis of Pneumocystis pneumonia by bronchoalveolar lavage cytology : experience at a tertiary care centre in India. Indian J Chest Dis Allied Sci. 2005;47(4):259-65.
[35]. CDC. Tuberculosis. Deciding When to Treat Latent TB Infection. 2018 [accesat 11 Apr 2018]. Disponibil la: https://www.cdc.gov/tb/topic/treatment/decideltbi.htm.
[36]. Adelman MH, Addrizzo-Harris DJ. Management of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2018;24(3):212-9.
[37]. EACS European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines 9.0. 2017 [accesat 21 Mar 2018]. Disponibil la: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
[38]. Bennett NJ. HIV Infection and AIDS. 2017 [accesat 28 Dec 2017]. Disponibil la: http://emedicine.medscape.com/article/211316-overview.
[39]. E. Pilly. Maladies Infectieuses et tropicales. 26-eme Edition, 2018. Cap. 129. Infections et immunosupresions, pag 608-613.

Capitolul 28. INFECȚIILE TRACTULUI URINAR

Șef Lucrări Dr. Liliana Lucia Preoțescu

1. INTRODUCERE ȘI DEFINIȚII

Bacteriuria: prezența bacteriilor în urină.
Bacteriuria semnificativă: prezența a > 10^5 germeni /mL urină.
Infecția urinară: manifestările clinice ale inflamației induse de stabilirea germenilor în tractul urinar.
Infecție urinară joasă: limitarea infecției la nivelul vezicii urinare si a uretrei.
Infecție urinară înaltă: propagarea infecției prin ureter, spre bazinet, calice, rinichi, cu apariția de manifestări clinice specifice.

2. ETIOLOGIE

Infecțiile de tract urinar (ITU) sunt în marea lor majoritate *monobacteriene.*

2.1. ITU simple, episodice

Flora rezidentă perigenitală și perianală, alcătuită predominent din bacili Gram negativi (BGN), reprezintă sursa de infecție pentru ITU, bacteriile de la acest nivel putând depăși mecanismele locale de apărare. Tulpinile uropatogene de *Escherichia coli* sunt expresia eficienței acestor mecanisme bacteriene de depășire a apărării locale. Adenovirusurile pot cauza infecții urinare în special la copii și adolescenți, cistita hemoragică fiind una din formele clinice particulare produse de adenovirusuri.

2.2. ITU recurente

ITU recurente apar de obicei în prezența unor factori favorizanți și sunt produse de următorii agenți etiologici: *Proteus spp, Klebsiella spp, Pseudomonas spp, Acinetobacter spp, Enterobacter* spp, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, Candida* spp. Aceste microorganisme nu au capacitate invazivă, dar posedă abilitatea de a adera și a persista la nivel urotelial în prezența unor factori favorizanți. Principalii factori favorizanți sunt:

- Diabetul zaharat necontrolat - care conduce la inhibarea activării neutrofilelor
- Cauze mecanice de obstrucție și stază urinară (ex.prolaps genital însoțit de cistocel)
- Cauze neurogene de stază urinară (ex. vezică neurogenă sau leziuni medulare)
- Tumori
- Atrofia mucoasei vaginale și modificarea profilului hormonal în urma instalării menopauzei la femei
- Adenomul de prostată la bărbați
- Existența refluxului vezico-ureteral sau a hidronefrozei
- Litiaza renală
- Prezența unui corp străin,
- Administrarea unor terapii sistemice imunosupresoare etc.

Ținând cont și de rezistența bacteriilor la antibiotice, ITU recurente reprezintă forma clinică cea mai dificil de abordat din punct de vedere al obținerii vindecării bacteriologice.
Importanța clinică
Izolarea unui agent etiologic dintre cei enumerați la ITU recurente impune o investigare completă în vederea identificării unor factorilor favorizanți sau a unor comorbidități dintre cele descrise mai sus. Trebuie reținut faptul că într-o infecție episodică simplă nu întâlnim germeni precum *Acinetobacter* spp, *Candida* spp, prezența acestora într-o infecției de tract urinar fiind condiționată de existența unor patologii care trebuie căutate și controlate.
Bacteriile anaerobe produc foarte rar ITU, deoarece urina nu reprezintă un mediu propice creșterii lor.
Infecțiile *polibacteriene* se pot întâlni la pacienții cu multiple comorbidități care necesită folosirea de catetere urinare sau la pacienții cu terapii agresive.

3. EPIDEMIOLOGIE

ITU sunt rare la copii, survenind la aproximativ 1-2% din populația infantilă [1-4]. În lipsa unor factori favorizanți, evoluția ITU la copii este de obicei favorabilă sub un tratament adecvat. După stabilirea unui diagnostic de ITU la copil, este necesară extinderea investigațiilor pentru căutarea factorilor favorizanți: reflux vezico-ureteral, malformații, obstrucții etc.

ITU la copiii de vârstă școlară sunt de cele mai multe ori asimptomatice. S-a corelat prezenta unei bacteriurii semnificative la fete cu aparitia infectiilor urinare recurente in perioada post maritala.
Incidența ITU la adulți are o distribuție diferită pe sexe. La femeile cu viață sexuală activă, există o serie de factori care cresc riscul pentru ITU: parteneri sexuali multipli, folosirea spermicidelor care modifică flora vaginală, igiena deficitară post-contact sexual. De cele mai multe ori este vorba de infecții urinare joase (cistite) și mai rar pielocistite. Femeia gravidă are risc crescut de bacteriurie simptomatică sau asimptomatică, antibioticoterapia fiind indicată în ambele situații.
Bărbații pot prezenta bacteriurie asimptomatică, cele simptomatice apărând în contexul existenței unor factori de risc: obstrucție, litiază renală, cuduri ureterale.
La vârstnici, predomină formele asimptomatice cu bacteriurie semnificativă. Cauzele sunt multiple:

- La femei: prolapsul de organe genitale cu incontinență urinară
- La bărbați: hipertrofia de prostată cu obstrucția urinară secundară.
- Indiferent de sex: igiena deficitară și sondarea urinară iterativă.

Tratamentul ITU asimptomatice nu este indicat la această categorie de pacienți, atâta timp cât nu sunt prezente semne ale afectării renale (albuminurie, cilindrurie, febră sau retenție azotată). Nu trebuie uitat însă că cea mai frecventă formă de sepsis la vârstnici este urosepsisul.

4. PATOGENIE

În apariția ITU interactionează următorii factori: particularitățile tractului urinar, mecanismele de apărare locale și virulența germenilor.

Particularitățile anatomo-funcționale ale tractului urinar

O serie de particularități anatomo-funcționale ale tractului urinar contribuie la limitarea contaminării tractului urinar cu flora comensală din zona perineală:

- Micțiunile repetate (5-8 / zi) permit eliminarea germeni ajunși accidental în urină. Astfel, retenția urinară prin obstrucție și golirea parțială a vezicii urinare scad eficiența acestui mecanism.
- Proteina *Tamm Horsfall* prezentă în urină absoarbe numeroși agenți patogeni, aceștia din urmă fiind ulterior eliminați odată cu jetul urinar.
- Hipotonia urinară din medulara renală are efect bactericid pe germenii ajunși prin reflux în urină. Acest mecanism este diminuat la diabetici datorită creșterea osmolarității prin trecerea glucozei în urină.
- Lungimea uretrei la bărbați (20 cm), face dificilă ascensionarea germenilor spre vezică. La femei, uretra fiind mai scurtă (5 cm), această distanță este mai facil de parcurs de către patogeni.
- Afecțiunile anatomofuncționale ale aparatului urinar (refluxul ureteral, cudurile ureterale, rinichiul polichistic, litiaza, uretritele) sunt cauze importante de scădere a mecanismelor nespecifice de apărare, reprezentând condiții predispozante pentru ITU recurente

Uropatogenitatea germenilor

Uropatogenitatea semnifică o sumă a caracteristicilor germenilor, care le permite acestora să depășească toate mecanismele nespecifice de apărare mai sus menționate și să colonizeze sau să invadeze tractul urinar. Astfel, bacteriile uropatogene au:

- Capacitatea de a se multiplica în urină: pentru a folosi urina ca mediu de creștere, uropatogenii sintetizează guanină, arginină și glutamină.
- Aderență crescută la epiteliul urinar oferă rezistență la eliminarea prin jetul de urină. Bacteriile care sunt cel mai frecvent implicate în etiologia ITU au o aderență foarte eficientă la mucoasa tractului uriar, prin intermediul fimbriilor (care sunt de mai multe tipuri) și a capsulei polizaharidice etc.
- Capacitate invazivă, prin sinteza de hemolizine, aerobactină, factori de citotoxicitate necrozantă etc.
- Elemente care inhibă sau neutralizează răspunsul imun nespecific, fapt ce facilitează colonizarea, multiplicarea și ulterior invadarea tractului urinar:
    - Polimorfonucleare nu au receptori pentru fimbrii,
    - Cantitatea de antigen capsular K din capsula polizaharidică.

Uropatogenitatea este capacitatea germenilor de a produce boala prin infecția tractului urinar.
Urovirulența reprezintă intensitatea și agresivitatea bolii asupra funcției tractului urinar sau asupra întregului organism.
Căile de acces ale germenilor în tractul urinar sunt:

- *Calea ascendentă* – este cea mai fecvent întâlnită și urmează scenariul descris mai sus.
- *Calea hematogenă* – constă în însămânțare hematogenă a rinichiului în timpul bacteriemiilor, corticala fiind mult mai rezistentă la colonizare și la metastazarea septică decât medulara.

- *Inocularea directă a tractului urinar* în timpul unor manevre medicale invazive, efectuate în condițiile nerespectării regulilor de asepsie: puncții vezicale, tuburi de dren, sonde urinare, sau renale. În această situație sunt implicați germeni de spital, rezistenți la antibiotice, cu aderență crescută la mucoasa tractului urinar: *Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp, *Klebsiella* spp, *Enterococcus* spp, *Staphylococcus saprophyticus*.

5. TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale ITU depind de localizarea infecției la nivelul căilor urinare:

- În ITU joase (cistite): disurie, polachiurie, micțiuni imperioase, în absența febrei.
- În ITU înalte (renale): dureri lombare, uneori colicative sau iradiante spre fosa inghinală de aceași parte. Aceste simptome apar după 1-2 zile de polachidisurie și sunt însoțite de mici frisonete, febră, cefalee, afectarea stării generale, greață.

Tabloul clinic poate fi modificat de numeroase "*capcane*" precum:

- Prezența unei infecții urinare cu repercursiuni renale și/sau sistemice în absența oricarei manifestări clinice specifice de infecție urinară: la pacienți diabetici sau cu boli sistemice severe (lupus, amiloidoză, sindrom hepatorenal tip I).
- Manifestări clinice sugestive pentru infecție urinară produse de o cistită neinfecțioasă: litiază vezicală, polipi/tumori vezicale sau somatizări ale diferitelor suferințe anxios-depresive.

6. DIAGNOSTIC POZITIV

Diagnosticul unei infecții urinare cuprinde mai multe etape.

6.1. Diagnosticul de boală

Diagnosticul de boală trebuie să stabilească localizarea infecției la nvelul tractului urinar.
Un context clinic cu polachidisurie, febră și dureri lombare sugerează o suferință de tract urinar.
Confirmarea diagnosticului de boală se face prin examinarea citobacteriologică directă a urinii și cultura efectuată dintr-o probă de urină corect recoltată. Este la prima vedere un diagnostic facil, rezultatul examenului de urină fiind în general ușor de obținut.
Examinarea microscopică durectă, între lamă și lamelă, a unui preparat proaspăt din sedimentul urinii centrifugate va arată: leucocite, hematii, bacterii sau levuri, diferite tipuri de cilindri, epitelii, săruri etc (Fig. 1).
Dar cea mai dificilă parte a diagnosticului rămâne încadrarea rezultatului examenului probei de urină în contextul clinic. Se disting mai multe scenarii:

- **Urocultura pozitivă cu $>10^5$ germeni/mL asociată cu:**
  - Prezența de polachidisurie în absența febrei și în absența altor manifestări sistemice + prezența de leucocite, bacterii sau hematii nemodificate în sedimentul urinar, dar în absența semnelor de participare renală (albuminuria, cilindrii leucocitari, hematici, granuloși) = infecție urinară joasă sau CISTITA.
  - Prezența polachidisuriei + prezența febreii și a durerilor lombare surde sau colicative + prezența de leucocite, bacterii, albumină, cilindri leucocitari, cilindri hematici, granuloși în urină = suferință pielocaliceală sau PIELONEFRITA.
  - ABsența manifestărilor clinice specifice + reacție inflamatorie minimă în sedimentul urinar = BACTERIURIE SEMNIFICATIVĂ, care necesită antibioticoterapie numai la gravide. Este necesară o evaluare în vederea identificării și corectării factorilor care au condus la apariția bacteriuriei.
  - Prezența febrei și a altor elemente clinice acute (astenie, mialgii, scădere în greutate), pe fondul unor afecțiuni cronice sau a unor spitalizări prelungite, NU obligă la stabilirea unei relații cauzale între tabloul clinic și urocultura pozitivă. De cele mai multe ori este o pistă falsă, care întârzie diagnosticul și abordarea corectă a pacientului.
- **Urocultura $<10^5$ germeni/mL, poate avea diverse semnificatii:**
  - Recoltare incorectă: atunci când nu există elemente clinice de afectare a tractului urinar, iar în sediment se văd epitelii și bacterii.
  - ITU "decapitată" cu antibiotice: antibioticoterapia prealabilă recoltării uroculturii a influențat parțial evoluția bolii, motiv pentru care eficiența antibioticului trebuie evaluată după parametrii clinici și după gradul de inflamație urinară reziduală.

6.2. Diagnosticul etiologic

Diagnosticul etiologic stă la baza stabilirii conduitei terapeutice adecvate. Izolarea, identificarea și testarea sensibilității la antibiotice a bacteriei cauzale este crucială, mai ales în formele recidivante sau în cele apărute pe un teren favorizant. Sunt însă și situații în care la primul episod de infecție urinară o antibioticoterapia empirică poate controla procesul infecțios.
Urocultura se realizează prin însămânțarea urinii pe o placă Petri cu geloză lactozo-sensibilă, cu ajutorul unei anse calibrate, care are un diametru de 2 mm și conține o cantitate de 0.01 mL de urină (Fig.2).

