

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**STUDIU PRIVIND ANTIBIOREZISTENȚA  
MICROORGANISMELOR IMPLICATE ÎN  
PRODUCEREA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI  
MEDICALE SPITALICEȘTI**

**CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:**

**PROF. UNIV. DR. VALENTIN CÎRLIG**

**STUDENT-DOCTORAND:**

**PETRONELA-CRISTINA GIURGI**

**(căs. CHIRIAC)**

**CRAIOVA**

**2018**

## CUPRINS

<b>PARTEA GENERALĂ</b>	1
Capitolul I. INFECȚIILE ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE SPITALICEȘTI – O PROBLEMĂ MAJORĂ DE SĂNĂTATE POPULAȚIONALĂ	1
Capitolul II. MICROORGANISME IMPLICATE ÎN PRODUCEREA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE	14
Capitolul III. MECANISME ALE REZISTENȚEI ANTIMICROBIENE	25
Capitolul IV. UNELE PARTICULARITĂȚI CLINICE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE	33
<b>PARTEA PERSONALĂ</b>	39
SCOP ȘI OBIECTIVE	39
METODE ȘI ETAPE DE LUCRU	40
Capitolul V. INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE ÎN PEDIATRIE. STUDIU DESCRIPTIV PE UN LOT DE COPII CU GASTROENTERITE ACUTE BACTERIENE	41
Capitolul VI. REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A UNOR BACTERII IMPLICATE ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE	53
Capitolul VII. ASPECTE PRIVIND INFECȚIILE PEDIATRICE CU <i>KLEBSIELLA PNEUMONIAE</i> ESBL	69
Capitolul VIII. <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE	80
Capitolul IX. ANTIBIOREZISTENȚA TULPINILOR DE <i>ESCHERICHIA COLI</i> IMPLICATE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE	92
Capitolul X. ANTIBIOREZISTENȚA TULPINILOR DE ENTEROBACTER SPP. IMPLICATE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE	101
Capitolul XI. CONCLUZII FINALE. DIRECȚII DESCHISE DE STUDIUL DOCTORAL. LIMITE ALE STUDIULUI	112
REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	115
<b>CUVINTE CHEIE:</b> ANTIBIOREZISTENȚĂ, INFECȚIE ASOCIATĂ ASISTENȚEI MEDICALE, PEDIATRIE	

## PARTEA GENERALĂ

### Capitolul I. INFECȚIILE ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE SPITALICEȘTI – O PROBLEMĂ MAJORĂ DE SĂNĂTATE POPULAȚIONALĂ

Rezistența antimicrobiană este rezultatul așteptat al interacțiunii microorganismelor cu mediul, bacteriile dezvoltând mecanisme pentru a supraviețui, iar unele sunt adesea considerate a fi rezistente la unul sau mai multe antimicrobiene. Dezvoltarea rezistenței poate fi rezultatul mutațiilor genelor cromozomiale sau datorită dobândirii determinanților genetici externi. Stabilirea punctelor sensibilității clinice (sensibile, intermediare și rezistente) se bazează în principal pe activitatea *in vitro* a unui antibiotic împotriva unei mostre bacteriene, combinată cu anumiți parametri farmacologici (de exemplu, concentrațiile sangvine și locul infecției). Interpretarea tiparelor de sensibilitate poate varia în funcție de scenariul clinic și de disponibilitatea opțiunilor de tratament. Infecțiile asociate asistenței medicale au ca rezultat o lungă durată a spitalizării, mortalitate ridicată și costuri crescute de asistență medicală. Profilul sensibilității la antibiotice al unei specii microbiene este reprezentat de suma antibioticelor față de care sunt sensibile toate tulpinile sau majoritatea, unui lot reprezentativ, statistic testat. Procentul tulpinilor cu rezistență dobândită la antibiotice crește direct proporțional cu intensitatea utilizării acestora într-o colectivitate. De aceea, se poate discuta despre profil natural, inițial, și profil actual, care este mult mai restrâns decât cel natural și variază în timp și cu regiunea geografică. În aceeași arie geografică pot exista variații după colectivitate, ca de exemplu, multirezistența din spitale comparativ cu cea din populația generală. Incidența tulpinilor rezistente, amplificarea și dezamplificarea fondului genetic de rezistență din microbiota indigenă și ambientală variază, în timp și spațiu, sub presiunea selectivă absolută a antibioticelor de uz terapeutic, de uz veterinar sau poluante ale mediului, dar și prin prelungirea timpului de generație al clonelor rezistente. În 2015, România a fost țara cu cel de-al doilea cel mai mare consum de antibiotice pentru uz sistemic în Europa, raportată la Rețeaua europeană de supraveghere a consumului antimicrobian.

