

ETIOLOGIA BACTERIANĂ ȘI SENSIBILITATEA LA ANTIBIOTICE ÎN PNEUMONIILE ACUTE COMUNITARE ȘI NOSOCOMIALE

Adriana Slavcovici*, Mihaela Lupșe*, Virginia Zanc*, D. Carstina**, S. Tomescu**, Mirela Flonta**

*UMF „Iuliu Hațieganu“ Cluj-Napoca, Catedra de Boli Infecțioase

**Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Cluj-Napoca

REZUMAT

Obiective: Stabilirea etiologiei bacteriene certe sau probabile și determinarea sensibilității la antibiotice în pneumoniile comunitare (PC) și nosocomiale (PN).

Material și metodă: Studiu retrospectiv al PC și PN internate în Clinica de Boli Infecțioase Cluj-Napoca în perioada 2003-2004. Antibiograma tulpinilor izolate s-a realizat difuzimetric, cu sistemul API (bioMerieux).

Rezultate: Din 437 cazuri de pneumonie 91.7% au fost PC și 8.3% PN. Etiologia bacteriană a fost precizată în 40.3% cazuri. *S. pneumoniae* s-a înregistrat în 50% din PC. Testul screening Oxa a avut sensibilitate crescută (100%) dar cu specificitate și valoare predictivă pozitivă moderată (69.2%, 76%). *S. pneumoniae* a fost sensibil la penicilină în 50%. În etiologia PN au predominat bacilii Gram-negativ (BGN): *Klebsiella* spp. (27.8%) și *Ps. aeruginosa* (22.2%). Sensibilitatea enterobacteriaceelor la carbapeneme și colistin a fost de 100%, la ciprofloxacin de 85.7%, la ceftazidim 69.6%. Rezistența prin ESBL s-a consemnat la 21% din BGN. **Concluzii:** 1) etiologia PC este reprezentată preponderent de *S. pneumoniae* iar a PN de BGN. 2) coreland etiologia și sensibilitatea la antibiotice, se indică în tratamentul PC amoxicilină/clav., ceftriaxon, fluoroquinolonă, iar pentru PN monoterapia cu carbapeneme sau asocierea de cefalosporină gen. III cu fluoroquinolonă.

Cuvinte cheie: pneumonii comunitare, pneumonii nosocomiale, sensibilitate la antibiotice

ABSTRACT

Objectives: to establish the bacterial etiology and antibiotics susceptibility in community acquired pneumonia CAP and nosocomial pneumonia NP.

Material and methods: A retrospective study of all case with CAP and NP admitted in Clinic of Infectious Diseases Cluj-Napoca in 2 years 2003-2004. The susceptibility to antibiotics was established using difusimetric method and automatic method API (bioMerieux).

Results: There were 437 cases, 401(91.7%) of CAP and 36 (8.3%) of NP. The bacterial etiology was established in 40.3% patients. *S. pneumoniae* was the most frequent etiology of CAP (50%). OXA screening test had a high sensitivity (100%) but a moderate specificity and positive predictive value (69.2%, 76%) for *S. pneumoniae* resistant to penicillin. *S. pneumoniae* was susceptible to penicillin in 50%. The most frequent etiology of NP were GNB (69.4%): *Klebsiella* spp. (27.8%) and *Ps.aeruginosa* (22.2%). The susceptibility of enterobacteriaceae was 100% for carbapenems and colistin, 85.7% for ciprofloxacin, 69.6% for ceftazidime.

Conclusions: 1) The most frequent etiology was *S. pneumoniae* for CAP and GNB for NP; 2) correlation between etiology and antibiotics susceptibility allow us to recommend amoxicillin/clavulanate, ceftriaxone or fluoroquinolones as appropriate empiric treatment for CAP and monotherapy with carbapenems or association between IIIgen. cephalosporins and fluoroquinolones for NP.

Key words: community acquired pneumonia, nosocomial pneumonia, antibiotics susceptibility

INTRODUCERE

Pneumoniile acute reprezintă o cauză importantă a morbidității și mortalității în bolile infecțioase, ridicând în continuare probleme de diagnostic etiologic și terapeutice.