Figura 1. Microscopia directa cu obiectiv 40X arată numeroase leococite si bacterii (de obicei bacili)

Figura 2. Placa CLED cu > 10^5 bacterii /ml (cu aspect de *Klebsiella spp*)

6.3. Diagnosticarea unei posibile cauze favorizante

Pentru diagnosticarea unei posibile cauze favorizante sunt necesare investigații paraclinice suplimentare (imagistice si non-imagistice), mai ales la primele episoade de infecție urinară.
Vor trebui evaluate:

- Boli sau condiții sistemice cu scăderea imunității nespecifice: diabet zaharat, sarcina.
- Cauze obstructive cu retenție urinară: hidronefroză, reflux vezico-ureteral, litiază renală, fistule, anemie cu hematii în seceră etc.

7. DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Diagnosticul diferențial de boală are în vedere următoarele elemente:

- Cistita poate fi similară în manifestări cu anumite condiții locale:
  - Prolaps de organe genitale la femei
  - Uretrite
  - Colon iritabil
  - Somatizări în suferințe anxios-depresive.
- Infecția urinară înaltă trebuie diferențiată de:
  - Tumori renale
  - Abces perirenal
  - Tuberculoza renală: care trebuie suspectată la pacienții cu leucociturie și uroculturi negative pe medii uzuale. Pentru confirmarea TBC renale sunt necesare uroculturi pe mediul Löwenstein și evidențierea unui aspect imagistic caracteristic la urografie, sau la tomografia renală.

Alte posibile diagnostice diferențiale includ:

- Abcese paravertebrale dezvoltate lent

- Tumori de corp vertebral toracolombar
- Zoster lombar în perioada prodrom.ală, înainte de apariția erupției

Inflamația tractului urinar apare în numeroase alte afecțiuni non-infecțioase:

- Tumora vezicală, litiaza renală, chimioterapie cu eliminare renală, cistita post-radică (după radioterapie în neoplasmele genitale).
- Glomerulonefritele și suferințele renale din boli sistemice pot fi ignorate și puse pe seama unei infecții urinare, fapt care conduce la folosirea repetată și nejustificată a antibioticelor, precum și la întârzierea evaluării și diagnosticării afectării renale din mielomul multplu, boala renală asociată infecției HIV, amiloidoză etc. Semnele clinice ale unei suferințe sistemice autoimune (lupus eritematos diseminat, poliartrita reumatoidă, sindrom Goodpasture, boala anticorpilor anti-membrană glomerulară) pot fi ignorate.
- Afecțiuni de focar care dau suferință renală la distanță: angina streptococică, infecții nestreptococice, infecții cu virus hepatitic B sau C sau infecția CMV.

8. TRATAMENT

În ITU trebuie obligatoriu avute în vedere următoarele elemente terapeutice:

- Îndepărtarea sau controlul condițiilor favorizante: eliminarea obstrucției urinare, a refluxului vezico-ureteral, a litiazei, a corpilor străini, precum și stabilizarea diabetului zaharat.
- Măsuri care cresc eficiența mecanismelor nespecifice de apărare:
  - Aport mai mare de lichide care să producă un flux urinar ce neutralizează mecanismele ascendente;
  - Schimbarea pH-ului urinar, care să devenină ostil unor patogeni sau să crească eficiența unor antibiotice. Acidifierea urinii prin administrarea de vitamina C este metoda cea mai des utilizată.
- **Tratamentul etiologic al infecției urinare:**
  - Având în vedere spectrul etiologic al ITU, la **primul episod** ar putea fi posibilă o antibioticoterapie empirică (în absența antibiogramei), dar cu verificarea obligatorie a răspunsului terapeutic după 2-3 zile de tratament. Din păcate rata de rezistență bacterinană la antibiotice a crescut dramatic în ultimii ani, chiar și în ITU comunitare (*E. coli* CTX-M-15 ESBL; *E. coli* O25:H4 ST131).
  - Tratamentul unei **infecții urinare joase la o pacientă fără factori de risc** pentru ITU complicată sau pentru o ITU înaltă, poate face apel la antibiotice care se concentrează exclusiv la nivelul uroteliului vezicii urinare și care nu au distribuție sistemică: fosfomicina trometamol administrată oral, în doză unică de 3 g sau nitrofurantoină în cură scurtă (3 zile). Aceste antibiotice nu pot fi însă utilizate în ITU înalte, ele neavând o penetrare tisulară la nivelul parenchimului renal.
  - **În infecțiile urinare recidivante** sau ori de câte ori evoluția clinică și bacteriologică nu este satisfăcătoare sub tratamentul antibiotic inițiat, testarea sensibilității bacteriei responsabile la antibiotic este esențială. Alegerea antibioticului trebuie să țină seama și de localizarea infecției; în ITU înalte este necesar un antibiotic cu o bună penetrabilitate și eficiență în parenchimul renal. Dintre antibioticele cu cea mai bună penetrabilitate renală enumerăm: quinolone, cefalosporine, cotrimoxazol, aminoglicozide.
  - La **gravide** este necesară efectuarea unei uroculturi încă din primul trimestru de sarcină. Antibioticele care se pot administra în sarcină sunt: ampicilina, cefalexina, cefaclor, fosfomicina trometamol, cure scurte de cotrimoxazol (maxim 3 zile, în funcție de trimestrul de sarcină), nitrofurantoin.
  - **Durata antibioticoterapiei** trebuie să fie individualizată. Utilizarea parametrilor de farmacocinetică și farmacodinamică permite vindecarea bacteriologică, inclusiv pentru antibioticele bacteriostatice, grație obținerii unor concentrații bune în urină, mult peste CMI. Durata antibioticoterapiei poate fi de 7-10 zile sau de 5 zile în cazul levofloxacinei, în funcție de localizarea infecției și de prezența complicațiilor. Profilaxia recurențelor se poate face în continuarea vindecării bacteriologice timp de mai multe săptămâni, dar numai la anumite categorii de pacienți care asociază factori de risc pentru infecții recurente mutiple. Se poate utiliza nitrofurantoin, cotrimoxazol, ciprofloxacin, administrate seara sau după actul sexual la femei.

9. PROGNOSTIC, COMPLICAȚII ȘI EVOLUȚIE

Prognosticul imediat al unei ITU este condiționat de prezența comorbidităților și/sau de sensibilitatea agentului etiologic la antibiotice. În absența altor factori favorizanți, antibioticoterapia adecvată conduce în majoritatea cazurilor la vindecare bacteriologică.
Complicațiile locale apar în prezența comorbidităților sau a unui tratament inadecvat: pionefroza, pielonefrita emfizematoasă, abcesul perirenal. Acestea necesită monitorizare clinică și bacteriologică, iar în cazul eșecului terapeutic sunt necesare investigații imagistice în dinamică, pentru diagnosticarea corectă și controlarea acestor complicații.
Complicații la distanță: ITU înalte reprezintă cea mai frecventă cauză de sepsis la vârstnici. De asemenea, factorul infecțios poate conduce la compromiterea unui dispozitiv situat local sau la distanță.
Prognosticul îndepărtat este dictat de suferința parenchimatoasă apărută cu ocazia fiecărui episod de infecție, care conduce la scăderea treptată a funcției renale și la instalarea unei insuficiențe renale cronice.
Un alt risc este reprezentat de terapia infecțiilor urinare recurente, care antrenează rezistența la antibiotice în cadrul florei rezidente. Din acest motiv, în scorul Carmeli, istoricul recent de antibioterapie crește riscul de eșec terapeutic la antibioticoterapia de primă intenție.

10. PROFILAXIE

Profilaxia primară a ITU necesită controlul factorilor predispozanți menționați pentru fiecare categorie de pacienți. De asemenea se impune respectarea strictă a condițiilor de asepsie la montarea unei sonde urinare, precum și schimbarea periodică a sondelor în funcție de specificațiile tipului de sondă.
Profilaxia secundară se impune atunci când factorii favorizanți nu pot fi controlați în totalitate. Ea se poate face prin administrarea unor doze mai mici de antibiotic pentru o perioadă mai îndelungată sau administrarea unei doze unice de antibiotic imediat după un eveniment declanșator.

Bibliografie selectivă

[1]. Gillenwater JY, Harrison RB, Kunin CM. Natural history of bacteriuria in schoolgirls. A long-term case-control study. N Engl J Med 1979;301:396-399.
[2]. 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-e120.
[3]. Shaikh N, Morone NE, Lopez J, et al. Does this child have a urinary tract infection? JAMA 2007;298:2895-2904.
[4]. Hooton TM. Uncomplicated urinary tract infection. N Engl J Med. 2012;366:1028-1037.

Capitolul 29. Infecția cu *Helicobacter pylori*

As. Univ. Dr. Mihaela Andreea Rădulescu
Prof. Univ. Dr. Ștefan Sorin Aramă

1. INTRODUCERE

Bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a fost recunoscută acum 40 de ani ca unul dintre principalii patogeni umani; această bacterie este și în prezent o cauză importantă de mortalitate și morbiditate la nivel mondial.
Infecția cronică cu *H. pylori* produce o gastrită cronică cu diverse grade de activitate, în multe cazuri asimptomatică. La o parte dintre indivizii infectați, *H. pylori* provoacă ulcer gastroduodenal, cancer gastric noncardial și limfom gastric MALT (mucosa-associated lymphoid tissue). Infecția este responsabilă de simptome la o parte dintre pacienții cu sindrom dispeptic; de asemenea, aceasta crește riscul de leziuni și sângerări gastroduodenale la pacienții care primesc tratament cu AINS (antiinflamatoare nesteroidiene).
De obicei infecția cu *H. pylori* persistă pe parcursul întregii vieți. Germenul dispare fie ca urmare a tratamentului antibiotic, fie secundar dezvoltării unei pangastrite atrofice asociate cu metaplazie intestinală.
Reinfectarea la adult este rară. De multe ori ceea ce se consideră reinfecție este de fapt o repopulare a stomacului, după o cură de tratament care nu a reușit eradicarea completă, dar a dus la scăderea temporară a populației bacteriene sub nivelul de detecție al testelor diagnostice.

2. ETIOLOGIE

Helicobacter pylori este o bacterie Gram negativă, spiralată, flagelată, microaerofilă, cu creștere lentă. Ea poate fi cultivată pe mediu agar sânge sau pe medii selective în climat microaerofil [1].
Din punct de vedere biochimic, *H. pylori* este producătoare de catalază, oxidază și urează. Producția de urează este deosebit de importantă deoarece această enzimă are rol în supraviețuirea bacteriei în mediul gastric acid; în același timp, detecția ureazei stă la baza mai multor teste de diagnostic rapid pentru infecția cu *H. pylori*.

3. NOȚIUNI DE EPIDEMIOLOGIE

Prevalența infecției prezintă variații mari, atât între țări, cât și în aceeași țară, în funcție de comunitatea studiată sau de mediul de trai (populația urbană vs. rurală).
Infecția cu *H. pylori* este cea mai frecventă infecție cronică bacteriană umană, având o prevalență globală estimată de circa 45% [2]. Din acest motiv *H. pylori* este considerat cel mai răspândit patogen uman.
Majoritatea infectărilor se produc în prima copilărie, iar probabilitatea infectării scade spre vârsta adultă. Studiile de epidemiologie și genetică au demonstrat că transmiterea se face interuman, în special în cadrul familiei. Principalul factor care influențează prevalența infecției este statusul socioeconomic în copilărie. Prevalența infecției cu *H. pylori* este mai înaltă în țările în curs de dezvoltare, fiind favorizată de statusul socio-economic precar, igienia deficitară, densitatea crescută a populației și nivelul scăzut de educație. Migranții din regiunile cu aceste caractere constituie grupuri cu risc crescut în țările dezvoltate în care ajung, care au o prevalență scăzută a infecției.
Prevalența infecției crește cu vârsta, în principal printr-un efect de cohortă, în sensul că persoanele născute cu mai mult timp în urmă au avut un risc mai mare de a contracta infecția în primii ani de viață din cauza condițiilor de viață mai precare din perioada respectivă. Apartenența etnică constituie un factor de risc datorat mai degrabă statusului socioeconomic și a modului de viață, nu unor factori genetici.
În țările cu un status economic scăzut s-a constatat că majoritatea copiilor cu vârsta mai mică de 10 ani sunt infectați, iar prevalența la adulții cu vârsta sub 50 de ani depășește 80%. În țările dezvoltate prevalența în rândul copiilor este redusă, iar prevalența la adulții peste 60 de ani ajunge la 50% [1]. România se situează printre țările cu o prevalență înaltă a infecției, de circa 68,5% [2].
Rezervorul de infecție este în principal uman, însă bacteria a fost identificată și la alte specii, cum sunt unele primate ținute în captivitate, pisici domestice sau oi [3]. Deși calea de transmitere a infecției nu este clar stabilită, cel mai probabil transmiterea se produce fecal-oral sau oral-oral. Astfel, *H. pylori* a fost identificat în scaunul copiilor cu boală diareică, dar și în placa dentară. Nu este clar dacă placa dentară este într-adevăr o sursă potențială de infecție, deoarece

persoanele cu expunere profesională, cum ar fi de exemplu medicii stomatologi, nu au o prevalență mai mare a infecției [1]. Infecția cu *H. pylori* poate fi transmisă și iatrogen, prin intermediul endoscoapelor și accesoriilor de endoscopie incorect sterilizate [4]. Un alt posibil rezervor de infecție este reprezentat de sursele de apă contaminată, bacteria fiind izolată în unele surse de apă potabilă din zonele endemice [5].

Principalii factori de risc pentru achiziționarea infecției cu *H. pylori* sunt [6]:

- Statusul socio-economic scăzut
- Condițiile de viață și de igienă precare
- Proveniența din mediul rural.

Alți factori de risc asociați cu transmiterea infecției în copilărie sunt:

- Nivelul educațional scazut al părinților
- Numărul mare de frați
- Instituționalizarea sau frecventarea unei creșe/ grădinițe.