### Capitolul II. MICROORGANISME IMPLICATE ÎN PRODUCEREA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE

Testarea sensibilității la antibiotice a evidențiat niveluri ridicate de rezistență la agenții antimicrobieni, cu prezența unor fenotipuri de importanță clinică și epidemiologică, dintre care se remarcă incidența crescută a tulpinilor metilino-rezistente (SARM) (41,59%) și frecvența crescută a fenotipurilor MDR (31,11%). Într-un studiu efectuat tot în regiunea de nord-est a României, pe antibioretistența tulpinilor implicate în IAAM, în 2012, tulpinile izolate de MRSA

au asociat o rezistență la fluorochinolone de 35,3% (deci mult inferioară celei raportate de către EARS), iar în 2013 de 71,42% (valori apropiate celor raportate de către EARS), iar tulpinile de MRSA au fost sensibile în totalitate la fluorochinolone, atât în 2012, cât și în 2013. Conform aceluiași raport, tendința calculată în perioada 2009-2012 pentru 26 de țări, a fost în continuă creștere pentru 11 țări, printre care și România. Rezistența la carbapeneme a crescut semnificativ în Europa în perioada 2005-2012, astfel de tulpini fiind întâlnite în mai multe țări, precum Cehia și Ungaria, dar și în România. În ultimele două decenii, rezistența la antibiotice, în special pentru bacteriile Gram negative, a crescut într-un ritm alarmant, necesitând o preocupare continuă pentru rezolvarea și ținerea sub control a acestui aspect terapeutic extrem de important în orice secție medicală, dar, în special, în secții de ATI, neonatologie, pediatrie, arși, imunosupresați. Specialiștii remarcă o preocupare specială pentru rezistența Enterobacteriaceelor la cefalosporine de generația a treia și la aztreonam, cu un profil de rezistență frecvent asociat cu expresia  $\beta$ -lactamazelor cu spectru extins (ESBL). Este cunoscut faptul că tulpinile de *Klebsiella spp.* produc cantități moderate de penicilinaze cromozomiale, colectând plasmide multidrorezistente. La începutul anilor 2000, aceste tulpini s-au răspândit rapid în spitale, determinând o criză de dimensiuni globale, de izolate rezistente la antimicrobiene. Pentru pacienții și profesioniștii din sănătate, creșterea rezistenței la antimicrobiene a tulpinilor de *Klebsiella spp.* reprezintă o amenințare, în special atunci când discutăm despre izolatele rezistente la carbapeneme. Cu puține variante terapeutice rămase ca opțiuni, existența infecțiilor cu *Klebsiella spp.* producătoare de ESBL reprezintă o provocare pentru managementul antibioticelor și o problemă pentru ghidurile de spital.

