

# Rivista Italiana di Pediatria

## Settimana Pediatrica Nazionale (Montecatini Terme, 4-8 ottobre 1997)

### 53° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA

#### Lecture

Il pediatra, l'adolescente e le istituzioni: il difficile rapporto fra cultura ed assistenza  
G.P. Salvoli 461

L'infanzia come problema bioetico  
F. D'Agostino 465

#### Allattamento e nutrienti

Influenza della dieta materna sulla composizione del latte  
F.F. Rubaltelli, G. Bertini 469

Gli acidi grassi nel latte materno: dal colostro al 12° mese di vita  
C. Agostoni, E. Riva 475

Passaggio nel latte materno di farmaci e xenobiotici  
G. Faldella, M. Govoni 480

#### La violenza sui minori

La violenza sui minori: la presa in carica  
M. Berni Canani 490

#### I trapianti in pediatria

Il trapianto renale in età pediatrica  
G. Zaccello, R. Dall'Amico, G. Montini, L. Murer, B. Andreetta, G. Passerini-Glazet, G.F. Zanoni 497

Trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche in Pediatria  
F. Localtelli, R. Maccario 503

I trapianti in Pediatria: risultati e strategie di miglioramento  
G. Sirchia, M. Cardillo, E. Porta 506

#### Messe a punto su:

Ipotonia nel primo anno di vita  
P. Iannetti, P. Parisi, L. Nasta, P.A. Valente, S. Terenzi, A. Spalice 511

Ritardo di crescita intrauterina: possibilità terapeutiche con GH  
M. Bozzola 516

L'attività fisica come prevenzione  
S. Bernasconi, L. Iughetti 519

Approccio Neuroradiologico alle Facomatosi  
L. Manfrè, M. Giuffrè 523

#### Infezioni nosocomiali

Le infezioni in Neonatologia  
M. Stronati, A.M. Carrà, G. Rondini 533

I problemi nei pazienti immunodepressi con malattia neoplastica  
A. Di Cataldo, G. Schilirò 541

Attualità terapeutiche  
G. Caramia, E. Ruffini 544

#### Ruolo della farmacovigilanza in Pediatria

Aspetti di farmacovigilanza in età pediatrica  
M. Bonati, P. Impicciatore, C. Pandolfini 551

Farmacovigilanza in età neonatale  
R. Bracci, F. Bagnoli, C.V. Bellieni 556

Progetto pilota per la costituzione di un sistema informatico regionale di farmacovigilanza pediatrica  
L. Cantarutti 561

#### Stati intersessuali: aspetti diagnostici e terapeutici

Determinazione del sesso e differenziazione sessuale: aspetti genetici  
E. Zanaria, P. Ghirri, G. Camerino 567

Pseudoermafroditismo maschile  
G. Saggese, S. Bertelloni 572

Pseudoermafroditismo femminile  
E. Cacciani, A. Balsamo 578

#### Si discute su:

I corticosteroidi topici nella terapia dell'asma: tra efficacia e sicurezza  
M. La Rosa, C. Ranno, S. Leonardi, A. Barbato 583

#### Il pediatra, il territorio, l'ospedale

Il Day-Hospital: l'esperienza dell'Ospedale Silvestrini  
A. Amici, S. Ceppi, P. Donnini, M.V. Mattei, I. Mazzarino, A. Paglino, C. Rossetti, L. Sebastiani, M. Stefanelli, P. Zuccheti 592

Rapporti fra il pediatra di famiglia e il Day-Hospital  
M. Picca 597

#### L'ematuria: dal sintomo alla diagnosi

Presentazione del sintomo  
R. Gusmano 601

Le ematurie macroscopiche isolate  
L. Dello Strologo, G. Stringhini, G. Rizzoni 605

Una casistica di microematuria oligosintomatica  
R. Penza, G. Aceto, R. Bellantuono, G. Francioso, M. Giordano, G. Mascialino, F. Puteo, D.A. Caringella 608

L'ematuria non glomerulare  
G. Lama, A.M. Aurino, A. Sirigu 613



## Attualità terapeutiche

G. CARAMIA, E. RUFFINI

Divisione Pediatria-Neonatalogia, Azienda Ospedaliera «G. Salesi», Ancona

PAROLE CHIAVE. — Infezioni nosocomiali - Pediatria - Terapia antimicrobica - Controllo delle resistenze batteriche  
KEY WORDS. — Nosocomial infections - Paediatrics - Antimicrobial therapy - Bacterial resistance control

L'infezione nosocomiale viene definita come una infezione acquisita durante l'ospedalizzazione non presente, né in fase di incubazione, al momento del ricovero. Se il periodo di incubazione non è noto, vengono considerate nosocomiali le infezioni che si sviluppano dopo 48 ore dal ricovero o dalla dimissione<sup>1</sup>. Nei reparti di pediatria generale l'incidenza delle infezioni nosocomiali è del 1.4% mentre nei reparti TIN raggiunge anche il 29%<sup>2,3</sup>. Le infezioni nosocomiali portano ad un incremento della mortalità, fino al 30% nei reparti di TIN ed onco-ematologia, e del carico economico, dovuto principalmente al prolungamento della degenza, che in Italia supera di gran lunga i 1000 miliardi/anno<sup>4-6</sup>.