Implicit, cea mai eficientă abordare pentru scăderea prevalenței este ameliorarea statusului socioeconomic, fenomen observat în zonele geografice cu dezvoltare economică rapidă. Acest factor este mult mai important decât tratarea punctuală a pacienților diagnosticați cu infecție cu *H. pylori.*

4. FIZIOPATOLOGIA INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Fiziopatologia infecției cu *H. pylori* este rezultatul interacțiunii complexe dintre factorii de virulență ai bacteriei și răspunsul imun al organismului gazdă. Pentru a se proteja de mediul gastric ostil, *H. pylori* se localizează în sau sub stratul de mucus, pe care il deteriorează, expunând mucoasa subiacentă la acidul gastric. Totodată prezența bacteriei la nivelul mucoasei gastrice generează un răspuns inflamator local, inițial acut, apoi cronic, care contribuie la leziunile tisulare.

Factorii de virulență ai H pylori sunt [7]:

- Sinteza de adezine, cu rol în aderarea *H. pylori* la mucoasa gastrică, mai ales în zona antrului;
- Sinteza de enzime specifice. Dintre acestea, ureaza are un rol important în patogenia infecției. Ureaza catalizează metabolizarea ureei în clorură de amoniu și monocloramină, cu rol în lezarea epiteliului. În plus această enzimă are rol de antigen, stimulând un răspuns imun local, care contribuie la distrugerea tisulară. Alte enzime sintetizate de *H. pylori* sunt: catalaza, cu efect antioxidant, protejând bacteria de radicalii de oxigen eliberați de celulele inflamatorii; enzime proteolitice, cu rol în degradarea mucusului gastric; fosfolipaze, ce afectează hidrofobicitatea și permeabilitatea stratului de mucus.
- Citotoxina vacuolizantă VacA are efect citotoxic și de creștere a permeabilității membranei celulelor epiteliului gastric, favorizand colonizarea cu *H. pylori* și progresia leziunilor [8].
- CagA este o proteină care nu are efect citotoxic, dar are potențial oncogen. Expresia CagA este foarte frecventă în rândul pacienților care dezvoltă ulcer duodenal și a fost asociată cu un risc înalt de a dezvolta leziuni premaligne și carcinom gastric [9].

Răspunsul imun al organismului gazdă are un rol important în patogenia bolii.

- Macrofagele din mucoasa gastrică, dar și limfocitele T activate de către antigenele bacteriene, cu răspuns predominant pe liniile Th1, au un rol important în apariția leziunilor gastrice și duodenale prin sinteza de citokine proinflamatorii, cum sunt interleukinele 1, 6, 8 și factorul de necroză tumorală alfa (TNF-α) – ce induc apoptoza celulelor epiteliale gastrice [7].
- Limfocitele B sunt activate în cursul infecției atât local cât și sistemic, iar stimularea prelungită a acestora are un rol în apariția limfoamelor MALT asociate infecției cu *H. pylori* [7].

În fazele inițiale ale infecției, *H. pylori* se cantonează preferențial în mucoasa de la nivelul antrului gastric. În această fază a infecției, secreția de gastrină este crescută iar cea de somatostatină scade. Consecutiv crește secreția acidă gastrică, generând la unii pacienți ulcer duodenal [10]. Pe măsură ce gastrita cronică progresează, scade numărul de celule secretoare de gastrină și de acid clorhidric, ceea ce determină apariția gastritei atrofice, cu hipoclorhidrie, iar bacteria migrează către corpul gastric [11]. Prin urmare pacienții cu ulcer duodenal asociază gastrită antrală, cu absența modificărilor de gastrită atrofică și hiperclorhidrie gastrică, în timp ce pacienții cu ulcer gastric au de regulă modificări mai extinse de gastrită, cu metaplazie intestinală, iar secreția acidă gastrică este normală sau scăzută [12].

5. MANIFESTĂRI CLINICE

Se estimează că până la 50% dintre pacienții infectați cu *H. pylori* sunt complet asimptomatici. Atunci când sunt prezente, simptomele sunt de regulă nespecifice și constau în greață, vărsături, dureri abdominale, pirozis, senzație de foame matinală și halitoză [13]. În continuare vom prezenta principalele afecțiuni asociate infecției cu *H. pylori.*

5.1. Afecțiuni digestive asociate infecției cu *H. Pylori*

Sindromul dispeptic asociat infecției cu *H. pylori* presupune prezența manifestărilor dispeptice în absența unei leziuni organice. Dispepsia funcțională este determinată multifactorial, iar rolul infecției cu *H. pylori* în apariția acesteia nu este foarte clar. Eradicarea infecției la pacienții cu dispepsie funcțională ameliorează simptomele digestive la circa o treime dintre pacienți, o proporție mai mare decât cei la care se instituie terapie antisecretorie empirică [14]. Din acest motiv ghidurile internaționale recomandă la pacienții cu dispepsie funcțională o atitudine de tip "testează și tratează" [15, 16]. Pentru pacienții tineri fără semne de alarmă sunt de preferat testele non-invazive pentru detectarea *H. pylori*, în timp ce pentru cei vârstnici sau la care se identifică semne de alarmă este de preferat efectuarea unei endoscopii digestive superioare (EDS), pentru a exclude o eventuală patologie proliferativă gastrică.

Semnele considerate a fi „de alarmă" la pacienții cu sindrom dispeptic sunt: scădere ponderală involuntară, disfagie, hemoragie digestivă, masă tumorală abdominală palpabilă, anemie feriprivă fără o cauză aparentă. În aceste situații trebuie suspectată o posibilă patologie proliferativă, iar evaluarea prin EDS este obligatorie [15].

Gastrita și ulcerul gastric/duodenal. Majoritatea pacienților care se infectează cu *H. pylori* dezvoltă inițial gastrită acută, care poate fi asimptomatică, sau cu o simptomatologie nespecifică și limitată de tip dispeptic. Majoritatea acestor gastrite acute evoluează către cronicizare [14]. În fazele precoce ale infecției este afectată în special mucoasa antrală, secreția acidă gastrică este crescută, iar pacienții pot dezvolta ulcer duodenal. În fazele tardive inflamația cronică duce la gastrită atrofică, cu afectarea atât a antrului cât și a corpului gastric, apare hiposecreție acidă gastrică, iar pacienții pot dezvolta ulcer gastric [16].

Există o asociere clară între prezența *H. pylori* și boala ulceroasă, cu prevalență variabilă a infecției în rîndul pacienților cu ulcer, în funcție de prevalența infecției în populația generală din arealul respectiv. De exemplu în China, unde prevalența *H. pylori* este înaltă, 93% dintre pacienții cu ulcer sunt infectați, în timp ce în țările vest-europene și SUA unde incidența *H. pylori* în populația generală este mai scazută, incidența *H. pylori* la pacienții cu ulcer variază între 40 și 75% [14].

Eradicarea infecției conduce la vindecarea histologică a gastritei și ulcerului și normalizează parțial secreția acidă gastrică la majoritatea pacienților, cu excepția celor care au modificări importante de gastrită atrofică [16]. În lipsa eradicării *H. pylori*, ulcerul peptic este o boală cu tendință la recurențe și la complicații (sângerare, perforație). Eradicarea infecției previne recurențele ulceroase.

În țările dezvoltate, prevalența infecției cu *H. pylori* este în scădere, în paralel cu prevalența ulcerului gastroduodenal. Din contră, în țările cu prevalență înaltă a infecției, ulcerul peptic continuă să reprezinte o problemă importantă de sănătate publică. Se estimează că infecția cu *H. pylori* induce un risc individual de 15-20% pentru apariția unui ulcer pe parcursul vieții.

Infecția cu *H. pylori* crește riscul de ulcer și sângerări digestive la pacenții care primesc tratament cu AINS. Se recomandă eradicarea infecției înainte de începerea unui tratament cronic cu AINS.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE). Asocierea dintre infecția cu *H. pylori* și BRGE este controversată, studiile clinice furnizând rezultate discordante [14]. Unii autori au arătat că seropozitivitatea pentru *H. pylori* este asociată cu un risc mai scăzut de a dezvolta BRGE, precum și cu o simptomatologie mai blândă [17]. De asemenea, unii autori au raportat o agravare a simptomatologiei la pacienții cu BRGE care au primit tratament de eradicare a *H. pylori*, probabil prin ameliorarea secreției acide la pacienții care aveau hipoclorhidrie [18].

5.2. Afecțiuni extradigestive asociate infecției cu *H. pylori*

Infecția cu *H. pylori* a fost asociată cu o serie de manifestări hematologice, cum ar fi anemia feriprivă și purpura trombocitopenică idiopatică.

Datele din mai multe studii clinice au demonstrat o asociere între infecția cu *H. pylori* și anemia feriprivă fără o cauză aparentă, atât la copii cât și la adulți, iar eradicarea infecției s-a soldat cu creșterea valorilor hemoglobinei și feritinei serice [19].

Studii efectuate pe adulți cu purpură trombocitopenică idiopatică (PTI) care asociau infecție cu *H. pylori* au arătat o creștere a numărului de trombocite în urma eradicării infecției [20]. Din acest motiv ghidurile internaționale recomandă testarea și, dacă infecția cu *H. pylori* se confirmă, tratarea acesteia la pacienții adulți cu PTI [15, 16]. Beneficiul tratamentului de eradicare nu a fost dovedit la copiii cu PTI.

Infecția cu *H. pylori* a fost asociată cu deficitul de vitamină B12, probabil printr-un mecanism de malabsorbție, iar tratamentul de eradicare al infecției a dus la ameliorarea nivelului seric de vitamină B12 [21].

5.3. Afecțiuni maligne și premaligne asociate infecției cu *H. pylori*

În anul 1994 *H. pylori* a fost declarat oncogen de grupul I pentru adenocarcinomul gastric de tip intestinal și difuz [22]. Se consideră că *H. pylori* este principalul factor de risc pentru apariția adenocarcinomului gastric, fiind implicat în circa 75% din toate cazurile de cancer gastric. Există în literatură dovezi solide privind asocierea dintre

H. pylori și apariția cancerului gastric. Astfel, o metaanaliză care a inclus 2491 de pacienți infectați și aproape 4000 de martori a evidențiat un risc de 1,8-2,24 ori mai mare de a dezvolta cancer gastric în rândul pacienților infectați. Riscul a fost cu atât mai mare cu cât pacientul a fost mai tânăr [23].
Un alt aspect important al relației dintre *H. pylori* și cancerul gastric este reprezentat de reducerea riscului de a dezvolta adenocarcinom gastric în urma eradicării infecției. O metaanaliză care a inclus aproape 6700 de pacienți infectați, supravegheați timp de 4-10 ani, a raportat o incidență a cancerului gastric de 1,1% în rândul pacienților tratați, comparativ cu 1,7% în rândul pacienților netratați [24].
Cele două tipuri de modificări care preced apariția cancerului gastric asociat infecției cu *H. pylori* sunt reprezentate de gastrita atrofică și metaplazia intestinală. Gastrita atrofică reprezintă un proces inflamator cronic la nivelul mucoasei, cu pierderea glandelor secretorii și hipoclorhidrie secundară [25]. Metaplazia intestinală presupune înlocuirea epiteliului gastric cu epiteliu de tip intestin subțire (tipul I) sau de tip colonic (tipurile II și III) [26].
În prezent se consideră că evoluția leziunilor histologice către carcinom gastric urmează succesiunea: gastrită cronică – gastrită atrofică – metaplazie intestinală – displazie – adenocarcinom [14]. Această succesiune de evenimente histologice se produce de-a lungul unei perioade lungi de timp, de regulă de ordinul decadelor, și nu se produce obligatoriu la toți pacienții. Există numeroase date în literatură care au arătat că pacienții care prezintă leziuni premaligne (gastrită atrofică și metaplazie intestinală) au un risc semnificativ crescut de a dezvolta cancer gastric, comparativ cu cei care au doar gastrită cronică [27, 28].
Este general acceptat faptul că în populațiile care au o prevalență crescută a infecției cu *H. pylori* există și o prevalență crescută a cancerului gastric. Pe de altă parte, există unele zone geografice cu prevalență înaltă a infecției, dar o prevalență redusă a leziunilor premaligne și cancerului gastric, cum sunt India, Costa Rica sau unele state din Africa [14]. Această discordanță se datorează probabil unei etiologii multifactoriale a cancerului gastric, apariția leziunilor maligne fiind influențată de factori care țin de particularitățile tulpinii bacteriene, de raspunsul imun al gazdei (polimorfisme ale genelor care determină expresia citokinei proinflamatorii IL-1) dar și de alți factori (fumat, alimentație etc).
Eradicarea infecției înainte de apariția leziunilor premaligne previne apariția cancerului gastric, în timp ce eradicarea după apariția acestor leziuni scade acest risc, dar nu îl elimină complet. Se recomandă supravegherea endoscopică a pacienților care prezintă leziuni avansate de gastrită atrofică și metaplazie intestinală.
Infecția cu *H. pylori* a fost asociată de asemenea cu apariția limfomului gastric MALT (derivat din țesutul limfoid asociat mucoaselor). *H. pylori* determină dezvoltarea de foliculi limfoizi de tip MALT în mucoasa gastrică (ce nu conține în mod obișnuit țesut limfoid) și în același timp are un rol important în transformarea malignă a limfocitelor B, iar ulterior în expansiunea monoclonală ce conduce la apariția limfomului [29]. Se estimează că 90-95% dintre limfoamele MALT gastrice sunt asociate infecției cu *H. pylori*, considerându-se că restul de 5-10% sunt fie datorate unei infecții cu *H. pylori* nediagnosticată (la pacienții cu încărcătură bacteriană mică, cum sunt cei cu gastrită atrofică), fie datorate unei infecții cu tulpini zoonotice de helicobacter non-pylori [29]. Limfoamele MALT sunt limfoame cu celulă B, de regulă cu evoluție indolentă, iar dacă sunt descoperite în fază precoce, simpla eradicare a infecției induce în majoritatea cazurilor regresia persistentă a limfomului. Astfel, o metaanaliză care a inclus 1408 pacienți cu limfom MALT infectați cu *H. pylori*, a raportat remisiunea limfomului în urma tratamentului de eradicare a infecției în 78% din cazuri, cu o rată redusă a recidivelor, de 2% pe an [30]. Datorită acestor dovezi, testarea infecției cu *H. pylori* și tratamentul de eradicare al acesteia au devenit practici standard în managementul limfomului gastric MALT [15, 16].