OBIECTIVE

În studiul prezent, obiectivul principal este stabilirea etiologiei bacteriene certe sau probabile la bolnavii cu pneumonie acută comunitară (PC)

sau nosocomială (PN). De asemenea lucrarea analizează sensibilitatea/rezistența la antibiotice a tulpinilor izolate. Rezultatele studiului, coroborate cu rezultatele unor studii anterioare, sunt orientative în strategiile terapeutice și de supraveghere a rezistenței patogenilor izolați în infecțiile respiratorii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea a fost realizată pe baza unui studiu retrospectiv al pneumoniilor comunitare/noso-

comiale internate în Clinica de Boli Infecțioase Cluj-Napoca în perioada 2003-2004.

Criteriile de includere au cuprins:

- simptome și semne fizice respiratorii caracteristice pneumoniilor și imagine radiologică de infiltrat difuz pulmonar, una sau mai multe opacități pulmonare (cu sau fără colecție pleurală);
- pentru estimarea etiologiei certe au fost incluse cazurile la care s-a efectuat determinarea semicantitativă a bacteriilor din aspirat traheo-bronșic, izolarea bacteriilor din lichid pleural, hemocultură sau determinarea Ag pneumococic din urină;
- etiologia probabilă a fost susținută de izolarea bacteriilor din spută în condițiile în care s-au demonstrat microscopic >25 PMN și <10 celule epiteliale/câmp;
- sensibilitatea in vitro s-a efectuat difuzimetric, cu sistemul API (bioMerieux), iar în cazul tulpinilor de *S. pneumoniae* s-a efectuat inițial testul screening – testul OXA.

Baza informatizată a datelor a fost prelucrată statistic cu programul EPIINFO 6.

REZULTATE

Studiul a cuprins 437 cazuri de pneumonie acută bacteriană investigate în perioada 2003-2004

în Clinica de Boli Infecțioase Cluj. Infecția a fost comunitară la 401 bolnavi (91,7%) și nosocomială la 36 bolnavi (8,3%). Examinarea bacteriologică a prelevatelor patologice (spută, aspirat traheo-bronșic, lichid pleural, sânge pentru hemocultură, urină pentru antigen pneumococic) a precizat etiologia în 176 cazuri (40,3%), respectiv în 140 cazuri de PC (79,5%) și 36 cazuri de PN (20,5%).

Prevalența cocilor Gram-pozitiv a fost crescută semnificativ la bolnavii cu infecție comunitară (78 cazuri – 55,7%) versus nosocomială (11 cazuri – 30,4%), p = 0,007. Morfotipul bacterian și speciile izolate este redat în tabelul 1 și figurile 1, 2.

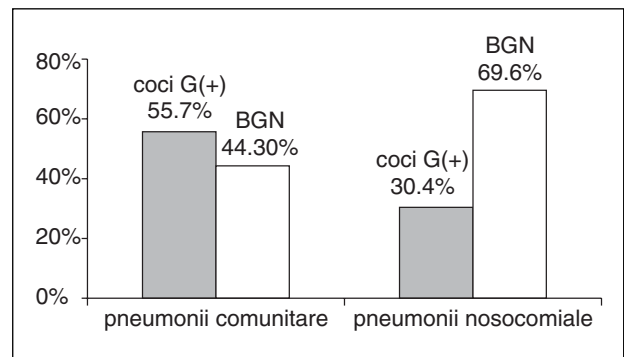


Figura 1. Morfotipul bacterian în pneumoniile comunitare și nosocomiale

Tabelul 1.

Prevalența speciilor bacteriene izolate în pneumoniile comunitare și nosocomiale

	S. pneumoniae	Staph. aureus	H. influenzae	Klebsiella sp.	E.Coli	Enterobacter	Ps. aeruginosa	Alți BGN
PC	70 (50%)	8 (5,7%)	11 (8%)	14 (10%)	21 (15%)	8 (5,7%)	3 (2,1%)	5 (3,5%)
PN	7 (19,4%)	4 (11%)	2 (5,5%)	10 (27,8%)	1 (2,8%)	1 (2,8%)	8 (22,2%)	3 (8,3%)