### **Capitolul III. MECANISME ALE REZISTENȚEI ANTIMICROBIENE**

Bacteriile au dezvoltat mecanisme sofisticate de rezistență la antibiotice. Rezistența la o clasă antimicrobiană poate fi realizată în mod obișnuit prin căi biochimice multiple și o celulă bacteriană poate fi capabilă să folosească un cadru de mecanisme de rezistență pentru a supraviețui efectului unui antibiotic. Mecanismul predominant de rezistență pentru bacteriile Gram-negative este producerea  $\beta$ -lactamazelor, în timp ce rezistența la acești compuși în organismele gram-pozitive este în mare parte realizată prin modificări ale situsului lor țintă, proteinele care leagă penicilina. Celula bacteriană controlează accesul acestor molecule la spațiul periplasmic, permițând producerea  $\beta$ -lactamazelor în concentrații suficiente pentru a înclina farmacocinetica în favoarea distrugerii moleculei de antibiotic. Una dintre cele mai reușite strategii bacteriene de a face față prezenței antibioticelor este de a produce enzime care inactivează medicamentul prin adăugarea de compuși chimici specifici sau care distrug moleculele în sine, ceea ce face ca antibioticul să nu poată interacționa cu ținta. Producerea de

enzime capabile să introducă modificări chimice la molecula antimicrobiană este un mecanism bine cunoscut al rezistenței antibiotice dobândite atât în bacteriile Gram-negative, cât și în cele Gram-pozitive. Majoritatea antibioticelor afectate de aceste modificări enzimatică exercită mecanismul de acțiune prin inhibarea sintezei proteinelor la nivelul ribozomilor. Mecanismul principal al rezistenței  $\beta$ -lactamice se bazează pe distrugerea acestor compuși prin acțiunea  $\beta$ -lactamazelor. Aceste enzime distrug legătura amidică a inelului  $\beta$ -lactam, făcând antimicrobianul ineficient. Multe dintre antibioticele utilizate în practica clinică au ținte bacteriene intracelulare sau, în cazul bacteriilor gram-negative, localizate în membrana citoplasmatică. Bacteriile au dezvoltat mecanisme pentru a preveni atingerea țintei intracelulare sau periplasmice a antibioticului prin scăderea absorbției moleculei antimicrobiene. Acest mecanism este deosebit de important în bacteriile Gram-negative, limitând influxul de substanțe din mediul extern. O strategie comună pentru bacterii de a dezvolta rezistență antimicrobiană este aceea de a evita acțiunea antibioticului prin interferența cu situsul țintă. Pentru a realiza acest lucru, bacteriile au evoluat în diferite tactici, inclusiv protecția țintei (evitând antibioticul să ajungă la locul său de legare) și modificări ale situsului țintă care au ca rezultat afinitate scăzută pentru molecula de antibiotic.

#### **Capitolul IV. UNELE PARTICULARITĂȚI CLINICE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE**

Infecțiile urinare asociate asistenței medicale afectează aproximativ 1% din pacienți și reprezintă 40% din toate IAAM. Frecvența lor este mai crescută în secțiile de arși, urologie, ATI și neurologie. Raportul GPIU (Prevalența globală asupra infecțiilor în urologie) evidențiază o prevalență a IAAM urinare în secțiile de urologie de 9,7%, deși numeroase alte studii au raportat, pentru Europa și în special regiunea sudică, și valori de până la 60%. Alte studii europene au raportat o antibioretistență a tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate de la pacienți cu IAAM urinare, de aproximativ 20% la carbapeneme și aminoglicozide. Analiza factorilor care pot fi asociați cu rate mai mari de antibioretistență a arătat că la pacienții supuși unei intervenții chirurgicale endourologice, prevalența IAAM urinare cu *E.coli* ESBL a fost de 62,5%. Este necesar să se cunoască modelul microbiologic local pentru a selecta un tratament antibiotic adecvat și pentru a evita creșterea antibioretistenței. După inițierea antibioterapiei empirice bazată pe modelul sensibilității locale, aceasta ar trebui ajustată în funcție de rezultatele la urocultură și antibiogramă. Pneumoniile asociate asistenței medicale sunt unele din cele mai importante IAAM, prin mortalitatea pe care o pot determina și care poate ajunge și la 30-60% din cazuri. Etiologia cea mai frecventă este determinată de *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Enterobacter spp*, *E. coli* etc. Societatea americană de patologie toracică (ATS) și Societatea de