6. DIAGNOSTICUL INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Ghidurile internaționale de management al infecției cu *H. pylori* recomandă tratament de eradicare tuturor pacienților la care se depistează infecția, de aceea este important să știm ce categorii de pacienți ar trebui testați [15, 16].
Testarea pentru infecția cu *H. pylori* este ferm indicată în urmatoarele situații [15, 16]:

- Gastrită cronică și ulcer gastric/duodenal activ;
- Istoric de ulcer peptic la pacienții la care nu s-a efectuat tratament de eradicare a *H. pylori*;
- Limfom MALT;
- Rezecție gastrică endoscopică sau chirurgicală pentru cancer gastric;
- Pacienții cu dispepsie sub vârsta de 60 de ani fără semne de alarmă, cu recomandarea utilizării testelor non-invazive. Daca se efectuează EDS, trebuie recoltate biopsii de mucoasă gastrică. Pentru pacienții vârstnici sau cu semne de alarmă se recomandă evaluarea endoscopică;
- Pacienții care urmează să înceapă tratament de lungă durată cu AINS sau cu aspirină în doză mică (în scop antiagregant plachetar), în special cei cu istoric de ulcer;
- Anemia feriprivă pentru care nu s-a evidențiat o cauză;

- Purpura trombocitopenică idiopatică.

Unii autori menționează și alte câteva indicații pentru testare și eradicarea infecției:

- Pacienții la care s-au diagnosticat gastrită atrofică și/sau metaplazie intestinală în stomac;
- Rudele de gradul 1 ale pacienților cu cancer gastric;
- La cererea pacientului;
- Pacienții cu sindrom dispeptic funcțional;
- Pacienții cu BRGE care necesită tratament pe termen lung cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP);
- Ca strategie de prevenire a cancerului gastric în comunitățile cu incidență mare a bolii.

Testarea pentru *H. pylori* nu este recomandată de rutină pacienților cu BRGE.

Metoda utilizată pentru a diagnostica infecția cu *H. pylori* trebuie aleasă în funcție de opțiunea sau necesitatea de a efectua EDS; sunt disponibile teste noninvazive, care nu presupun EDS, și teste invazive, care presupun prelevarea de mucoasă gastrică în cursul endoscopiei.

6.1. Testele non-invazive utilizate pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori*

Testul respirator cu uree marcată este rapid și precis, fiind o opțiune foarte bună pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori*. Testul se bazează pe capacitatea *H. pylori* de a hidroliza ureea în CO_2 și amoniac. Pacientului i se administrează oral uree marcată cu un izotop de carbon (fie C^{13} non-radioactiv, fie C^{14} radioactiv). În urma hidrolizei ureei se eliberează CO_2 marcat, care poate fi detectat în aerul respirator după 15-20 de minute. Sensibilitatea testului este estimată la 88-95%, iar specificitatea este de 95-100% [31].

Testul poate da rezultate fals negative la pacienții cu hemoragie digestivă superioară (HDS) activă și la cei aflati sub tratament cu IPP, antibiotice active pe *H. pylori* și bismut. Din acest motiv se recomandă întreruperea tratamentului cu IPP cu 2 săptămâni înainte, iar a tratamentelor cu antibiotice sau bismut cu 4 săptămâni înainte de efectuarea testului [16]. Antagoniștii de receptori H_2 și celelalte antiacide nu influențează rezultatul [16]. Testul respirator cu uree poate fi utilizat și pentru a confirma eradicarea infecției în urma tratamentului, cu condiția să fie efectuat la cel puțin 4 săptămâni de la încheierea terapiei.

Expunerea la radiații în cursul testului cu izotopul radioactiv C^{14} este foarte redusă, echivalentă cu nivelul de iradiere dobandit în cursul unei zile de expunere la radiația naturală de fond [31]. Cu toate acestea, la copii și femei gravide este de preferat varianta cu izotop C^{13} neradioactiv sau utilizarea altor teste [16].

Detectarea antigenelor *H. pylori* în fecale se face prin teste ELISA care utilizează anticorpi monoclonali. Prezența în scaun a antigenelor bacteriene semnifică o infecție activă. Testul are sensibilitate și specificitate înalte, de 94% și respectiv 97% [32]. Rezultatul poate fi influențat de prezența unei hemoragii digestive active, dar și de tratamentul cu IPP, antibiotice sau bismut, existând aceleași recomandări ca pentru testul respirator cu uree marcată, de a nu utiliza IPP cu 2 săptămâni anterior și respectiv antibiotice sau bismut cu 4 săptămâni anterior efectuării testului [16]. Detectarea antigenului fecal poate fi utilizată pentru confirmarea eradicării infecției, la minim 4 săptămâni de la încheierea terapiei.

Testele serologice de detectare a anticorpilor de tip IgG împotriva *H. pylori* se efectuează prin tehnica ELISA și sunt ieftine și rapide. Trebuie să reținem însă că detectarea anticorpilor IgG nu permite diferențierea între o infecție veche vindecată și una activă, această metodă fiind utilă mai ales în scop de cercetare (studii de seroprevalență). În practica clinică testele serologice își găsesc utilitatea în diagnosticul infecției cu *H. pylori* în situațiile cu încărcătură bacteriană gastrică scăzută, cum ar fi HDS, cancerul gastric, limfomul MALT și gastrita atrofică, în care sensibilitatea altor teste este diminuată. Sensibilitatea și specificitatea testelor serologice sunt de 85% și respectiv 79% [33], chiar mai scăzute în populațiile cu o prevalență scazută a infecției cu *H. pylori*, unde este necesară confirmarea infecției printr-un al doilea test, cum ar fi detectarea antigenului fecal sau testul respirator cu uree [31]. Din aceste motive se preferă testele respiratorii sau cele de depistare a antigenelor fecale.

6.2. Testele invazive bazate pe prelevarea de mucoasă gastrică în cursul EDS

La pacienții care necesită efectuarea unei EDS, este recomandată recoltarea a minim 4-5 biopsii, două de la nivelul antrului (mica + marea curbură), două de la nivelul corpului gastric și eventual o a cincea biopsie de la nivelul incizurii (unghiului gastric), pentru a avea o probabilitate cât mai mare de detectare a leziunilor precanceroase [16]. Deși evaluarea endoscopică nu este obligatoriu necesară pentru diagnosticarea infecției cu *H. pylori*, aceasta aduce informații prețioase în ce privește tipul și extinderea leziunilor gastrice, iar prelevarea de biopsii permite diagnosticarea leziunilor maligne sau premaligne.

Testul rapid la urează presupune introducerea unui fragment de mucoasă gastrică prelevată bioptic într-un mediu care conține uree și un indicator de pH. Sub acțiunea ureazei secretată de *H. pylori* se va elibera amoniac, care

determină un pH alcalin, evidențiat prin virajul culorii indicatorului de pH. Rezultatul este obținut în mai puțin de o oră, ceea ce permite un diagnostic rapid, necesar deciziei terapeutice [31].
Testul la uree are sensibilitate și specificitate înalte, de 90% și respectiv 95-100%, fiind în prezent considerat de primă intenție pentru diagnosticul infecției cu *H. pylori* la pacienții care efectuează EDS [16]. Testul poate da rezultate fals negative la pacienții cu HDS, cei sub tratament cu IPP, antibiotice sau bismut, precum și la cei cu leziuni extinse de atrofie gastrică sau metaplazie intestinală. În aceste situații este de preferat recoltarea de biopsii gastrice multiple (cel puțin două – din fornix și antru), pentru a crește sensibilitatea diagnosticului [16].

Analiza histologică a biopsiilor gastrice recoltate endoscopic are avantajul că permite, pe lângă diagnosticul infecției, și caracterizarea leziunilor asociate infecției cu *H. pylori*. Bacteria poate fi identificată prin colorații de tip hematoxilină-eozină sau Giemsa. Analiza histologică are o sensibilitate mai scăzută la pacienții cu HDS activă și la cei sub tratament cu IPP, la care *H. pylori* migrează din zona antrului către corpul gastric. La acești pacienți se pot efectua teste de imunohistochimie, care au o sensibilitate mai bună, însă sunt mai costisitoare și mai puțin accesibile [34].

Cultivarea *H. pylori* are specificitate înaltă, însă sensibilitatea este scăzută, *H. pylori* fiind o bacterie relativ dificil de cultivat. Avantajul important al culturii este acela că permite efectuarea unei antibiograme, testarea sensibilității la antibiotice fiind utilă în special la pacienții cu eșec la mai multe scheme terapeutice. Testarea sensibilității este recomandată la cei cu eșec anterior la 2 scheme terapeutice [16].

Testele de biologie moleculară (PCR) permit atât identificarea bacteriei, cât și aprecierea sensibilității la antibiotice prin evidențierea mutațiilor de rezistență la claritromicină și levofloxacină. Aceste teste sunt costisitoare și relativ greu accesibile.

7. TRATAMENTUL INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Tratamentul de eradicare a infecției presupune administrarea a 2 sau 3 antibiotice, în asociere cu un IPP și uneori cu un preparat care conține bismut. Există mai multe variante terapeutice, iar alegerea schemei inițiale trebuie să țină cont de riscul pacientului de a fi infectat cu o tulpină rezistentă la antibiotice și de istoricul de alergie la betalactamine [15, 16]. Recomandările ghidurilor se modifică odată cu evoluția rezistenței *H. pylori* la antibiotice. Din păcate nu există în prezent o schemă de tratament care să asigure o rată de eradicare apropiată de 100%.
Antibioticele utilizate cel mai frecvent în schemele de eradicare a infecției cu *H. pylori* sunt claritromicina, amoxicilina, metronidazolul (sau tinidazolul), levofloxacina și tetraciclina. În momentul de față rezistența *H. pylori* la antibiotice reprezintă o problemă importantă, deoarece prevalența rezistenței este în creștere la nivel mondial, în special pentru claritromicină, dar și pentru metronidazol și levofloxacină. Din fericire, amoxicilina și tetraciclina sunt încă active pe majoritatea tulpinilor [16]. Rezistența tulpinilor de *H. pylori* la antibiotice reprezintă cea mai importantă cauză de eșec terapeutic [16]. Alegerea schemei terapeutice de linia 1 trebuie să țină cont în primul rând de riscul de rezistență la claritromicină. În această situație se află pacienții care au primit în antecedente tratament cu macrolide și cei care provin din zone în care rezistența primară a *H. pylori* la claritromicină depășește 15-20%. Pacienții care provin din zone în care nu se cunoaște prevalența acestei rezistențe trebuie considerați ca potențial infectați cu o tulpină rezistentă.
Trebuie reținut faptul că rezistența primară la claritromicină, metronidazol și levofloxacină are variații importante în funcție de zona geografică și este influențată în principal de durata și nivelul de utilizare ale acestor antibiotice în comunitate, ca monoterapii pentru diverse infecții. Rezistența secundară la aceste antibiotice apare după eșecul unei scheme de eradicare. De aceea, în caz de insucces, nu trebuie repetată aceeași schemă. Pentru a minimiza riscul de eșec terapeutic trebuie să ne asigurăm de complianța pacienților, explicând importanța respectării schemei de tratament. Este utilă prevenirea pacienților asupra posibilelor efecte adverse ale medicamentelor. Mai multe studii au arătat că administrarea concomitentă de probiotice pot duce la ameliorarea complianței la tratament și a ratei de eradicare a infecției, în principal prin scăderea riscului de efecte adverse la terapia antibiotică. Înainte de inițierea terapiei și pe timpul tratamentului se recomandă oprirea fumatului, deoarece s-a observat că acesta scade rata de eradicare.
În literatura de specialitate există multe variante de scheme propuse. Ne vom referi în continuare la schemele cel mai frecvent utilizate. Nu vom aborda schemele secvențiale sau hibride, deoarece sunt dificil de urmat și, în ciuda unor rezultate inițiale foarte promițătoare, nu par să ofere avantaje substanțiale în ceea ce privește ratele de eradicare.

7.1. Schemele terapeutice de linia întâi

Dozele medicamentelor și duratele schemelor sunt prezentate în tabelele 1 și 2. Numărul de studii publicate pe această temă fiind foarte mare, există numeroase variante în ceea ce privește dozele și duratele schemelor. În tabelele 1 și 2 se regăsesc dozele și duratele recomandate de majoritatea ghidurilor. Durata tratamentului este de 7-14 zile.

Pentru pacienții fără risc cunoscut de rezistență la macrolide sunt recomandate de primă intenție schema de triplă terapie cu claritromicină (PAC) sau regimul concomitent (terapia cvadruplă fără bismut – PAMC). La pacienții cu risc de rezistență la macrolide se recomandă de primă intenție schemele cu săruri de bismut (PBMT). Schemele care cuprind levofloxacină (PAL) ar trebui evitate ca tratament de linia întâi. [15, 16].
În figura 1 prezentăm un algoritm simplificat de alegere a schemelor de eradicare – inițială, de linia a doua și de rezervă – în funcție de istoricul de alergie la betalactamine (care contraindică schemele ce conțin amoxicilină), riscul de rezistență la macrolide și eșecul terapeutic.

Tripla terapie de linia 1: IPP, amoxicilină și claritromicină (PAC)

Această schemă a fost considerată pentru o lungă perioadă de timp "standardul de aur" pentru eradicarea germenului, dar în ultimii ani ratele de eradicare sunt în scădere din cauza rezistenței *H. pylori* la claritromicină (Tabelul 3). Cu toate acestea, în multe regiuni ale lumii schema PAC este cea mai prescrisă terapie de linia 1. În practica medicală se recomandă utilizarea schemei PAC atunci când duce la o rată de eradicare de peste 80% în populația respectivă.
Durata tratamentului variază între 7-14 zile. Se estimează că o schemă cu durata de 14 zile oferă o creștere a ratei de eradicare de circa 10% față de durata de 7 zile. Trebuie avute în vedere dezavantaje schemei de tratament cu durata de 14 zile: costul mai ridicat, riscul de efecte adverse la antibiotice și necomplianța pacienților la tratament. Pe de altă parte, schema cu durata de 7 zile are o rată de succes mai mică, ceea ce crește riscul apariției de rezistență secundară la antibiotice și necesitatea retratării cu scheme de linia 2 sau de rezervă. În regiunile geografice cu rezistență primară înaltă la claritromicină ambele variante au eficacitate scăzută [15, 16].
În regiunile geografice cu rezistență primară scăzută la metronidazol se pot utiliza schemele PAM (IPP, amoxicilină, metronidazol) sau PMC (IPP, metronidazol, claritromicină). Deoarece metronidazolul este utilizat în România pe scară largă în patologia ginecologică și pediatrică, în țara noastră probabil rezistența primară a *H. pylori* la metronidazol este înaltă, astfel că aceste scheme ar trebui evitate.