Il 90% delle infezioni nosocomiali riconosce una eziologia batterica e, come riportato da vari AA, nell'ultima decade si è assistito ad un ritorno dei gram positivi come principali patogeni di tali infezioni dovuto principalmente alla pressione esercitata dai nuovi farmaci antimicrobici ma anche all'incremento delle procedure invasive, all'aumentata sopravvivenza a malattia gravi e alla presenza di una flora microbica ambientale<sup>7,8</sup>. Una caratteristica dei patogeni ospedalieri, che sta diventando sempre più attuale, è la multi-resistenza agli antimicrobici in particolare dei gram negativi del gruppo K.E.S. e Ps. aeruginosa e dei gram positivi St. coagulasi-negativi ed Enterococchi. Il 40-77% delle K. pneumoniae sono resistenti alle cefalosporine ed il 90% alla Amikacina<sup>9,10</sup>; il 10% delle Serratie ed il 77% degli Enterobacter spp sono resistenti alle b-lattamine e il 17% agli aminoglicosidi; il 40% degli Ps. aeruginosa è resistente sia alle b-lattamine che agli aminoglicosidi<sup>7,10</sup>; il 15-55% degli Enterococchi sono resistenti o tolleranti alla Vancomicina e agli aminoglicosidi<sup>11</sup>. Tutto questo impone una costante attenzione e revisione degli antibiotici con le migliori possibilità terapeutiche che spesso sono variabili in ogni singolo reparto. La Tabella I mostra gli agenti eziologici più frequenti nelle unità di TIN e di onco-ematologia<sup>4,12,13</sup>. In età pediatrica i siti di infezione più frequenti sono a carico del torrente circolatorio ed in particolare nei neonati il 46.2% delle infezioni nosocomiali è rappresentato da una sepsi, il 21.4% da una polmonite, il 17.9% da una infezione delle vie urinarie, l'8.4% da una infezione gastrointestinale e dall'1.8% da una meningite<sup>3,4</sup>.

Tab. I.

Microrganismi più frequentemente isolati nei reparti di TIN e onco-ematologia.

Microrganismo	TIN %	Onco-ematologia	
		LA %	TMO %
Gram positivi	39.7(26.6)	66	54
- St. coagulasi negativi	23 (6.1)	34.7	57.2
- St. aureus	8.9 (14.3)	26	42.8
- Enterococchi spp	5.3 (2.1)	13	
- Altri	2.5 (4.1)		
Gram negativi	39.7 (69.3)	26	46
- E.coli	10.8 (12.5)	33.4	
- K. pneumoniae	10 (44.1)	22.2	
- Ps. aeruginosa	8.1 (6.1)	33.5	50
- Pseudomonas spp			33.4
- Altri	10.8 (6.1)	11.1	16.6
Funghi	12.7 (4.1)		

( ): nostri dati. LA: leucemia acuta; TMO: trapianto di midollo osseo

Da: Moro ML et al. 1996 e Fanci C et al. 1995 (modificata).

### Gli antibiotici nelle infezioni nosocomiali

Le famiglie di antibiotici più frequentemente utilizzate nella terapia delle infezioni nosocomiali in particolare nei reparti di TIN sono le penicilline (33.1%), gli aminoglicosidi (32.6%), le cefalosporine (19.2%), i glicopeptidi (4.9%) ed a queste, secondo il nostro parere, si devono aggiungere i carbapenemi<sup>4</sup>.

#### Penicilline + inibitori b-lattamasi

La maggior parte dei germi responsabili delle infezioni nosocomiali sono produttori di penicillinasi per cui nel trattamento di queste infezioni è più giusto utilizzare queste associazioni che consentono il recupero di sensibilità di ceppi divenuti resistenti alle aminopenicilline, carbossipenicilline e ureidopenicilline inattivate dalle b-lattamasi plasmidiche<sup>14</sup>. Gli St. aureus (SA) e coagulasi-negativi (SCN) meticcillino-sensibile (MS) ma penicillinasi produttori attualmente rappresentano il 94% (nella

## II. Attività antibatterica degli antibiotici più utilizzati verso i patogeni più frequenti nelle infezioni nosocomiali.