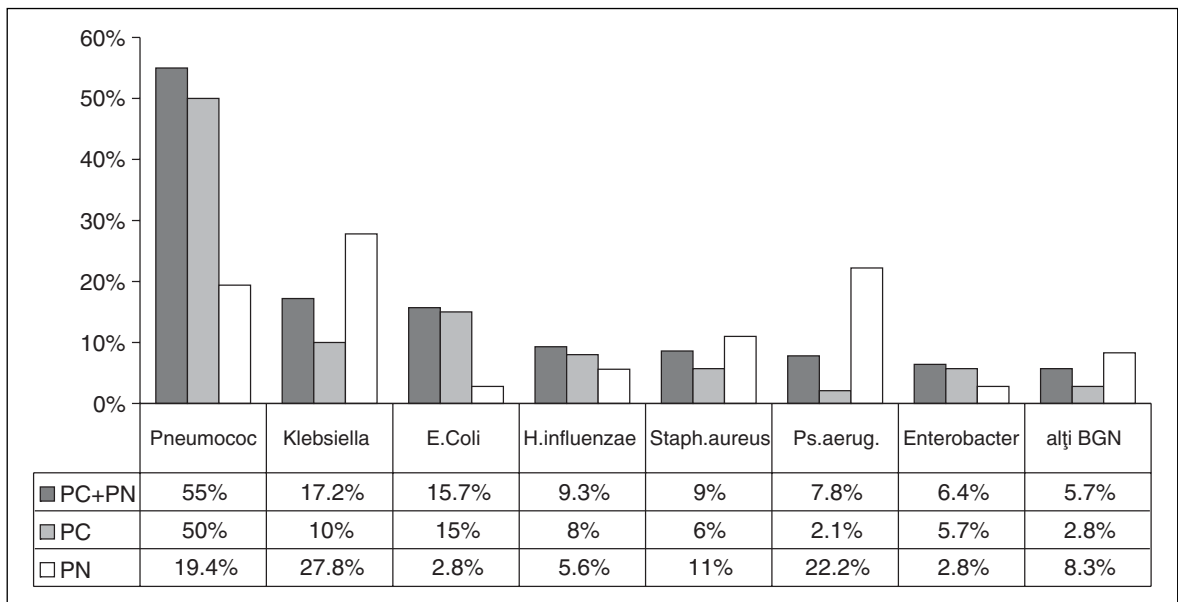


Figura 2. Prevalența speciilor bacteriene izolate în pneumoniile comunitare și nosocomiale

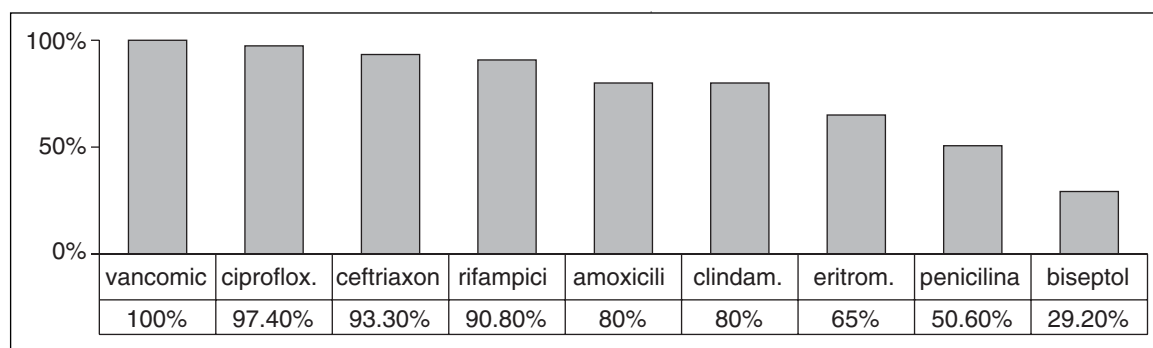


Figura 3.
Sensibilitatea tulpinilor de *S. Pneumoniae*

Activitatea în vitro a unor antibiotice față de speciile bacteriene identificate a fost testată prin metoda difuzimetrică și cu sistemul API (bio-Merieux). Pentru *S. pneumoniae* s-a efectuat inițial testul screening – testul Oxa, tulpinile Oxa R fiind considerate penicilino-rezistente sau intermediare. Antibiograma difuzimetrică sau cu sistemul API relevă o prevalență crescută a tulpinilor de pneumococ „S” la vancomicină, ciprofloxacina, ceftriaxon, rifampicina, amoxicilină. 4 tulpini au prezentat rezistență multiplă la betalactamine, macrolide, clindamicină, biseptol, fiind izolate în pneumoniile nosocomiale. Datele sunt ilustrate în figura 3. Utilizarea testului Oxa ca și test screening pentru sensibilitatea/rezistența la penicilină a demonstrat o sensibilitate de 100%, specificitate de 69,2%, valoare predictivă pozitivă de 76% și valoare predictivă negativă de 100%.