Schema cvadruplă cu bismut: IPP, bismut, metronidazol, tetraciclină (PBMT)

Această schemă este recomandată în regiunile cu rezistență primară înaltă la claritromicină. Studiile arată că această schemă este eficientă și în condițiile rezistenței primare a *H. pylori* la metronidazol.
Durata tratamentului variază între 7-14 zile. Dezavantajele acestei scheme sunt administrarea incomodă (de 4 ori/zi) și efectele adverse, în special digestive, care pot să scadă aderența la tratament.
În literatură mai sunt menționate și următoarele variante legate de utilizarea preparatelor de bismut:

- Înlocuirea tetraciclinei cu amoxicilină în schema PBMT; rezultă astfel schema: IPP, bismut, metronidazol, amoxicilină (PBMA);
- Adăugarea bismutului la tripla terapie clasică PAC; rezultă astfel schema: IPP, bismut, amoxicilină, claritromicină (PBAC) .

Schema cvadruplă fără bismut: IPP, amoxicilină, metronidazol, claritromicină (PAMC)

Asocierea metronidazolului la schema clasică de triplă terapie realizează așa-numita "terapie concomitentă". Aceasta crește rata de succes dacă rezistența primară la metronidazol este scăzută sau intermediară, dar rezultatele sunt mai slabe în situația în care *H. pylori* are dublă rezistență – la metronidazol și claritromicină.

Tripla terapie cu levofloxacină: IPP, amoxicilină și levofloxacină (PAL)

Această schemă a fost utilizată cu succes în regiunile cu rezistență primară scăzută la levofloxacină a *H. pylori*. Trebuie însă ținut seama că schemele care conțin levofloxacină au o serie de dezavantaje și reacții adverse:

- Instalarea rapidă a rezistenței bacteriene;
- Dismicrobisme importante cu risc de colită cu *Clostridium difficile*;
- Alungirea intervalului QT ce predispune la tahiartimii cu risc vital;
- Interacțiuni medicamentoase numeroase;
- Risc de disecție de aortă;
- Fotosensibilizare;
- Risc de miozite, tendinite și ruptură de tendon achilean [35].

Din aceste motive schemele cu levofloxacină trebuie administrate cu mare prudență în special la pacienții vârstnici, cardiaci, cu boli inflamatorii articulare și cu disfuncții renale.
Majoritatea autorilor recomandă ca schema PAL să nu fie utilizată ca tratament de linia 1, ci pentru linia 2 sau ca schemă de rezervă.
În literatură se menționează și alternativa utilizării de moxifloxacină în locul levofloxacinei. Experții atrag atenția că moxifloxacina are un spectru antibacterian mai larg, astfel că recomandă evitarea utilizării ei în cadrul schemelor de eradicare a *H. pylori*.

7.2. Rolul IPP în eradicarea infecției cu *H. Pylori*

În prezent IPP sunt considerați esențiali în eradicarea infecției cu *H. pylori*, în asociere cu combinațiile de 2 sau 3 antibiotice și/sau bismut, deoarece asocierea IPP în schema terapeutică crește semnificativ șansa de eradicare [36]. IPP au rolul de a crește pH-ul gastric și consecutiv de a induce intrarea *H. pylori* în faza replicativă, ceea ce îl face mai susceptibil la efectul antibioticelor [37]. În plus, IPP au structura asemănătoare cu inhibitorii pompei de eflux, acesta fiind unul dintre principalele mecanisme de rezistență a H pylori la antibiotice, și astfel au un efect de limitare a rezistenței germenului la antibiotice [38].

Nu toți IPP sunt însă la fel de eficienți. Efectul lor este influențat de polimorfismul citocromului CYP2C19, principala enzimă metabolizatoare a acestora. Astfel, pacienții homozigoți ai alelei asociată cu o metabolizare rapidă a IPP au un răspuns mult mai slab la tratamentul cu IPP comparativ cu pacienții heterozigoți sau cu cei care posedă o alelă care nu este asociată cu metabolizarea rapidă a IPP [37]. În rândul pacienților caucazieni procentul purtătorilor alelei asociată cu metabolizarea rapidă a IPP ajunge până la 80%, ceea ce poate afecta șansa de succes terapeutic. Dintre IPP, esomeprazol și rabeprazol sunt moleculele cel mai puțin influențate de polimorfismul CYP2C19, și din acest motiv ghidurile internaționale recomandă utilizarea unuia dintre acești doi IPP în schemele de eradicare la pacienții de rasă caucaziană [16].

Sunt în desfășurare studii în care locul IPP este luat de inhibitorii secreției acide prin blocarea competitivă a ionilor de potasiu (vonoprazan). Este posibil ca această nouă clasă de medicamente să ofere o inhibare a secreției acide mai intensă și mai uniformă în populație, deoarece metabolizarea ei nu depinde de polimorfismele citocromului CYP2C19.

7.3. Verificarea eradicării infecției. Eșecul terapeutic

Ținând cont de variabilitatea mare a ratei de succes terapeutic, ulterior curei de eradicare se recomandă verificarea eradicării infecției. Teoretic se recomandă verificarea eradicării *H. pylori* la toți pacienții, dar din păcate în practica medicală curentă nu se poate face acest lucru. Pacienții la care verificarea eradicării este obligatorie sunt cei care au primit tratament pentru ulcer complicat (cu hemoragie sau perforație).

Verificarea eradicării infecției se face de obicei prin teste non-invazive – testul respirator cu uree marcată sau detectarea antigenului fecal, iar la pacienții care necesită reevaluare endoscopică prin teste efectuate din biopsia gastrică. Detectarea anticorpilor serici nu este adecvată pentru verificarea eradicării, aceștia rămânând pozitivi pe termen lung chiar dacă infecția a fost eradicată. Indiferent de testul utilizat, verificarea eradicării trebuie făcută la cel puțin 4 săptămâni de la încheierea tratamentului antibiotic sau cu bismut și la cel puțin 2 săptămâni de la oprirea tratamentului cu IPP. În caz contrar există riscul de rezultate fals negative [15, 16].

Cei mai importanți factori care duc la eșec terapeutic sunt [39]:

- Aderența scazută la tratament;
- Tulpină de *H. pylori* rezistentă la antibiotice;
- Schema terapeutică inițială improprie;
- Aciditate gastrică înaltă;
- Polimorfismul CYP2C19 asociat cu matabolizarea rapidă a IPP;
- Încărcătura bacteriană gastrică mare;
- Fumatul, diabetul zaharat.

7.4. Rata de succes a schemelor de linia 1. Recomandări pentru Europa

Succesul terapeutic este estimat la aproximativ 80% [37], însă există variații largi între regiunile geografice, legate în special de sensibilitatea tulpinilor la antibiotice (Tabelul 3). S-a demonstrat că pacienții infectați cu o tulpină rezistentă la macrolide au un risc de eșec terapeutic de 7 ori mai mare dacă primesc o schemă cu claritromicină, comparativ cu cei infectați cu o tulpină sensibilă. Similar, rezistența la levofloxacină este asociată cu un risc de eșec de 8 ori mai mare, iar rezistența la metronidazol cu un risc de eșec de 2,5 ori mai mare. Acest aspect este cu atât mai important, cu cât prevalența rezistenței *H. pylori* este relativ crescută și are tendința de creștere în aproape toate regiunile geografice în care Organizația Mondială a Sănătății (OMS) supraveghează această rezistență [40]. Din acest motiv OMS a inclus încă din 2017 *H. pylori* rezistent la antibiotice pe lista de bacterii care necesită prioritate înaltă în dezvoltarea de noi opțiuni terapeutice [41].

Pentru Europa, datele unui studiu recent publicat care a cuprins peste 30 000 de pacienți au arătat o rezistență primară a *H. pylori* de 23% pentru claritromicină, 32% pentru metronidazol și 13% rezistență pentru ambele antibiotice. Procentele au diferit sensibil între regiuni, cu o rezistență la claritromicină mai scăzută în țările nordice față de sudul continentului [42]. În regiunile unde rezistența primară la claritromicină este peste 15% se recomandă ca tratament de linia 1 cvadrupla terapie cu bismut (PBMT) cu durata de 10-14 zile.

Se recomandă ca metronidazolul să fie utilizat în triplă terapie (PMC) numai la pacienții alergici la betalactamine. Creșterea rapidă a rezistenței primare a *H. pylori* la levofloxacină a dus la recomandarea de a nu se mai utiliza acest antibiotic în schemele de linia 1.

În România datele referitoare la profilul de rezistență al *H. pylori* la antibiotice sunt puține. Un studiu recent publicat, care a inclus 90 de pacienți din sud-estul țării, a obținut prin teste de genetică bacteriană următoarele rezultate [43]:

- Rezistență primară la claritromicină: 20%
- Rezistență primară la fluorochinolone: 23,3%
- Rezistență primară la ambele: 6,66%.

7.5. Schemele terapeutice de linia a doua și următoarele

În situația pacienților cu eșec la prima schemă terapeutică, alegerea unei noi scheme de eradicare trebuie să țină cont de moleculele incluse în schema inițială, de istoricul de alergie la betalactamine și de antecedentele de tratament cu fluorochinolone.

Schemele terapeutice utilizate ca linia a doua trebuie să cuprindă molecule diferite de cele utilizate în schema terapeutică inițială, iar în unele cazuri se pot utiliza doze mai mari.

Cele mai frecvent utilizate scheme de linia a doua sunt:

- Terapia cvadruplă cu bismut: IPP, bismut, metronidazol, tetraciclină (PBMT), cu durata de 7-14 zile;
- Tripla terapie cu levofloxacină: IPP, amoxicilină și levofloxacină (PAL), cu durata de 10-14 zile.

Ambele scheme au demonstrat rate de eradicare de peste 80%. Criteriile care duc la alegerea schemei sunt legate de rezistența primară la levofloxacină, experiența medicului, aderența pacienților la schema de tratament și costurile medicației.

Dacă schema de linia a doua nu realizează eradicarea *H. pylori*, alegerea logică a următoarei scheme (de linia a treia) va fi schema de linia a doua care nu a fost încă utilizată. Se consideră că, în condițiile aderenței la tratament, rata de eradicare după a doua sau a treia schemă ar trebui să se apropie de 98%.

În cazurile de nereușită repetată a eradicării, se pot utiliza ca soluție de rezervă următoarele variante:

- Schema de tratament care cuprinde rifabutină: IPP, amoxicilină, rifabutină (PAR). Această schemă are o rată de eradicare ceva mai mică; trebuie avută în vedere posibilitatea neutropeniei ca reacție adversă la rifabutină (apare la circa 1% dintre pacienți). Se recomandă evitarea acestei scheme în regiunile cu prevalență ridicată a tuberculozei.
- Schema de tratament cu IPP și amoxicilină în doze mari (terapia dual cu doze mari – TDDM): IPP doză standard + amoxicilină (750 mg sau 1000 mg), ambele de 4 ori/zi timp de 14 zile [44].

Pacienții cu ulcer peptic recurent la care nu s-a reușit eradicarea infecției cu *H. pylori* vor trebui să primească tratament antisecretor pe termen lung.

7.6. Urmărirea pe termen lung a pacienților după eradicarea infecției cu *H. Pylori*

Teoretic, pacienții la care examenul endoscopic inițial a decelat leziuni de gastrită atrofică sau metaplazie intestinală ar trebui supravegheați periodic prin repetarea endoscopiei și examen histologic. Ideal, explorarea ar trebui repetată la 6 luni în cazul leziunilor de displazie de grad înalt și la 12 luni în cazul leziunilor de displazie de grad scăzut, utilizând tehnici moderne de endoscopie (cu magnificație, cu întărirea contrastului, cu recoltare de biopsii multiple etc). Demersul este justificat din punct de vedere al pacientului, dar nu există o estimare a gradului de reducere a mortalității prin cancer gastric în urma acestei abordări. Trebuie luate în calcul și implicațiile economice ale acestor proceduri, care ar trebui rezervate probabil pacienților cu risc crescut, cum sunt cei cu leziuni extinse (antrul gastric și corp) și/ sau cu istoric familial de cancer gastric.

8. PROFILAXIA PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ A INFECȚIEI CU *H. PYLORI*

Întrucât nu se cunosc cu exactitate calea de transmitere sau factorii de risc modificabili, nu există măsuri speciale care să poată fi recomandate pentru profilaxia primară a infecției cu *H. pylori*.

Reinfecțiile sunt relativ rare, variind în studiile clinice între 0,22-12% pe an, în funcție de populația evaluată. Riscul de reinfecție pare să fie mai mic în țările dezvoltate comparativ cu cele în curs de dezvoltare, dar și în mediul urban față de cel rural.

Factorii asociați cu un risc mai mare de reinfecție sunt:

- Vârsta mai mică de 9 ani;
- Nivelul educațional scăzut;

- Statusul socio-economic precar;
- Un număr mare de persoane infectate cu *H. pylori* printre indivizii care locuiesc în aceeaşi casă.

Aşadar factorii care predispun la reinfecţie nu fac parte dintre cei care pot fi modificaţi cu uşurinţă, iar din acest motiv nu există măsuri care pot fi adoptate ca profilaxie secundară [37].

Tabelul 1. Dozele şi duratele pentru principalele scheme de triplă terapie
(modificat după World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Helicobacter pylori. WGO, 2021 [15])

Schema treapeutică	Doze	Durata
PAC	IPP x 2/zi Amoxicilină 1g x 2/zi Claritromicină 500mg x 2/zi	7-14 zile
PMC	IPP x 2/zi Metronidazol 500mg x 2/zi Claritromicină 500mg x 2/zi	7-14 zile
PAL	IPP x 2/zi Amoxicilină 1g x 2/zi Levofloxacină 500mg x 2/zi	10-14 zile
PAR	IPP x 2/zi Amoxicilină 1g x 2/zi Rifabutină 150mg x 2/zi	7-10 zile

Legendă:

PAC = triplă terapie cu IPP, amoxicilină şi claritromicină; PMC = triplă terapie cu IPP, metronidazol şi claritromicin
PAL = triplă terapie cu IPP, amoxicilină şi levofloxacină; PAR = triplă terapie cu IPP, amoxicilină şi rifabutină.