Boli Infecțioase din America (IDSA) recomandă obținerea de probe din tractul respirator inferior pentru cultură și examen microbiologic cantitativ sau calitativ. Această orientare permite, de asemenea, utilizarea aspirațiilor traheale pentru valoarea lor predictivă negativă (94% pentru VAP). Scorul clinic al infecției pulmonare (CPIS) ia în considerare dovezile clinice, fiziologice, microbiologice și radiografice care permit o valoare numerică pentru a prezice prezența sau absența VAP. Infecțiile de cateter asociate asistenței medicale pot apărea la pacienții care prezintă cateter venos sau arterial, periferic sau central și reprezintă aproximativ 15-20% din total. Bacteremiile și septicemiile asociate asistenței medicale sunt responsabile de aproximativ 10% din totalul IAAM și au în etiologia lor bacterii MDR precum: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* etc. Sepsisul asociat asistenței medicale este o complicație frecventă în unitățile de terapie intensivă neonatală, unde studiile anterioare au înregistrat rate de incidență de până la 32%. În special la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere ( $\leq 1500$  g), cu boala gastro-intestinală și la cei supuși unor proceduri chirurgicale majore. Deși punerea în aplicare a noilor protocoale de reducere și control a IAAM poate reduce incidența sepsisului, acesta rămâne o cauză principală de morbiditate și mortalitate la nou-născuți.

## PARTEA PERSONALĂ

**SCOP ȘI OBIECTIVE.** Scopul temei de cercetare este evaluarea antibioretistenței microorganismelor identificate în izolatele pacienților cu infecții asociate asistenței medicale dintr-un spital cu profil pediatric, din țara noastră. **Obiectivele specifice ale cercetării doctorale** au fost următoarele:

**1. Evaluarea infecțiilor asociate asistenței medicale spitalicești, din punct de vedere al datelor de prevalență și demografice.** Pentru realizarea acestui obiectiv, mi-am propus să derulez un studiu descriptiv, retrospectiv, într-un spital de urgențe pediatrice din regiunea de Nord-Est a României. Secțiile luate în studiu vor fi: ATI, terapie acută, chirurgie și ortopedie pediatrică, oncologie pediatrică, secția de arși, secțiile de pediatrie generală. Lotul studiat va fi reprezentat de numărul de cazuri de infecții asociate asistenței medicale raportat pe o perioadă de 2 ani (2016-2017). Studiul descriptiv va cuprinde date demografice referitoare la pacienți (vârsta, sexul, mediul de proveniență), diagnosticul la internare, patologia asociată.

**2. Studiul antibioretistenței microorganismelor izolate de la pacienți cu infecții asociate asistenței medicale dintr-un spital de pediatrie din regiunea de nord-est a României.** Mi-am propus să derulez un studiu comparativ între antibioretistența diverselor microorganisme patogene izolate de la pacienți pediatrici din secții de terapie intensivă, chirurgie, respectiv, oncologie. Lotul de studiu va fi reprezentat de pacienții internați și care vor

suferi și de infecții asociate asistenței medicale (sepsis, infecție urinară, infecție de plagă, cutanată, conjunctivală, infecție de cateter, pneumonie asociată ventilației etc.). Studiul a luat în considerare microorganismele mai frecvent izolate și cu o rezistență la antibiotice recunoscută la nivel spitalicesc, dar și comunitar. Acestea au fost: *Klebsiella spp*, *Pseudomonas spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*.

**METODE ȘI ETAPE DE LUCRU. Locul de desfășurare a studiului:** Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” din Iași. **Acceptul instituțional** pentru desfășurarea studiilor este semnat de Comisia de etică medicală a Spitalului și Comitetul Director.