Farmaci	S.aureus MS	S.aureus MR	SCN MS	SCN MR	Enteroc. spp	Ps. aeru.	Kl. pneum.	Serratia Enterobac.
1) Penicilline					S4	S4	S4	S4
AMP/SUB	++	R	++	R	+	R	++ (R)	R
AMO/ACC	++	R	++	R	+	R	++ (R)	R
TIC/ACC	++	R	++	R	R	+ (+)	++ (R)	+
PIP/TAZ	++	R	++	R	+ / ++	+ (++)	++ (R)	+
2) Cefalosporine					S4	S4	S4	S4
Ceftriaxone	+/-	R	+/-	R	R	+/-	+/-, ++ (R)	+/-, + (R)
Ceftazidime	+/-	R	+/-	R	R	++ (++)	+/-, ++ (+/-)	+/-, ++ (+/-)
Cefpirome	++	R	++	R	+	++	++	++
Cefepime	+	R	+	R	+/-	+	++	++
3) Carbapenemi		S 4-5		S 4-5	S 4-5	S 4	S 4	S 4
Imipenem	++	R	++	R	+	++ (+)	++ (++)	++ (++)
Meropenem	+	R	+	R	+/-	++ (++)	++ (++)	++ (++)
4) Aminoglicosidi		S 3-5		S 3-5	S 1-2-3-5	S 1-2-3	S 1-2-3	S 1-2-3
Amikacina	+	+/-	+	+/-	++	+/-, + (+)	+/-, ++ (++)	+/-, ++ (++)
Netilmicina	++ (++)	++ (++)	++ (++)	+/- / +	++	+/-, + (+)	+/-, + (+)	+/-, ++ (++)
Isepamicina	+	+/-	+	+/-	++	+, ++	++	++
5) Glicopeptidi		S 3-4		S 3-4	S 3-4			
Vancomicina	++ (++)	++ (++)	++ (++)	++ (++)	++	R	R	R
Teicoplanina	++ (++)	++ (++)	++ (++)	++ (++)	++*	R	R	R

); nostri dati; MS: Meticillino-sensibili; MR: Meticillino-resistenti; SCN: St. coagulasi-negativi; AMP/SUB: Ampicillina+sulbactam; AMO/ACC: amoxicillina+ac. clavulanico; TIC/ACC: ticarcillina+ac. clavulanico; PIP/TAZ: piperacillina+tazobactam. Sensibilità: ++ > 70%; + 50-70%; +/- < 50%; R resistente; S sinergismo fra classi di Antibiotici 1-2-3-4-5; \* ceppi tolleranti; \*\* ceppi resistenti.

nostra casistica il 93.3%) e il 97%, rispettivamente, dei ceppi isolati e sono sensibili alle associazioni sopracitate<sup>15,16</sup>. Gli SA meticillino-resistenti (MR) (20% dei germi isolati mentre nella nostra casistica il 27%) e gli SCN MR (circa il 70% dei ceppi isolati) non sono sensibili a tali composti<sup>15,16</sup>. Sugli enterobatteri gram negativi si assiste allo stesso recupero di sensibilità infatti nei confronti dell'E. coli e della Klebsiella spp si è osservato per l'associazione amoxicillina+acido clavulanico una aumentata sensibilità rispetto all'Ampicillina dal 70 al 90% e dal 20 all'80% rispettivamente<sup>17</sup>. Nella casistica relativa all'ultimo anno della nostra Divisione tutti i ceppi di K. pneumoniae isolati sono risultati resistenti all'associazione penicilline+inibitori delle b-lattamasi; per quanto riguarda lo Ps. aeruginosa l'associazione Piperacillina + Tazobactam ha mostrato una maggiore sensibilità rispetto alla Piperacillina (75% rispetto al 55%) (Tab. II)<sup>16,18</sup>. Queste associazioni oltre a inibire irreversibilmente le b-lattamasi di patogeni come gli stafilococchi e gli enterobatteri sfruttano la sinergia propria delle penicilline con gli aminoglicosidi (aumento della permeabilità della parete batterica per azione delle b-lattamine con migliore accesso degli aminoglicosidi) nei confronti degli enterococchi, degli enterobatteri, dello Pseudomonas spp e dei batteri tolleranti<sup>19</sup>. Le penicilline come tutti i b-lattamici hanno una attività battericida tempo dipendente: poiché l'intervallo fra le dosi è in rapporto al tempo che rimangono sopra alle MIC da ciò si deduce il numero di somministrazioni/die (Tab. III). La tollerabilità di queste molecole è buona.

### Cefalosporine

L'attività antibatterica delle cefalosporine di III generazione è rivolta soprattutto verso i bacilli gram negativi: infatti la sensibilità dell'E. coli e delle Klebsiella spp è del 98 e 90% rispettivamente<sup>17</sup>. Nella nostra casistica come in altri studi la maggior parte dei ceppi di K. pneumoniae sono risultati però resistenti alle cefalosporine di III generazione tranne il 20% ancora sensibili al Ceftazidime<sup>18</sup>. Sullo Ps. aeruginosa l'attività è minore e il Ceftazidime, anche nella nostra casistica, è la molecola più attiva tra tutte le b-lattamine con una sensibilità del 78% (Tab. II)<sup>16</sup>. La disponibilità delle nuove cefalosporine di IV generazione, Cefpirome e Cefepime, potrebbe allargare lo spettro d'azione delle cefalosporine sui germi oggi resistenti. Queste molecole hanno oltre ad una maggiore stabilità alle b-lattamasi che inattivano le cefalosporine di III generazione, una maggiore attività sugli Stafilococchi MS (Cefpirome > Cefepime), sugli enterobatteri (Cefpirome = Cefepime > Ceftazidime) e sugli enterococchi (Cefpirome > Cefepime). Sullo Ps. aeruginosa il Ceftazidime rimane il farmaco più attivo (> Cefpirome > Cefepime)<sup>20</sup>.