Tabelul 2. Dozele şi duratele pentru principalele scheme de cvadruplă terapie
(modificat după World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Helicobacter pylori. WGO, 2021 [15])

Schema treapeutică	Doze	Durata
PBMT	IPP x 2/zi Oxid de bismut 120mg x 4/zi Tetraciclină 500mg x 4/zi Metronidazol 500mg x 3/zi	7-14 zile
PAMC	IPP x 2/zi Amoxicilină 1g x 2/zi Metronidazol 500mg x 2/zi Claritromicină 500mg x 2/zi	10-14 zile
PBAC	IPP x 2/zi Oxid de bismut 240mg x 2/zi Amoxicilină 1g x 2/zi Claritromicină 500mg x 2/zi	7-14 zile

Legendă:

PBMT = cvadruplă terapie cu IPP, bismut, metronidazol şi tetraciclină; PAMC = cvadruplă terapie cu IPP, amoxicilină, metronidazol şi claritromicină; PBAC = IPP, bismut, amoxicilină, claritromicină.

Tabelul 3. Valorile medii procentuale ale rezistenţei primare la antibiotice a *H. pylori* în diferitele regiuni geografice OMS în 2018. *(modificat după Savoldi et al [40])*

Regiunea OMS	Rezistenţa la claritromicină	Rezistenţa la metronidazol	Rezistenţa la levofloxacină	Rezistenţa la amoxicilină	Rezistenţa la tetraciclină
Africa	15%	91%	14%	38%	13%
Americile	10%	23 %	15 %	10 %	-
Mediterana de est	33%	56 %	19 %	14 %	10 %
Europa	18%	32 %	11 %	0 %	0 %
Asia de sud-est	10%	51 %	30 %	2 %	0 %
Pacificul de vest	34%	47 %	22 %	1 %	2%

OMS = Organizaţia Mondială a Sănătăţii

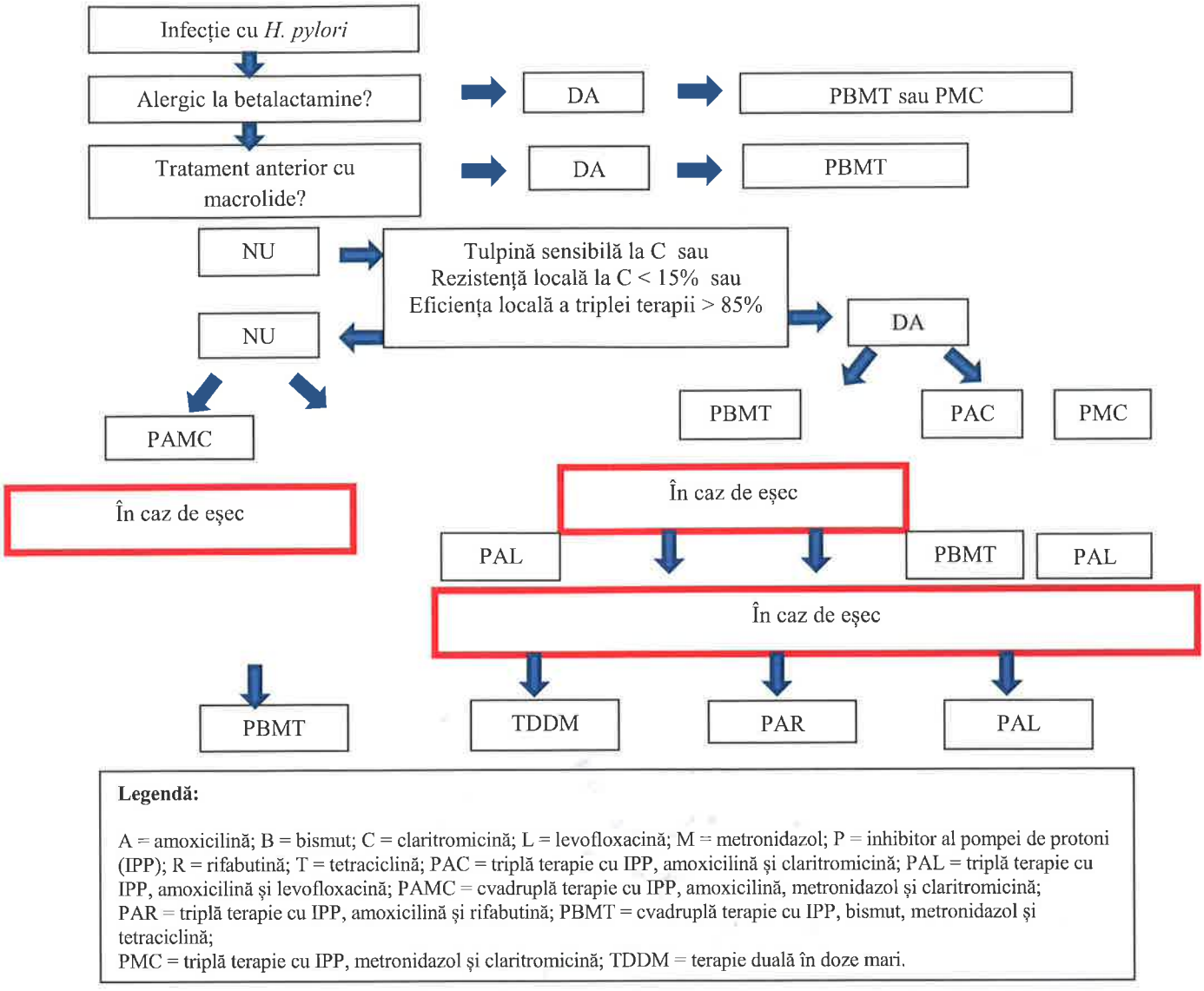


Figura 1. Algoritmul simplificat de alegere a principalelor scheme terapeutice (modificat după World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Helicobacter pylori*. WGO, 2021 [15])

Bibliografie

[1]. Crowe S. Bacteriology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. Material educational disponibil pe situl Up to Date. https://www.uptodate.com/contents/bacteriology-and-epidemiology-of-helicobacter-pylori-infection. Actualizat la data 1.08.2018. Accesat la data 30.11.2019.

[2]. Zamani M, Ebrahimtabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, Derakhshan MH. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Apr;47(7):868-876.

[3]. Fox JG. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:93-103.

[4]. Tytgat GN. Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther 1995; 9 Suppl 2:105-10.

[5]. Bellack NR, Koehoorn MW, MacNab YC, Morshed MG. A conceptual model of water's role as a reservoir in *Helicobacter pylori* transmission: a review of the evidence. Epidemiol Infect 2006; 134(3):439-49.

[6]. Ozbey G, Hanafiah A. Epidemiology, Diagnosis, and Risk Factors of *Helicobacter pylori* Infection in Children. Euroasian J Hepatogastroenterol. 2017;7(1):34–39.

[7]. Crowe S. Pathophysiology of and immune response to *Helicobacter pylori* infection. Material educativ disponibil pe site-ul Up to Date. https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-of-and-immune-response-to-helicobacter-pylori-infection. Actualizat la data 16.04.2019. Accesat la data 1.12.2019

[8]. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. J Clin Invest 2001; 108(6):929-37.

[9]. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH.. Meta-analysis of the relationship between cagA seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 2003; 125(6):1636-44

[10]. Graham DY, Opekun A, Lew GM, Klein PD, Walsh JH.. *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. The effect of bombesin infusion and urea ingestion. Gastroenterology 1991; 100(6):1571-5.
[11]. Väänänen H, Vauhkonen M, Helske T, et al. Non-endoscopic diagnosis of atrophic gastritis with a blood test. Correlation between gastric histology and serum levels of gastrin-17 and pepsinogen I: a multicentre study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2003; 15(8):885-91.
[12]. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. Cancer Res 1992; 52(24):6735-40.
[13]. Santacroce L, Bhutani MS. *Helicobacter pylori* Infection. Material educativ disponibil pe platforma Medscape. https://emedicine.medscape.com/article/176938. Actualizat la data 10.10.2019. Accesat la data 3.12.2019.
[14]. Watari J, Chen N, Amenta PS et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. World J Gastroenterol 2014; 20(18): 5461-5473.
[15]. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. *Helicobacter pylori*. World Gastroenterology Organisation, 2021.
[16]. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut 2017;66(1):6–30
[17]. Chung SJ, Lim SH, Choi J, et al. *Helicobacter pylori* serology inversely correlated with the risk and severity of reflux esophagitis in *Helicobacter pylori* endemic area: a matched case-control study of 5,616 health check-up Koreans. J Neurogastroenterol Motil 2011; 17(3):267-73.
[18]. Fukuchi T, Ashida K, Yamashita H, et al. Influence of cure of *Helicobacter pylori* infection on gastric acidity and gastroesophageal reflux: study by 24-h pH monitoring in patients with gastric or duodenal ulcer. J Gastroenterol 2005;40(4):350–60.
[19]. Qu XH, Huang XL, Xiong P, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a rolein iron deficiency anemia? A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010;16(7):886–96.
[20]. Sato R, Murakami K, Okimoto T, et al. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with *Helicobacter pylori*-related idiopathic thrombocytopenic purpura. J Gastroenterol 2011;46(8):991–7.
[21]. Serin E, Gümürdülü Y, Ozer B, et al. Impact of *Helicobacter pylori* on the development of vitamin B12 deficiency in the absence of gastric atrophy. Helicobacter. 2002;7(6):337-41.
[22]. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994; 61:1.
[23]. Huang JQ, Sridhar S, Chen Y, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. Gastroenterology 1998; 114(6):1169-79.
[24]. Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al. Meta-analysis: can Helicobacterpylori eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? Ann Intern Med 2009; 151(2): 121-128
[25]. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. Am J Surg Pathol 1996; 20(10): 1161-1181.
[26]. Filipe MI, Jass J. Intestinal metaplasia subtypes and cancer risk. In: Filipe MI, Jass JR, editors. Gastric carcinoma. Edinburgh: Churchill Livingston, 1986: 212-236
[27]. de Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2007; 12(1):1-15.
[28]. Kim N, Park YS, Cho SI, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population without significant gastroduodenal disease. Helicobacter 2008; 13(4): 245-255.
[29]. Du MQ, Atherton JC. Molecular subtyping of gastric MALT lymphomas: Implications for prognosisand management. Gut. 2006; 55(6):886–893.
[30]. Zullo A, Hassan C, Cristofari F et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010; 8(2):105–10.
[31]. Crowe S. Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. Material educational disponibil pe situl Up to Date. https://www.uptodate.com/contents/indications-and-diagnostic-tests-for-helicobacter-pylori-infection. Actualizat la data 19.09.2018. Accesat la data 29.11.2019.
[32]. Gisbert JP, de la Morena F, Abraira V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2006; 101(8):1921-30.
[33]. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. Am J Gastroenterol 1996; 91(6):1138-44.
[34]. Wang XI, Zhang S, Abreo F, Thomas J. The role of routine immunohistochemistry for *Helicobacter pylori* in gastric biopsy. Ann Diagn Pathol 2010;14(4):256–9.
[35]. Agentia Națională a Medicamentului. Tavanic: Rezumatul caracteristicilor produsului. Actualizat la data: februarie 2016. Accesat la data 19.12.2019
[36]. Lind T, Megraud F, Unge P, et al. The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. Gastroenterology 1999; 116(2): 248–253.
[37]. Hu Y, Zhu Y, Lu NH. Novel and effective therapeutic regimens for *Helicobacter pylori* in an era of increasing antibiotic resistance. Front Cell Infect Microbiol. 2017;7:168.

[38]. Zhang Z, Liu ZQ, Zheng PY, Tang FA, Yang PC. Influence of efflux pump inhibitors on the multidrug resistance of *Helicobacter pylori*. World J Gastroenterol. 2010;16(10):1279–1284.
[39]. Vakil N. Primary and secondary treatment for *Helicobacter pylori* in the United States. Rev Gastroenterol Disord. 2005;5(2):67-72
[40]. Savoldi A, Carrara E, Graham DY, Conti M, Tacconelli E. Prevalence of Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori*: A systematic review and meta-analysis in World Health Organization regions. Gastroenterology 2018;155(5):1372–1382
[41]. World Health Organization. List of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Publicat la 27.02.2017. Accesat la 21.12.2019. https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed
[42]. Nyssen OP, Bordin D, Tepes B, Pérez-Aisa Á, Vaira D, Caldas M, et al. European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg): patterns and trends in first-line empirical eradication prescription and outcomes of 5 years and 21 533 patients. Gut. 2021 Jan;70(1):40–54.
[43]. Dumitru E, Alexandrescu L, Hanu AC, Tocia C, Cozaru GC, Mitroi AF, Brînzan C, Aşchie M, Dumitru IM. Genetic Antibiotic Resistance of *Helicobacter pylori* in South-Eastern Romania. J Gastrointestin Liver Dis, March 2020 Vol. 29 No 1: 19-25. DOI: http://dx.doi.org/10.15403/jgld-758
[44]. Zhu YJ, Zhang Y, Wang TY, Zhao JT, Zhao Z, Zhu JR, Lan CH. High dose PPI-amoxicillin dual therapy for the treatment of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review with meta-analysis. Ther Adv Gastroenterol 2020, Vol. 13: 1–12, https://doi.org/10.1177/1756284820937115

Capitolul 30. INFECȚIILE INTRA-ABDOMINALE

Traducere, adaptare și completare în limba română de:

Șef Lucrări Dr. Mihaela Cristina Olariu

Traducere în limba română din *„E. Pilly-Maladiess Infectiueses et tropicale"*, 27e Edition, 2020;
„Infections intra-abdominales", pp 238-240; Alinea Plus Ed
Prin amabilitatea și cu acordul *College des universitaires de Maladies Infectieuses et Tropicales (CMIT)*
și
al editorului *Alinea Plus.*
Autorii capitolului *„Infections intra-abdominales"* din *Maladiess Infectiueses et tropicale*, 27e Edition, 2020:
O. Bouchaud, Bobigny

Infecțiile intra-abdominale (IIA) sunt infecții care implică peritoneul și organele intra-abdominale cavitare și pline.