## **Capitolul V. INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE ÎN PEDIATRIE. STUDIUL DESCRIPTIV PE UN LOT DE COPII CU GASTROENTERITE ACUTE BACTERIENE**

Scopul studiului a fost de a descrie cazurile de gastroenterită acută raportate ca fiind asociate cu asistența medicală într-un spital pediatric, care deservește regiunile urbane și rurale din nord-estul României. Am efectuat un studiu descriptiv referitor la un grup de 615 cazuri cu gastroenterită bacteriană, ca infecții asociate asistenței medicale (IAAM), admise în Spitalul de urgență pentru copii "Sf. Maria", Iași, între anii 2012 și 2016. Concluzii. Gastroenterita cu *Campylobacter* a fost raportată cel mai frecvent în secțiile de copii și adolescenți, în special la sugarii cu vârsta cuprinsă între 0-1 ani și copiii cu vârsta de 2-6 ani. Cazuri de infecții asociate asistenței medicale cu *Salmonella spp* sunt de asemenea frecvente. Un management competent al prevenției și controlului infecțiilor asociate asistenței medicale intraspitalicești, în special ca gastroenterită acută, într-un spital de urgență pentru copii dintr-o regiune care include dezvoltarea zonelor rurale, ar trebui să fie cea mai importantă problemă pentru profesioniștii implicați în strategiile de supraveghere și control, precum și clinicienii, epidemiologii și microbiologii pentru a preveni această patologie și să evite antibiorezistența microbiană.

## **Capitolul VI. REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE A UNOR BACTERII IMPLICATE ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE**

Studiul descriptiv a fost derulat pe un lot de 411 pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii „Sf. Maria” din Iași, în perioada 1 ianuarie – 31 martie 2016. Am constatat că *Staphylococcus aureus* a fost rezistent în peste o treime din izolate la penicilina G și oxacilină, *Streptococcus pneumoniae* a fost rezistent la penicilina G și eritromicină, iar *Klebsiella pneumoniae* la amoxicilină cu acid clavulanic și cefalosporine de generația II+III+IV, *Haemophilus spp* la cefaclor, *E. coli* rezistent la ampicilină și cefalosporine de generația II+III+IV.

## **Capitolul VII. ASPECTE PRIVIND INFECȚIILE PEDIATRICE CU**

### ***KLEBSIELLA PNEUMONIAE* ESBL**

Din lotul de studiu derulat în perioada 2016 – 2017 și care a cuprins un număr de 59 cazuri de infecții asociate asistenței medicale cu *K. pneumoniae*, am selectat un sublot de 24 pacienți internați. La aceștia, au fost recoltate diverse produse patologice pentru evidențierea *Klebsiella pneumoniae*, tulpini producătoare de betalactamaze (ESBL). Verificarea antibioretistenței tulpinilor de *K. pneumoniae* a demonstrat faptul că toate cele 24 izolate a fost găsite rezistente la ampicilină, la amoxicilină cu acid clavulanic. De asemenea, 18 din tulpinile izolate de *K. pneumoniae* au fost rezistente și la cefalosporine de tipul cefuroxime, ceftazidime, ceftriaxone, cefepime.

## **Capitolul VIII. PSEUDOMONAS AERUGINOSA ÎN ETIOLOGIA INFECȚIILOR ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE**

Studiul descriptiv a fost efectuat pe un lot de 28 pacienți la care au fost recoltate diverse produse patologice pentru evidențierea *Pseudomonas aeruginosa* implicat în producerea de infecții asociate asistenței medicale. Grupul de studiu s-a încadrat în cele 214 cazuri de infecții asociate asistenței medicale, înregistrate în anul 2016. Studiul nostru oferă unele indicații referitoare la prevalența infecțiilor asociate asistenței medicale cu *P. aeruginosa* la pacienți pediatrici și orientări de antibioterapie. Sensibilitatea tulpinilor circulante a fost crescută pentru amikacină și tobramicină. Antibioretistența tulpinilor izolate a fost importantă pentru imipenem și meropenem, sugerând că tulpinile circulante în spital / sau în comunitatea regională ar prezenta elemente genetice responsabile de prezența carbapenemazelor, sugerând importanța unor studii ulterioare pentru identificarea acestora.