Come le penicilline anche le cefalosporine sfruttano la sinergia con gli aminoglicosidi nei confronti degli enterococchi, enterobatteri, Pseudomonas spp e ceppi tolleranti anche se per alcuni germi quali lo Pseudomonas spp la sinergia è meno costante rispetto alle penicilline<sup>19</sup>.

Le caratteristiche farmacocinetiche delle cefalosporine sono evidenziate nella Tabella III. La tollerabilità di queste molecole è buona.

**Tab. III.**

Caratteristiche farmacocinetiche dei principali antibiotici utilizzati nelle infezioni nosocomiali.

	MIC effic. (mcg/ml)	Cmax (1g e.v.) (mcg/ml)	LSP (%)	T 1/2 (min)	VD (L/Kg)	LCR (mcg/ml)	Rec. uri (%)
AMP/SUB	< 8-16	20-40	20	60	0.20	4.1	75
TIC/ACC	< 8-16	40	20-50	60	0.22	12-20	50-60
PIP/TAZ	< 8-16	27	20-23	50	0.30	9-14	60-77
Ceftazidime	< 8-32	120	17	110	0.29	2-30	95
Ceftriaxone	< 8-32	150	60-95	480	0.24	6-9	60
Cefpirome	< 8-32	87	10	95-110	0.27		90
Cefepime	< 8-32	150	16-19	110-120	0.26		90
Imipenem	< 4	66	40	60	0.20	1.3	70
Meropenem	< 4	25	2	60	0.30	2	80
Netilmicina	< 1	6-10*	< 10	120	0.22	-	90
Amikacina	< 16	20**	< 10	120	0.22	-	90
Isepamicina	< 16	6.5	< 10	120	0.22	-	94
Vancomicina	< 8-16	25	10	360-540	0.4-0.8	5-7.5	90
Teicoplanina	< 8-16	43***	90	2400	0.8-1.2	1	50

LSP: legame siero-proteico; VD: volume di distribuzione; LCR: liquido cefalorachidiano; AMP/SUB: Ampicillina+Subtactam; TIC/ACC: Ticarcillina+acido clavulanico; PIP/TAZ: Piperacillina+Tazobactam. \*2-3 mg/kg i.m.; \*\*7.5 mg/Kg i.m.; \*\*\*6 mg/Kg e.v.

### Carbapenemi

I carbapenemi, Imipenem e Meropenem, hanno lo spettro d'azione più ampio tra tutte le b-lattamine ed inoltre hanno una spiccata resistenza all'idrolisi degli enzimi prodotti dagli enterobatteri che inattivano anche le cefalosporine di III generazione nonostante siano forti induttori di b-lattamasi nei propri confronti. Unici patogeni resistenti a questi farmaci sono gli stafilococchi MR<sup>19</sup>. L'Imipenem è più attivo nei confronti dei gram positivi (stafilococchi MS, enterococchi) mentre il Meropenem lo è di più sui gram negativi siano essi enterobatteri che Ps. aeruginosa<sup>21</sup>. Nella nostra Divisione la sensibilità dello Ps. aeruginosa al Meropenem e all'Imipenem è stata rispettivamente del 72 e del 65% ed inoltre tutti i nostri ceppi di K. pneumoniae cefalosporino-resistenti sono risultati sensibili ai carbapenemici (Tab. II)<sup>18</sup>.

Come tutte le b-lattamine anche i carbapenemi presentano sinergia con gli aminoglicosidi nei confronti degli enterococchi e degli enterobatteri ed inoltre presentano sinergia con i glicopeptidi verso gli stafilococchi MR e gli enterococchi resistenti<sup>19</sup>.

I carbapenemi hanno una azione battericida spesso concentrazione-dipendente (assenza del fenomeno della tolleranza) e le principali caratteristiche farmacocinetiche sono elencate nella Tabella III. L'Imipenem rispetto al Meropenem presenta una maggiore neurotossicità (convulsioni, miocloni) e nefrotossicità se associato con gli aminoglicosidi<sup>19</sup>.

### Aminoglicosidi

Attualmente tenendo presente le resistenze batteriche sviluppatesi negli ultimi anni, soprattutto verso la Gentamicina che risulta essere anche la più tossica, si possono considerare Isepamicina, Amikacina e Netilmicina gli aminoglicosidi con il più ampio spettro d'azione e con la minore resistenza. Sugli SA MR la Netilmicina è la più

attiva (> Amikacina > Isepamicina) con una sensibilità del 90% (dato confermato anche dalla nostra casistica) così come nei confronti degli SCN MR ma con una sensibilità che oscilla dal 30 al 90%<sup>16 19 22</sup>. La Netilmicina e l'Amikacina sono gli unici aminoglicosidi dotati di bassa resistenza nei confronti degli Enterococchi<sup>19</sup>. L'Isepamicina, nuovo aminoglicoside semisintetico derivato dalla Gentamicina dotato di una elevata stabilità nei confronti dell'enzima AAC 6' che inattiva l'Amika-

**Tab. IV.**

Microorganismi più frequentemente isolati nelle infezioni nosocomiali in età pediatrica associate a catetere venoso centrale (prevalentemente pazienti oncologici e gastroenterologici in NPT) e ventilazione polmonare.