1. NOȚIUNI GENERALE

- Orice simptomatologie abdominală acută poate sugera o infecție intra-abdominală. În majoritatea cazurilor, IIA sunt urgențe medico-chirurgicale, deseori cu prognosticul vital.
- Pentru diagnosticul IIA tomografia computerizată reprezintă examenul imagistic de referință. În prezența semnelor de gravitate (ex. peritonită), se poate renunța la tomografia computerizată, pentru a nu întârzia intervenția chirurgicală.
- Principalii agenți infecțioși implicați în IIA sunt:
  - **In IIA comunitare:**
    - Enterobacteriile - în special *Escherichia coli.*
    - Bacteriile anaerobe - în special *Bacteroides fragilis.*
    - Enterococii - mai rar implicați (≤10% din cazuri).
    - *Candida spp*
  - **IIA dobândite în spital**, în special în peritonitele postoperatorii:
    - BGN cu rezistențe la antibiotice: *E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Serratia spp, Enterobacter spp, Acinetobacter spp, Klebsiella* spp.
    - Stafilococul Meti-R.

    Aceste bacterii pot fi izolate fie din produsele patologice prelevate perioperator (lichid peritoneal, țesuturi necrotice), fie din hemoculturi.
- Antibioterapia (ABT) empirică trebuie instituită cât mai precoce, imediat după prelevarea produselor patologice pentru determinări bacteriologice. Antibioticul (AB) ales empiric trebuie să țină seama de țintele bacteriene menționate mai sus. În tabelul 1 sunt prezentate sintetic opțiunile terapeutice în funcție de contextul clinic. Nu se recomandă alegerea sistematică a unei scheme de ABT empirică care să acopere enterococul, BGN rezistenți la cefalosporinele de generația a 3-a și *Candida spp*. Acoperirea acestora este însă recomadată atunci când sunt prezenți factori de gravitate sau factori de risc pentru IIA cu bacterii multi-rezistente. Factorii de risc pentru infecții cu bacterii multirezistente la AB sunt:
  - O spitalizare mai lungă de 7 zile.
  - O antibioticoterapie sau o altă spitalizare în ultimele 3 luni.
  - Colonizare cu bacterii multirezistente.
- Având în vedere evoluția profilului de sensibilitate la AB al *Bacteroides spp*, clindamicina și cefoxitina nu își mai au locul în tratamentul empiric al infecțiilor intra-abdominale comunitare.
- Tendința actuală este de a reduce cu câteva zile durata ABT în formele comunitare de IIA, ABT putând fi oprită imediat după ce focarul infecțios a fost asanat chirurgical.

În continuare vor fi prezentate particularitățile principalelor infecții intra-abdominale.

2. APENDICITA ACUTĂ

2.1. Fiziopatologie

Apendicita acută are un vârf de incidență la grupele de vârstă cuprinse între 15-25 de ani. Ea este favorizată de o obstrucție intraluminală apendiculară, care va antrena inflamarea mucoasei și o suprainfectare bacteriană secundară, aceasta fiind deseori plurimicrobiană (aerobi și anaerobi). Evoluția apendicitei se poate face către un abces apendicular sau chiar către un abces în epiplon. Principala complicație este perforația apendiculară, care poate surveni precoce, antrenând după ea o peritonită apendiculară.

2.2. Forme clinice și complicații

În **forma tipică** de apendicită acută, durerea abdominală este continuă, se intensifică la efort, este localizată la nivelul fosei iliace drepte, nu iradiază și este acompaniată de febră moderată (38-38,5°C), de constipație sau chiar de oprirea tranzitului pentru materii fecale și gaze și mai rar de greață și vărsături. În apendicita acută este rareori citată diareea.

Examenul clinic evidențiază durere și apărare abdominală localizate în fosa iliacă dreaptă (punctul *Mac Burney*), precum și durere la extensia pasivă a coapsei, din cauza apariției unei psoite. Tușeul rectal este dureros, fapt ce dovedește iritația peritoneală.

Biologic se decelează leucocitoză cu neutrofilie. Tomografia computerizată este foarte importantă, mai ales în formele atipice, formele complicate sau în diagnosticul diferențial al apendicitei acute la femei.

Într-o 1/3 din cazuri tabloul clinic este atipic și înșelător, mai ales din cauza localizării atipice a apendicelui: durerea poate fi difuză sau cu altă localizare decât în fosa iliacă dreaptă și/sau apărarea musculară poate fi absentă (în special în localizări retrocecale).

Uneori, tabloul clinic poate fi de la început un tablou sugestiv pentru peritonită.

2.3. Complicații

Complicațiile apendicitei sunt:

- **Peritonita** apare prin perforație apendiculară sau difuzie, fiind sugerată de intensificarea durerii, care este însoțită de febră și de contractură abdominală. Evoluția poate fi către ileus și stare de șoc, peritonită localizată non-abcedată (plastron) - caracterizată prin aglutinarea și aderarea viscerelor din fosa iliacă dreaptă (cec, anse ileale, mezenter, epiplon);
- **Abcesul peri-apendicular** este anunțat de accentuarea semnelor clinice și de apariția unei mase palpabile în fosa iliacă dreaptă.

2.4. Diagnostic diferențial

Diagnosticul diferențial al apendicitei acute se face cu:

- La copii și adolescenți: limfadenita mezenterică responsabilă de aproape 30% dintre apendicectomiile nejustificate.
- La femei: patologia anexială (salpingită, sarcină extrauterină, chist ovarian).
- În funcție de context, de teren și de localizarea apendicelui pot intra în discuție și alte diagnostice diferențiale:
  - Colica ureterală
  - Pielonefrita
  - Colecistita
  - Boala Crohn
  - Tuberculoza ileocecală
  - Febra mediteraneană.

2.5. Atitudine terapeutică

Elementul esențial al tratamentului este reprezentat de intervenția chirurgicală de urgență (incizie *Mac Burney* în formele simple). Intervenția poate fi laparoscopică, aceasta fiind recomandată mai ales la femei din cauza diagnosticelor diferențiale posibile.

Alegerea AB depinde de constatările peroperatorii:

- În formele simple, antibioterapia nu este necesară.
- În formele gangrenoase și în abcesul apendicular se recomandă amoxicilină/clavulanat (Tabelul 1), timp de 48 h.
- În caz de flegmon, se recomandă asocierea gentamicinei (6-8 mg/kg) la amoxicilină/clavulanat.
- În caz de alergie la beta-lactamine se recomandă asocierea fluorochinolone + metronidazol + gentamicină.

În formele complicate, durata antibioterapiei poate fi extinsă la 5 zile.

3. PERITONITA ACUTĂ

3.1. Fiziopatologie

Peritonita acută de etiologie infecțioasă este inflamația acută a peritoneului, secundară unei inoculări septice care poate avea ca punct de plecare:

- Un organ intraperitoneal, când vorbim de *"peritonită secundară"*, care are de obicei etiologie plurimicrobiană și apare:
  - Fie în contextul perforației unui organ cavitar: apendicită, ulcer gastroduodenal, diverticulită sigmoidiană, traumatism.
  - Fie asociată unei colecistite, unei infecții ginecologice, unei tumori sau bolii Crohn.
- O însămânțare hematogenă a peritoneului, în timpul unei bacteriemii, când vorbim de o *"peritonită primitivă"*, situație mult mai rar întâlnită și care are o etiologie mono-microbiană, în majoritatea cazurilor fiind implicat pneumococul și mult mai rar micobacteriile.
- Peritonita poate fi iatrogenă, atunci când apare în contextul dializei peritoneale sau după o intervenție chirurgicală laparoscopică, o laparotomie sau o colonoscopie.

3.2. Forme clinice și complicații

În **forma tipică** de peritonită diagnosticul clinic se bazează pe intensitatea și brutalitatea instalării durerii abdominale, care inițial este localizată, apoi devine difuză și se însoțește de oprirea tranzitului pentru materiile fecale și gaze. Examenul obiectiv arată prezența unei contracturi abdominale dureroase și invincibile (*„abdomen de lemn"*). Tușeul rectal este hiperalgic la nivelul fundului de sac Douglas. În formele severe, pot apărea semnele de șoc.

Există și **formele atipice de peritonită**, înșelătoare, denumite și peritonite *„astenice"* sau *"toxice"*, care apar la pacienții vârstnici și/sau cu comorbidități grave sau aflați sub tratament imunosupresor. În aceste forme clinice durerea și contractura abdominală pot fi moderate (chiar absente), contrastând însă cu semnele generale de șoc septic.

Peritonitele localizate sunt uneori dificil de diagnosticat.

Radiografia abdominală simplă efectuată în ortostatism și focalizată pe cupolele diafragmatice poate evidenția:unul sau mai multe *"croissante"* gazoase subdiafragmatice, sugestive pentru pneumoperitoneu. Radiografia mai poate evidenția *"nivele hidroaerice"* datorate distensiei intestinului subțire sau a colonului. Pentru diagnosticul diferențial, ecografia și mai ales tomografia computerizată pot clarifica diagnosticul.

3.3. Atitudine terapeutică

Peritonita acută reprezintă o urgență medico-chirurgicală. Chirurgia de urgență constituie elementul esențial al tratamentului, la care se adaugă și antibioterapia empirică (Tabelul 1), care va trebui ajustată după sosirea rezultatelor microbiologice ale prelevărilor peroperatorii. Durata antibioterapiei este scurtă: 2-3 zile în peritonitele comunitare ușoare, 5-7 zile în peritonitele generalizate și 7-14 zile în peritonitele postoperatorii.

4. DIVERTICULITA SIGMOIDIANĂ

4.1. Fiziopatologie

Diverticulita apare prin infectarea diverticulilor colonici. Complicațiile diverticulitei sunt: abcesul perisigmoidian, fistula colonovezicală, ocluzia intestinală și peritonită prin perforație. Diverticulita este rară înaintea vârstei de 30 de ani, frecvența ei crescând odată cu vârsta, fiind maximă la grupa de vârstă 60-70 de ani.

4.2. Forme clinice și complicații

La persoanele vârstnice, diagnosticul este sugerat de apariția unei dureri în fosa iliacă stângă, care este însoțită de tulburări de tranzit (de obicei constipație) și febră. Examenul obiectiv abdominal decelează o apărare musculară localizată în fosa iliacă stângă. Tușeul rectal este dureros. Palparea unei mase abdominale sugerează prezența unui abces asociat. Uneori diagnosticul este revelat de apariția peritonitei. Tomografia computerizată este foarte utilă pentru că arată diverticulii sigmoidieni, precum și aspectul inflamator pericolonic sau chiar existența abcesului.

4.3. Atitudine terapeutică

Tratamentul sigmoiditei se bazează pe o antibioterapie empirică cu durata de 7-10 zile, care poate fi prelungită atunci când apar complicații (Tabelul 1). De obicei, tratamentul antibiotic este suficient, intervenția chirurgicală fiind rareori necesară într-o primă etapă. Deoarece hemoculturile sunt de obicei negative, antibioticoterapia rămâne empirică, fiind bazată pe criterii de probabilitate.

Într-o a doua etapă, intervenția chirurgicală poate deveni necesară, în cazul apariției unor complicații (abces) sau atunci când apare o recidivă infecțioasă.

5. INFECȚIILE BILIARE (COLECISTITE ȘI ANGIOCOLITE)

5.1. Fiziopatologie

Colecistitele și angiocolitele apar în majoritatea cazurilor ca urmare a unui sindrom obstructiv biliar cu stază biliară în amonte, fapt ce favorizează apariția infecției la nivelul canalului cistic, la nivelul colecistului sau la nivelul căii biliare principale (angiocolită). Obstrucția este cauzată frecvent de litiaza biliară și mai rar de tumori, paraziți (ascaris, tenii) sau hidatidoză. Sunt afectate mai des femeile, cu vârsta peste 60 de ani. Prezența icterului este specifică angiocolitei și asigură diagnosticul diferențial clinic cu colecistita.

5.2. Colecistita acută

Forme clinice și complicații

În forma tipică de colecistită, debutul este de obicei brutal, cu frisoane, febră 39°C, și durere în hipocondrul drept. Palparea abdomenului arată durere și apărare la nivelul hipocondrului drept, uneori cu o masă palpabilă subhepatic. Biologic se observă hiperleucocitoză cu neutrofilie, citoliză hepatică moderată (creșterea valorilor ALT și AST) și colestază moderată (creșterea valorilor fosfatazei alcaline și GGT). Uneori colestaza este absentă. Hemoculturile sunt uneori pozitive.

Ecografia abdominală asigură diagnosticul arătând un colecist cu perete îngroșat (peste 3 mm), cu prezența unuia sau mai multor calculi în colecist și eventual prezența unui calcul în canalul cistic, care poate apărea dilatat.

Formele complicate de colecistită sunt:

- *Forme bacteriemice, formele abcedate* (piocolecistită, abces pericolecistic), *formele perforate* – care se complică cu peritonită localizată sau generalizată sau gangrenoasă;
- *Colecistita gangrenoasă* apare în special la diabetici și este de obicei datorată bacteriilor anaerobe din genul *Clostridium spp,* având un prognostic rezervat. Peretele colecistului este deseori subțiat și poate avea ulcerații ale mucoasei, cu risc de perforație. Diagnosticul este sugerat de prezența gazelor intra-abdominale la radiografie abdominală simplă sau la CT.

Atitudine terapeutică

Colecistita acută este o urgență medico-chirurgicală. Antibioterapia empirică (Tabelul 1) trebuie instituită precoce și va fi ulterior ajustată în funcție de rezultatele bacteriologice și de evoluția clinică.

Colecistectomia se face în timpul doi, după 48 de ore de antibioticoterapie, cu excepția formelor complicate (peritonită, formă gangrenoasă, abces perivezicular), la care intervenția chirurgicală trebuie efectuată în urgență. Durata antibioterapiei în postoperator variază între 2 zile pentru formele simple și 7 zile pentru formele complicate. Piocolecistul va putea fi drenat pe cale chirurgicală sau percutanată, în funcție de starea pacientului.