## **Capitolul IX. ANTIBIOREZISTENȚA TULPINILOR DE *ESCHERICHIA COLI* IMPLICATE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE**

Studiul retrospectiv a fost efectuat în perioada 2016 – 2017, pe un lot de 26 pacienți (13 pacienți în anul 2016 și 13 în anul 2017), la care au fost recoltate diverse produse patologice pentru evidențierea tulpinilor de *E. coli* implicate în producerea de infecții asociate asistenței medicale, cu variate manifestări clinice. Profilul pacientului pediatric, cel mai frecvent implicat într-o infecție asociată asistenței medicale intraspitalicești cu *E.coli* ar corespunde vârstei de 6 ani, de sex feminin, cu o durată de spitalizare până la diagnosticarea infecției de aproape 25 zile. Ne așteptăm ca tulpina de *E. coli* izolată de la un asemenea pacient să nu fie ESBL, dar să prezinte o rezistență la antimicrobiene peste 50%, în special la peniciline și cefalosporine de generația a II-a, dar, cel mai probabil, să fie sensibilă la amikacină.



## **Capitolul X. ANTIBIOREZISTENȚA TULPINILOR DE *ENTEROBACTER SPP.* IMPLICATE ÎN INFECȚII ASOCIATE ASISTENȚEI MEDICALE PEDIATRICE**

Studiul descriptiv retrospectiv a fost efectuat în perioada 2016 – 2017, pe un lot de 13 pacienți, la care au fost recoltate diverse produse patologice pentru evidențierea tulpinilor de *Enterobacter spp.* implicate în producerea de infecții asociate asistenței medicale intraspitalicești. Studiul derulat pe o perioadă de doi ani, a evidențiat relativ puține cazuri cu infecții asociate asistenței medicale la care au fost izolate tulpini de *Enterobacter spp.* Totuși, având în vedere faptul că unele din aceste izolate au fost tulpini producătoare de ESBL, în contextul general al multirezistenței microbiene, sunt de mare importanță pentru managementul spitalului, prevenția și controlul acestor infecții. Studiul nostru oferă unele indicații utile referitoare la prevalența infecțiilor asociate asistenței medicale cu *Enterobacter spp.* la pacienți pediatrici și orientări pentru antibioterapie. Tulpinile de *Enterobacter* izolate au fost în totalitate rezistente la ampicilina și amoxicilină + acid clavulanic. Pentru cefalosporine de generația a doua și a treia, rezistența a fost mai scăzută, însă pentru peste o treime din izolate. Aceste constatări evidențiază faptul că tulpinile izolate de la pacienții pediatrici, în special din secția de ATI neonatologie prezintă o importantă antibiorezistență și trebuie luate în considerare pentru managementul infecțiilor asociate asistenței medicale și ghidurile de spital.

## **Capitolul XI. CONCLUZII FINALE. DIRECȚII DESCHISE DE STUDIUL DOCTORAL. LIMITE ALE STUDIULUI**

Managementul infecțiilor asociate asistenței medicale intraspitalicești într-o unitate pediatrică necesită studii suplimentare pentru a putea identifica cât mai rapid microorganismele responsabile și sensibilitatea lor la antibiotice, precum și factorii de risc asociați, în scopul instituirii unor măsuri de prevenție eficiente și a unui tratament corespunzător pentru a reduce costurile spitalizării și nu în ultimul rând pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacientului. Analiza detaliată a spectrului etiologic al infecțiilor asociate patologiei pediatrice și a rezistenței la antibiotice a tulpinilor circulante, ne oferă suficiente date pentru a sugera necesitatea implementării unui studiu amplu de cercetare a infecțiilor în spitalul cu profil pediatric, cu scopul de a reduce incidența acestora, fiind esențial atât pentru spital, cât și pentru comunitatea din care fac parte pacienții pediatrici și familiile acestora.