	CVC	Ventilazione polmonare
Microorganismi	%	%
Gram positivi	64	28.4
- St. coagulasi-negativi	34	2.7
- St. aureus	16	20.8
- Streptococchi spp	10.6	2.0
- Enterococchi spp	6.6	2.9
- Altri	32.8	
Gram negativi	29	65.2
- Klebsiella spp	18.5	9.2
- E. coli	17.7	8.2
- Pseudomonas spp	15.9	22.5
- Enterobacter spp	13.2	14.1
- Altri	34.7	10.2
Funghi	7	6.4

Da: Salzman MB et al. 1995 e Gardner P et al. 1993 (modificata).

cina, presenta la maggiore attività nei confronti degli enterobatteri (> Amikacina > Netilmicina)<sup>23</sup>. La sensibilità dello *Ps. aeruginosa* alla Netilmicina è del 60% (58% nella nostra esperienza) mentre quella all'Isepamicina e all'Amikacina è del 70% e 65% rispettivamente (Tab. II)<sup>16,24</sup>.

Gli aminoglicosidi presentano sinergia con le b-lattamine nei confronti degli enterococchi, enterobatteri (maggiore con le penicilline), con i carbapenemi nei confronti degli enterococchi resistenti e degli stafilococchi MR e con i glicopeptidi verso gli stafilococchi e streptococchi resistenti<sup>19</sup>. Gli aminoglicosidi hanno una azione battericida concentrazione-dipendente e per tale motivo possono essere somministrati una volta/die (Tab. III). Gli aminoglicosidi presentano elevata oto-neuro-nefrotossicità e l'Isepamicina è la molecola con migliore tollerabilità (Isepamicina > Netilmicina > Amikacina)<sup>19</sup>. Le associazioni con i carbapenemi (in particolare con l'Imipenem) e con i glicopeptidi (in particolare Vancomicina) comportano un aumentato rischio di nefrotossicità<sup>19</sup>.

### Glicopeptidi

I glicopeptidi, Vancomicina e Teicoplanina, hanno uno spettro d'azione ristretto ai cocci gram positivi quali SA e SCN anche MR e gli Enterococchi penicillino-resistenti. Sugli SA l'azione delle due molecole è sovrapponibile mentre sui ceppi di SCN l'attività della Vancomicina è maggiore (evidenza di ceppi di *St. haemolyticus* ed *epidermidis* resistenti alla Teicoplanina)<sup>25,26</sup>. Negli ultimi anni sono emersi dei ceppi di *Stafilococco* tolleranti alla Vancomicina (MBC > 32 volte le MIC) (Tab. II)<sup>27</sup>. Nella nostra esperienza non sono stati evidenziati ceppi di SA e SCN resistenti ai glicopeptidi<sup>16</sup>. Sugli enterococchi l'azione della Teicoplanina è maggiore ma anche per questo patogeno sono emersi ceppi tolleranti<sup>25</sup>. I glicopeptidi mostrano sinergia con gli aminoglicosidi verso gli stafilococchi e gli enterococchi resistenti e con i carbapenemi verso gli stafilococchi e gli streptococchi resistenti (b-emolitici)<sup>19</sup>. L'azione battericida dei glicopeptidi è tempo-dipendente (Tab. III). La Vancomicina rispetto alla teicoplanina presenta maggiori effetti avversi che consistono in tromboflebiti (10% dei casi), la red man syndrome e in oto-nefrotossicità<sup>19</sup>. L'associazione sia con gli aminoglicosidi che con l'Imipenem comporta un aumentato rischio di nefrotossicità<sup>19</sup>.

## Terapia ragionata delle infezioni nosocomiali

Nella maggioranza dei casi di fronte al sospetto clinico di una infezione nosocomiale è ampiamente giustificato l'utilizzo di antibiotici a largo spettro, sinergici e battericidi anche in assenza o in attesa di una documentazione microbiologica dell'infezione. Le infezioni nosocomiali rappresentano inoltre delle condizioni particolari dove sia per le caratteristiche eziologiche, presenza molto spesso di ceppi multi-resistenti, che cliniche, pazienti quasi sempre immunocompromessi, è utile a nostro parere la combinazione di antibiotici. Lo scopo principale delle associazioni infatti è quello di ottenere sia un effetto

sinergico in grado di aumentare l'azione battericida sia un aumento dello spettro antibatterico sia una diminuzione del rischio di comparsa di mutanti resistenti. Quindi il trattamento iniziale in attesa degli esami microbiologici e dei tests di sensibilità delle infezioni nosocomiali è empirico ed è eseguito con associazioni di antibiotici ma la scelta di questi ultimi deve essere ragionata cioè basata: sui probabili agenti eziologici, sui fattori di rischio a quelle infezioni che in quel momento possono essere in causa come la neutropenia di base o indotta dalla terapia mielotossica, l'uso di cateteri venosi, di infusioni endovenose e di cannule endotracheali; sugli agenti patogeni più frequenti nell'ospedale e sul pattern di sensibilità dei vari microrganismi ospedalieri; sullo stato immunitario e della funzionalità dei vari organi, in particolare quella renale, dei pazienti.