5.3. Angiocolita acută

Forme clinice și complicații

Indiferent dacă există sau nu antecedente de litiază biliară, angiocolita este sugerată de apariția succesivă într-un interval de 48 de ore a elementelor triadei clasice *Charcot,* care constă în "*durere-febră-icter*". Durerile epigastrice sau în hipocondrul drept sunt accentuate de inspirul profund și sunt deseori asociate cu greață și vărsături. De obicei pacientul prezintă febră mare, oscilantă, însoțită de frisoane, după care apare icterul obstructiv. Uneori icterul lipsește.

Biologic se decelează hiperleucocitoza cu neutrofilie, care se asociază cu colestaza moderată sau importantă (creșterea valorilor fosfatazei alcaline și GGT) și citoliza hepatică discretă sau moderată (creșterea valorilor ALT și AST). Hemoculturile sunt pozitive în peste 50% din cazuri.

Ecografia abdominală evidențiază o dilatare a căilor biliare intra-hepatice și o dilatare a CBP, precum și o îngroșare a peretelui colecistic. De cele mai multe ori, obstrucția biliară este datorată unui calcul coledocian sau unei compresii extrinseci (tumorale sau non-tumorale). Tabloul clinic se poate complica cu șocul septic.

Atitudinea terapeutică

În *formele complicate* (perforație cu peritonită) intervenția chirurgicală se impune de urgență.

În *formele simple*, decizia privind momentul și tipul intervenției chirurgicale va fi luată în echipă muldisciplinară. Atunci când este posibil se preferă o primă etapă de „răcire" printr-o antibioterapie adecvată, care va fi ulterior urmată fie de o intervenție chirurgicală, fie de o sfincterotomie endoscopică.

Antibioterapia trebuie instituită cât mai precoce. Inițial antibioticoterapia este empirică (Tabelul 1), putând fi ulterior ajustată în funcție de rezultatele bacteriologice și de evoluția clinică. Durata antibioticoterapiei va fi de10 zile. În cazul unei angiocolite post-ERCP (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică), antibioterapia va fi aleasă ca pentru o infecție asociată îngrijirilor medicale (Tabelul 1).

6. ABCESELE INTRA-ABDOMINALE PROFUNDE ŞI ABCESELE POSTOPERATORII, CU EXCEPŢIA ABCESELOR DE PERETE

În categoria abceselor intra-abdominale profunde se încadrează:

- *Abcesele splenice* apărute cel mai frecvent pe cale hematogenă, de obicei în endocardite.
- *Abcesele pancreatice* apărute de cele mai multe ori în contextul unei pancreatite acute necrotico-hemoragice.
- *Abcesele postoperatorii* sunt de cele mai multe ori localizate în spaţiul subfrenic şi mai rar subhepatic, inter-hepato-renal sau în firidele parietocolice.

Tabloul clinic asociază febră, dureri abdominale difuze şi oprirea tranzitului intestinal pentru materii fecale şi gaze.

Diagnosticul se bazează pe tomografia computerizată şi uneori pe puncţia ± drenajul abcesului prin ghidaj imagistic.

Antibioterapia empirică (Tabelul 1) este indispensabilă şi ea va trebui să acopere şi bacteriile rezistente la antibiotice. Drenarea colecţiei este de cele mai multe ori necesară încă de la început în cazul unui abces important sau atunci când sunt prezente semne de iritaţie peritoneală. Dacă pacientul este stabil hemodinamic şi nu există argumente pentru existenţa unei perforaţii, drenajul poate fi efectuat pe cale percutanată, sub control ecografic sau tomografic, pentru a evita o nouă intervenţie chirurgicală.

7. INFECŢII ALE LICHIDULUI DE ASCITĂ

Infecţia lichidului de ascită este o infecţie frecventă şi potenţial severă, care apare la bolnavii cu ciroză hepatică decompensată. Tabloul clinic constă în febră (inconstantă), dureri abdominale, tulburări de tranzit şi semne de decompensare a cirozei. Paracenteza este obligatorie. Se poate stabili diagnosticul de infecţie a lichidului de ascită atunci când la examenul lichidului de ascită se decelează peste 250 polimorfonucleare / mm^3. Examenul microscopic direct identifică bacteria cauzală pe frotiu în numai 50% din cazuri. Cultura din lichidul de ascită este de cele mai multe ori negativă, fiind pozitivă în numai 30-40% din cazuri. În mod clasic se considera că bacilii gram-negativi (*E. coli, Klebsiella spp.*) erau cei mai des implicaţi. Actualmente, mai multe studii arată o tendinţă de creştere a implicării cocilor gram-pozitivi (*Enterococcus spp.*), mai ales în cazul antibioprofilaxiei de durată, care antrenează o creştere a prevalenţei bacteriilor rezistente. Bacteriile anaerobe sunt mai rar implicate. (<5 %).

Antibioterapia de primă intenţie este reprezentată de ceftriaxona iv, 1-2 g/24 h sau cefotaxim 1g la 6-8 ore, timp de 5 -7 zile. Utilizarea CS3 (ceftriaxonă, cefotaximă) nu acoperă etiologia enterococică. În caz de alergie la beta-lactamine se recomandă o fluorochinolonă. După sosirea rezultatelor microbiologice antibioticoterapia va fi ajustată conform antibiogramei.

Recidivele sunt frecvente, fapt care poate justifica o profilaxie secundară cu norfoxacină (400 mg/zi) sau cu cotrimoxazol. Profilaxie primară este luată în discuţie numai la pacienţii cirotici cu risc înalt de infecţie a lichidului de ascită (proteine în lichidul de ascită < 15 g/L, hemoragie digestivă).

8. ABCESUL HEPATIC

8.1. Fiziopatologie

Apariţia abceselor hepatice relevă două situaţii distincte:

- **Abcesul piogen** este cel mai frecvent întâlnit, are origine biliară sau este secundar unei leziuni colice subiacente. Calea de acces a bacteriilor în ficat este circulaţia portală sau o leziune învecinată. Calea arterială plecând de la un focar infecţios aflat la distanţă este mult mai rar întâlnită. Bacteriile cele mai des implicate sunt: bacilii gram-negativi (*E. coli, Klebsiella spp.*), bacteriile anaerobe (*Bacteroides spp.*) şi cocii gram-pozitivi (*Str.milleri, Staphylococcus aureus, Enterococcus spp.*). Deseori, etiologia este *polimicrobiană*. Abcesele hepatice cu *Candida spp* sunt posibile mai ales în contextul unei boli neoplazice cu aplazie / neutropenie post-chimioterapie sau în contextul unui neoplasm digestiv.
- **Abcesul amoebian** trebuie suspectat în cazul unui pacient care a avut un sejur într-o zonă tropicală. Abcesul survine de obicei în primele 6 luni după întoarcerea în ţara de origine. Rareori este posibil să apară după mai mulţi ani.

Hidatidoza şi echinococoza sunt rareori luate în discuţie deoarece tabloul clinic şi tabloul imagistic de chist le diferenţiază uşor de abcesele piogene.

8.2. Elemente de diagnostic

Tabloul clinic clasic cuprinde febră și durere în hipocondru drept, care iradiază spre umărul drept (în „*bretea*").
Durerea este exacerbată de palparea sau traumatizarea ficatului.
Diagnosticul este mai dificil atunci când tabloul clinic se limitează la o febră izolată, sau la o durere în umărul drept.
Biologic se decelează un sindrom inflamator biologic franc, leucocitoză cu neutrofilie și perturbări hepatice mixte (citoliză hepatică și colestază).
Ecografia sau tomografia computerizată precizează numărul, dimensiunea și localizarea abceselor în raport cu căile biliare.
Ruptura abcesului în cavitatea peritoneală sau pleurală poate complica evoluția abcesului hepatic.
Diagnosticul etiologic poate fi pus prin hemoculturi sau prin puncționarea abcesului sub control tomografic sau ecografic. Puncționarea abcesului nu este indicată în scop diagnostic.
În caz de suspiciune de amoebiază hepatică, diagnosticul va fi confirmat serologic. Testele serologice specifice pot fi negative la debut. *Entamoeba histolytica* este rareori decelată în materiile fecale.

8.3. Atitudine terapeutică

Tratamentul inițial al abcesului hepatic piogen se bazează pe o antibioterapie empirică care trebuie să țină seama de faptul că etiologia este deseori plurimicrobiană. Ea trebuie inițiată precoce, imediat după efectuarea prelevărilor pentru diagnosticul microbiologic.
Pentru abcesele hepatice piogene se recomandă:

- Cefotaxim iv, 1-2 g x 3/zi sau ceftriaxonă iv, 1-2 g x 1/zi + metronidazol, 500 mg x 3/zi per os sau iv ± aminoglicozid, timp de 4-6 săptămâni.
- Amoxicilină-clavulanat 4-8 g/zi, în 4 prize/zi, IV sau per os sau fluoroquinolonă (ciprofloxacină iv 400 mg x 3/zi sau ciprofloxacină per os 500 mg x 2/zi) sau piperacilină-tazobactam 4 g x 3-4/zi IV ± aminoglicozid, timp de 4-6 săptămâni.

Pentru abcesele hepatice amoebiene se recomandă metronidazol (7 zile) la care se recomandă asocierea unui amoebicid de contact.
Drenajul percutanat ghidat imagistic (mult mai rar chirurgical) poate fi necesar de la început atunci când există semne de peritonită sau în cazul unui abces voluminos (diametru > 12 cm), cu risc de ruptură intraperitoneală sau pleurală.
În amoebiaza hepatică poate fi indicat un drenaj, însă numai dacă tratamentul medical nu este suficient de eficient după 48 de ore (persistența febrei și/sau durerii).
Imaginea ecografică sau tomografică de abces persistă timp de mai multe luni și nu trebuie interpretată ca un semn de eșec terapeutic dacă pacientul este asimptomatic.

Tabelul 1. Antibioterapia empirică în infecțiile intra-abdominale (IIA) comunitare și în IIA asociate îngrijirilor medicale

IIA comunitare - fără semne de gravitate		
De primă intenție	Amoxicilină/clavulanat + gentamicină sau CS3 injectabil (ceftriaxonă sau cefotaxim) + Metronidazol	1 g/8h 6-8 mg/kg/zi 1-2 g/24h 1-2 g/8h 500 mg/8h
De a 2-a intenție (în caz de alergie la betalactamine)	Levofloxacină + metronidazol + gentamicină	500 mg/12h 500 mg/8h 6-8 mg/kg/zi
IIA comunitare cu semne de gravitate (instabilitate hemodinamică)		
De primă intenție	Piperacilină + tazobactam + gentamicină +/- antifungice[b]: fluconazol sau echinocandin[c]	4 g/6-8h 6-8 mg/kg/zi

De a 2-a intenție (în caz de alergie la betalactamine)	Levofloxacin + metronidazol + gentamicină +/- antifungice[b]: fluconazol sau echinocandine[c]	500 mg/12h 500 mg/8h 6-8 mg/kg/zi
IIA asociate îngrijirilor medicale		
De primă inteție	Piperacilină+tazobactam sau Imipenem sau Meropenem[a] +/- amikacină[d] +/- vancomicină +/- antifungice[b]: fluconazol sau echinocandine[c]	4 g/6-8h 20-30 mg/kg/zi 30-40 mg/kg/zi
De a 2-a intenție (în caz de alergie la betalactamine)	Ciprofloxacina sau Aztreonam + metronidazol + amikacină + vancomicină +/- antifungice[b]: fluconazol sau echinocandine[c]	800 mg, apoi 400 mg/8h 1-2 g/8h 500 mg/8h 20-30 mg/kg/zi 30-40 mg/kg/zi

Legendă:

[a] În prezența a minim 2 factori de risc pentru infecție cu BGN multirezistenți: antibioterapie cu CS3 sau flurochinolone în ultimele 3 luni, purtător cunoscut de enterobacterii secretoare de ESBL[i], o altă spitalizare în ultimele 3 luni, o spitalizare în străinătate în cursul anului, pacienți din centre de îngrijire, purtători de sondă urinară sau gastrostomă, eșecul tratamentului cu CS3 sau cu piperacilină/tazobactam, recidivă precoce după un tratament de cel puțin 3 zile, cu piperacilină-tazobactam.

[b] Prezența a minimum 3 factori de risc dintre următorii: instabilitate hemodinamică, sex feminin, chirurgie supra-mezocolică, antibioterapie de peste 48 h.

[c] În caz de expunere la azoli.

[d] În prezența semnelor de gravitate.

[e] În prezența factorilor de risc pentru infecție cu enterococ rezistent la amoxicilină: IIA cu origine hepato-biliară, pacient cu transplant hepatic, antibioterapie în curs.

Bibliografie

[1]. D'Souza N1, Nugent K2. Appendicitis. *Am Fam Physician*. 2016;93(2):142-3.

[2]. Syue LS, Chen YH, Ko WC, Hsueh PR. New drugs for the treatment of complicated intra-abdominal infections in the era of increasing antimicrobial resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(4):250-8.

[3]. http://sfar.org/prise-en-charge-des-infections-intra-abdominales/ (2015).

[4]. Berlin A, Johanning JM. Intraabdominal Infections in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(3):493-507.

[5]. Soop M, Carlson GL. Recent developments in the surgical management of complex intra-abdominal infection. *Br J Surg*. 2017;104(2):e65-e74. doi: 10.1002/bjs.10437.

[6]. Fernandez J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad. *Hepatology*. 2016;63(6):2019-31.

[7]. http://www.sfmu.org/documents/consensus/rbpc_appendic.pdf

[8]. P Montavers, G Dufour, O Daoud, I Balcan. Peritonites. EMC-Anesthesie-Reanimation. 2013:10, 2.

[9]. P. Montravers, H. Dupont, M. Leone, JM Constantin, PM Mertes, le groupe de travail de la Societe francaise d'anesthesie et de reanimation (Sfar), Societe de reanimation de langue francaise (SRLF), PF Laterre, B Misset, Societe de pathologie infectieuse de langue francaise (SPILF), JP Bru, R Gauzit, A Sotto, Association francaise de chirurgie (AFC), C Brigand, A Hamy, Societe francaise de chirurgie digestive (SFCD), JJ Tuech. Prise en charge des infections intra-abdominales. Anesth Reanim 2015;1:75-99. En ligne sur www.infectiologie.com