## **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010; 1:134.

2. Amin H, Zafar A, Ejaz H, Jameel N-A. Phenotypic characterization of ESBL producing *Enterobacter cloacae* among children. *Pakistan J Med Sci* 2013;29(1):144-147.
3. Chen HL, Lu JH, Wang HH, Chen SJ, Chen CJ, Wu KG, Tang RB. Clinical analysis of *Enterobacter* bacteremia in pediatric patients: a 10-year study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2014;47(5):381-6.
4. Dantes R, et al. *National burden of invasive methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections, United States, 2011*. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173, 1970–1978.
5. Gardete S, Tomasz A. Mechanisms of vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *The Journal of Clinical Investigation*. 2014;124(7):2836-2840.
6. Iredell J, Brown J, Tagg K. Antibiotic resistance in *Enterobacteriaceae*: mechanisms and clinical implications. *BMJ*. 2016; 352:h6420.
7. Kaspar T, Schweiger A, Droz S, Marschall J. Colonization with resistant microorganisms in patients transferred from abroad: who needs to be screened? *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015; 4:31.
8. Lai CC, Ji DD, Wu FT, et al. Etiology and Risk Factors of Acute Gastroenteritis in a Taipei Emergency Department: Clinical Features for Bacterial Gastroenteritis. *J Epidemiology*. 2016; 26(4):216-223.
9. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, Harbarth S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 31;4:18033.
10. Logan LK, Gandra S, Mandal S, et al. Multidrug- and Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* in Children, United States, 1999-2012. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017, 24;6(4):352-359.
11. Medernach RL, Logan LK. The Growing Threat of Antibiotic Resistance in Children. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(1):1-17.
12. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Microbiology spectrum*. 2016;4(2):10.
13. National Healthcare Safety Network (NHSN) July 2013 CDC/NHSN Protocol Clarifications. 2013.
14. Paczosa MK, Meccas J. *Klebsiella pneumoniae*: Going on the Offense with a Strong defense. *Microbiol Molec Biol Rev: MMBR*. 2016; 80(3):629-661.
15. Page DB, Donnelly JP, Wang HE. Community-, Healthcare- and Hospital-Acquired Severe Sepsis Hospitalizations in the University HealthSystem Consortium. *Critical care medicine*. 2015;43(9):1945-1951.
16. Paalanne N, Husso A, Salo J, et al. Intestinal microbiome as a risk factor for urinary tract infections in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2018; 37 (10): 1881-1891.
17. Parcell BJ, Oravcova K, Pinheiro M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* intensive care unit outbreak: winnowing of transmissions with molecular and genomic typing. *J Hospital Infection*. 2018;98(3):282-288.
18. Paulsson M, Granrot A, Ahl J, et al. Antimicrobial combination treatment including ciprofloxacin decreased the mortality rate of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(7):1187-1196.
19. Puentes SS, Dunstan M. *Escherichia coli* Complications in Pediatric Critical Care. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018; 30(1):149-156.
20. Tsao LH, Hsin CY, Liu HY, et al. Risk factors for healthcare-associated infection caused by carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51(3):359-366.
21. Verstraete EH, Mahieu L, De Coen K, Vogelaers D, Blot S. Impact of healthcare-associated sepsis on mortality in critically ill infants. *Eur J Pediatr*. 2016;175(7):943-52.
22. Willson DF, Hoot M, Khemani R, et al. Pediatric Ventilator-Associated Infections: The Ventilator-Associated Infection Study. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(1):e24-e34.
23. Zaman SB, Hussain MA, Nye R, Mehta V, Mamun KT, Hossain N. A Review on Antibiotic Resistance: Alarm Bells are Ringing. Muacevic A, Adler JR, eds. *Cureus*. 2017; 9(6):e1403.