### Infezioni nosocomiali e cateteri venosi

L'incidenza delle infezioni causate dal catetere venoso centrale oscilla dal 3.5% al 48% dei pazienti ospedalizzati ma poiché il rischio di infezione incrementa con la durata della cateterizzazione è più giusto rapportare il numero delle infezioni/1000 giorni di cateterizzazione<sup>28</sup>. Mentre nei pazienti pediatrici questo rapporto è di 4.3/1000 giorni, nei neonati è di 9.3/1000 giorni, nei neonati di peso < 1500g può arrivare a 20/1000 giorni mentre nei pazienti oncologici è di 2.2/1000 giorni<sup>28,29</sup>. In uno studio multicentrico italiano effettuato su 21 reparti di TIN il numero di infezioni è stato di 10.2/1000<sup>†</sup>.

In età pediatrica gli agenti eziologici che più spesso si associano ad infezione da catetere venoso centrale sono con il 64% dei casi i gram positivi, con il 29% dei casi i gram negativi e nel 7% dei casi i funghi (Tab. IV)<sup>28,30</sup>. In età neonatale vi sono alcune discordanze eziologiche con quelle dell'età pediatrica come ad esempio una alta incidenza di SCN (61%) e di *Candida* spp (18%)<sup>28</sup>. Le batteriemie da catetere causate dallo SA sono più frequentemente associate ad un decorso complicato rispetto a quelle causate dagli SCN: inoltre i gram negativi, soprattutto nei pazienti immunodepressi, determinano una maggiore morbilità e letalità<sup>28</sup>.

Molti A. considerano il sito di inserzione del catetere come la porta principale di entrata del germe ma ciò è vero solo nelle infezioni da catetere posizionato per un periodo di tempo breve mentre nei cateteri usati più a lungo la principale porta d'ingresso è il lume del catetere in particolare le giunzioni del catetere con il tubo di infusione<sup>29</sup>. Inoltre vi sono dei microrganismi quali gli SCN che producono materiale polisaccaridico (glicocalice o slime) che facilita da un lato l'adesione del germe al catetere e dall'altro lo protegge dall'azione degli antibiotici<sup>31</sup>. Non deve essere dimenticata inoltre la contaminazione dei fluidi di infusione dato che molti di questi fluidi sono degli ottimi terreni di crescita per diversi batteri. I gram negativi sono i patogeni che più frequentemente causano la contaminazione dei fluidi convenzionali (nel 62.9% dei casi) e la *Klebsiella* spp è responsabile da sola nel 56.1% delle contaminazioni; altri gram negativi responsabili sono lo *Pseudomonas* spp, l'*Enterobacter* spp e la *Serratia* spp mentre nel 33.7% dei casi sono stati isolati gli

SCN<sup>32,33</sup>. Esiste inoltre una forte associazione tra le emulsioni lipidiche e la NPT con le infezioni da micete (*Malassezia furfur* e *Candida* spp)<sup>8,30</sup>.

Nel sospetto di una batteriemia associata a catetere in un paziente immunocompetente il farmaco di scelta è un glicopeptide mentre se sono presenti segni o sintomi di sepsi, dovuti più frequentemente ai gram negativi, al glicopeptide si deve associare un aminoglicoside o una b-lattamina nel caso si voglia evitare la tossicità degli aminoglicosidi. Tra gli aminoglicosidi la scelta dovrebbe cadere sulla Netilmicina che presenta una buona attività anche sugli Stafilococchi MR mentre tra le b-lattamine indicate sono le penicilline protette o, nel sospetto di gram negativi resistenti, il Meropenem o eventualmente le nuove cefalosporine di IV generazione.

Negli immaturi e nei pazienti oncologici, data la immunodepressione propria di questa età e di questi pazienti, il trattamento iniziale deve essere rivolto soprattutto ai gram negativi, dotati di maggiore morbilità e letalità. Questo comporta, in attesa dell'identificazione del germe e dell'antibiogramma, l'utilizzo di una associazione tra un b-lattamico e un aminoglicoside. Tra le b-lattamine la scelta dovrebbe cadere o sul Cefotazidime o sul Meropenem (maggiore attività sui gram negativi resistenti) mentre tra gli aminoglicosidi il farmaco più indicato è la Netilmicina per la sua attività anche sui ceppi di stafilococco resistenti. Il ruolo dei glicopeptidi nella terapia iniziale di questi pazienti è controverso. Alcuni A. giustificano l'uso dei glicopeptidi nel trattamento iniziale in quanto in questi pazienti la presenza del catetere venoso centrale si associa ad una maggiore frequenza di gram positivi resistenti agli antibiotici b-lattamici: altri ribattono che questi germi hanno una bassa virulenza e quindi i glicopeptidi possono essere eventualmente utilizzati con successo appena il risultato delle colture è disponibile attuando così una terapia mirata con conseguente risparmio sia in termini di costi che di sviluppo di resistenze (ceppi di enterococco vancomicina-resistenti)<sup>27,34</sup>. Nei pazienti immunodepressi il trattamento antibiotico deve essere sempre associato ad una pronta rimozione del catetere specie quando vengono confermate infezioni da SA, da *Pseudomonas* spp o da miceti<sup>35</sup>.

#### *Infezioni nosocomiali e ventilazione polmonare*

Nei reparti di TIN l'intubazione endotracheale e la ventilazione meccanica, in particolare il tempo di intubazione e ventilazione, rappresentano importanti fattori di rischio di infezioni polmonari nosocomiali. Tali infezioni aumentano, in presenza di questi fattori di rischio, a seconda delle statistiche, da 4 a 66 volte (l'intubazione d'urgenza si complica in oltre il 40% dei casi con una infezione nosocomiale)<sup>2</sup>. In età pediatrica il numero di polmoniti associate alla ventilazione è di 4.7/1000 giorni<sup>8</sup>. Nello studio multicentrico italiano su 21 TIN si è osservato che il numero di infezioni è stato 3.5/1000 giorni di ventilazione<sup>4</sup>.

Alla base delle infezioni polmonari nei neonati intubati vi è sia una deficienza locale dei meccanismi immunologici di difesa che vengono elusi dalla presenza della cannula tracheale, sia una modificazione della flora batterica

dell'orofaringe che viene colonizzato da gram negativi in parte provenienti dal cibo, dalle mani del personale sanitario, dalla contaminazione dei gas e soprattutto dall'intestino<sup>8,36</sup>. In quest'ultimo caso l'attenzione si è concentrata su un aumento della flora batterica gastrica per la diminuita acidità gastrica indotta da antiacidi o H2-antagonisti e sull'uso di antibiotici<sup>8</sup>.

La maggior parte delle polmoniti nosocomiali è causata da gram negativi enterici, da *Pseudomonas* spp, dai gram positivi SA e SCN, enterococco nonché da funghi come la *Candida* spp (Tab. IV)<sup>8</sup>.

Il trattamento iniziale prevede l'associazione tra una b-lattamina e un aminoglicoside. Il Cefotazidime o il Meropenem, quest'ultimo per la sua attività anche nei confronti dei gram negativi cefalosporino-resistenti, sono le b-lattamine maggiormente indicate mentre tra gli aminoglicosidi l'Isepamicina, più attiva nei confronti dei gram negativi anche Amikacina-resistenti, è oggi il farmaco di scelta.

Nelle polmoniti nosocomiali data l'eziologia prevalentemente composta da gram negativi è giustificata almeno in fase iniziale anche la monoterapia con Meropenem o eventualmente con le nuove cefalosporine di IV generazione.

### Bibliografia

<sup>1</sup> Bennet JV, Brachman PS, eds.

*Hospital Infections.*

2nd ed. Boston: Little, Brown 1986.

<sup>2</sup> Castorina M, Rendeli C, Spanu T, et al.

*Colonizzazione microbica e infezioni nosocomiali in terapia intensiva pediatrica.*

Riv Ital Pediatr 1996;22:715-721.

<sup>3</sup> Moro ML, Stolfi I.

*Le infezioni ospedaliere in TIN: risultati di uno studio multicentrico.* SIN Informa 1997;2:3-4.

<sup>4</sup> Moro ML, Stolfi I, Di Lella O, et al.

*Epidemiologia delle infezioni nei reparti di TIN. Studio multicentrico* In: Atti del XIX Corso di Aggiornamento in Neonatologia, Roma Novembre 1996.

<sup>5</sup> Pizzo PA.

*Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia.*

N Eng J Med 1993;328:1323-1332.

<sup>6</sup> Editoriale.

G Ital Malattie Infettive 1995;6:321-323.

<sup>7</sup> Bergogne-Berezin E, Decrè D, Joly-Guillou ML.

*Opportunistic nosocomial multiply bacterial infections-their treatment and prevention.*

J Antimicrob Chemother 1993;32(suppl. A):39-47.

<sup>8</sup> Gardner P, Goldmann DA.

*Infezioni nosocomiali.*

*Textbook of Pediatric Infection Disease* (ed. ital.). Feigin RD, Cherry JD, eds. Torino: Centro Scientifico Torinese 1993.

<sup>9</sup> Flidel-Rimon O, Leibovitz E, Juster-Reicher A, et al.

*An outbreak of antibiotic multiresistant Klebsiella at the neonatal intensive care unit. Kaplan Hospital, Rehovot, Israel, November 1991 to April 1992.*

Am J Perinatol 1996;13:99-102.

<sup>10</sup> Levy I, Leibovici I, Druker M, et al.

*A prospective study of gram negative bacteremia in children.* Pediatr Infect Dis J 1996;15:177-122.

<sup>11</sup> Low DE, Willey BM, Betschel S, et al.

*Enterococci: pathogens of the 90s.*

Europ J Surg 1994;573:19-24.

<sup>12</sup> Caramia G, Ruffini E, Freddara R, et al.  
*Valutazione delle modificazioni dell'incidenza dei batteri e delle resistenze agli antibiotici nel reparto di Patologia Intensiva Neonatale nei periodi Gennaio-Maggio 1994-95.*

In: Atti Congresso Bambino: Progetto salute, Ancona 16-17 Giugno 1995.

<sup>13</sup> Fanci C, Rossi Ferrini P.

*Il trattamento antibiotico delle infezioni batteriche nei pazienti neutropenici*

In: Atti 35° Congresso Nazionale Società Italiana di Ematologia, Pavia 10-13 Settembre 1995.

<sup>14</sup> Goldstein SL, Kaplan SL, Feigin RD.

*Aggiornamento sulle penicilline.*

Pediatr Review 1995;5:179-186.

<sup>15</sup> Moreira BM, Daum RS.

*Antimicrobial resistance in staphylococci.*

Pediatr Clin North Am 1995;42:619-648.

<sup>16</sup> Caramia G, Ruffini E, Gagliardini R, et al.

*Fibrosi Cistica: valutazione della variazione della frequenza e della sensibilità agli antibatterici dei germi isolati nel nostro centro in due studi 1993-1995.*

In: Atti Congresso Bambino: Progetto salute, Ancona 12-13 Giugno 1996.

<sup>17</sup> Schito GC, Debbia EA, Pesce A.

*Problematiche di antibiotico-resistenze e ruolo attuale del Ceftriaxone in Pediatria.*

In: Panizon F, Pavesio D, Principi N, Schito GC, eds. *Ceftriaxone 10 anni di esperienza in Pediatria.* Padova: Piccin 1994.

<sup>19</sup> Neuman M.

*Vademecum degli antibiotici ed agenti chemioterapici anti-infettivi.*

V ed. Eds Sigma-Tau 1994.

<sup>20</sup> Wilson WR.

*Selection of cephalosporin for hospital formularies.*

Diagn Microbiol Infect Dis 1995;22:129-134.

<sup>21</sup> McClain WJ, Caspi A.

*Meropenem: a carbapenem antimicrobial.*

P & T 1996;21:399-402.

<sup>22</sup> Nicoletti G, Nicolasi VM, Stefani S.

*Epidemiologia e antibiotico-resistenza dei principali patogeni gram positivi nosocomiali.*

In: Bassetti D, Schito G, eds. *Le infezioni nosocomiali da gram positivi.* Milano: Massan 1991.

<sup>23</sup> Jones RN.

*Isepamicin (SCH 21420, 1-N-HAPA Gemamicina B): microbiological characteristics including antimicrobial potency and spectrum of activity.*

J Chemother 1995;7(suppl. 2):7-16.

<sup>24</sup> Miller GH, Sabatelli FJ, Naples L, et al.

*The most frequently occurring aminoglycoside resistance mechanisms: combined result of survey in eight regions of the world.*

J Chemother 1995;7(suppl. 2):17-30.

<sup>25</sup> Tripodi MF, Attanasio V, Adinolfi LE, et al.

*Prevalence of antibiotic resistance among clinical isolates of Methicillin-resistant Staphylococci.*

Enr J Microbiol Infect Dis 1994;13:148-152.

<sup>26</sup> Brogden RN, Peters DIJ.

*Teicoplanina: review dell'attività antibatterica, delle caratteristiche farmacocinetiche e dell'efficacia terapeutica.*

Drugs 1994;47:823-854.

<sup>27</sup> Edmond MB, Wenzel RP, Pasculle AW.

*Vancomycin-resistant Staphylococcus aureus: perspectives on measures needed for control.*

Ann Internal Med 1996;124:329-334.

<sup>28</sup> Salzman MB, Rubin LG.

*Intravenous catheter-related infections.*

Ad Pediatr Infect Dis 1995;10:337-367.

<sup>29</sup> Tabone MD, Mathe JC, Vu Thien H, et al.

*Central venous catheter-related bloodstream infection in a pediatric hospital: a prospective study.*

Med Mal Infect 1996;26:661-665.

<sup>30</sup> Salzman MB, Iseberg HD, Shapiro JF, et al.

*A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates.*

J Infect Dis 1993;167:120-124.

<sup>31</sup> Goldmann DA.

*Coagulase-negative staphylococci: interplay of epidemiology and bench research.*

Am J Infect Control 1990;18:211-221.

<sup>32</sup> Macias-Hernandez AE, Hernandez-Ramos I, Munoz-Barrett JM, et al.

*Pediatric primary gram-negative nosocomial bacteremia: a possible relationship with infusate contamination.*

Infect Control Hosp Epidemiol 1996;17:276-280.

<sup>33</sup> Pierro A, Hendrick KF, Van Saene F, et al.

*Microbial translocation in neonates and infants receiving long-term parenteral nutrition.*

Arch Surg 1996;131:176-179.

<sup>34</sup> Rubin LG, Tucci V, Cercenado E, et al.

*Vancomycin-resistant Enterococcus faecium in hospitalized children.*

Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:700-705.

<sup>35</sup> Raad I, Davis S, Khan A.

*Catheter removal affects recurrence of catheter-related coagulase-negative staphylococci bacteremia.*

Infect Control Hosp Epidemiol 1992;13:215-222.

<sup>36</sup> Garland SM, Mackay S, Tabrizi S, et al.

*Pseudomonas aeruginosa outbreak associated with a contaminated blood-gas analyser in a neonatal intensive care unit.*

J Hosp Infect 1996;33:145-151.