La bolnavii luați în studiu s-au izolat 12 tulpini de *Staph. aureus* din care 7 au fost MRSA. Dintre bacteriile Gram-negative o pondere importantă au

reprezentat *H. influenzae*, *Klebsiella* sp., *Enterobacter* sp., *E. Coli*, *Ps. aeruginosa*. Majoritatea tulpinilor de *H. influenzae* au fost sensibile la amoxicilină/clavulanat, la ceftriaxon, claritromicină și ciprofloxacina, conform tabelului 2. La enterobacteriacee s-a constatat o frecvență crescută a tulpinilor sensibile la colistin, carbapeneme, aminoglicozide, fluoroquinolone (tabelul 3). Nu s-au constatat diferențe semnificative ale frecvenței sensibilității la piperacilină/tazobactam, cefalosporine gen. III și biseptol, $p > 0,05$. S-au înregistrat diferențe ale sensibilității enterobacteriaceelor izolate comunitar și nosocomial (figurile 4, 5). Tulpinile de *Ps.aeruginosa* au fost preponderent sensibile la colistin, carbapeneme (figura 6). La bacteriile Gram-negativ s-a constatat prezența rezistenței prin ESBL la 18 cazuri (21%) și a rezistenței multiple față de diverse clase de antibiotice la 9 cazuri (10,4%), majoritatea acestor tulpinilor (19/28 cazuri) fiind izolate în pneumoniile nosocomiale.

Tabelul 2.
Sensibilitatea tulpinilor de *h.influenzae*

Amox./clav. nr. „S”/nr. total	Ceftriaxon nr. „S”/nr. total	Ciprofloxacina nr. „S”/nr. total	Claritromic. nr. „S”/nr. total	Biseptol nr. „S”/nr. total	Ampicilina nr. „S”/nr. total
12/13	12/13	12/13	10/13	5/13	5/13

Tabelul 3.
Sensibilitatea tulpinilor de *Klebsiella* spp., *E.Coli*, *Enterobacter* spp. în PC și PN

ANTIBIOTIC	KLEBSIELLA	E.COLI	ENTERO-BACTER	% „S” în PC+PN
Amox./clav.	6 /24	9 /22	3 /10	32%
Cefuroxim	9 /24	16 /22	5 /10	35,7%
Ceftriaxon	14 /24	16 /22	6 /10	64,3%
Ceftazidim	14 /24	18 /22	7 /10	69,6%
Piperac./tazob.	12 /24	18 /22	6 /10	64,3%
Ciprofloxacina	18 /24	22 /22	8 /10	85,7%
Amikacin	20 /24	21 /22	8 /10	87,5%
Biseptol	14 /24	16 /22		65,2%
Imipenem	24 /24	22 /22	10 /10	100%
Colistin	24 /24	22 /22	10 /10	100%

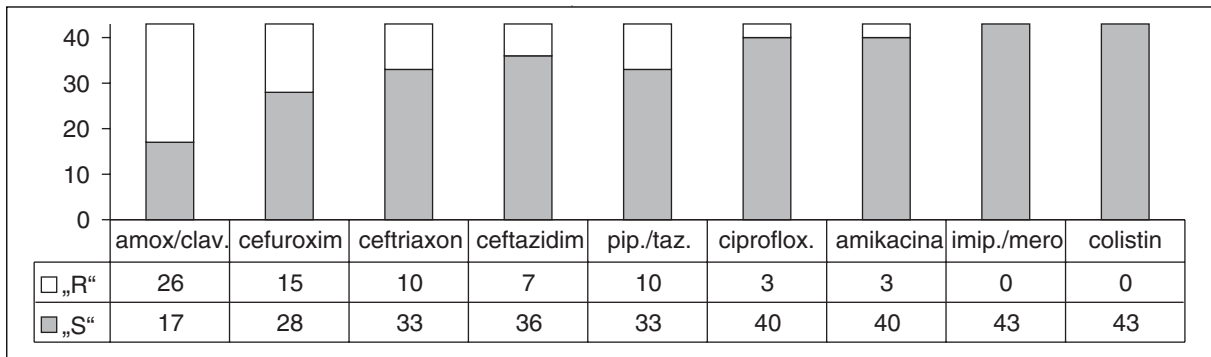


Figura 4.
Sensibilitatea și rezistența tulpinilor de *Klebsiella spp.*, *E. Coli*, *Enterobacter* în PC

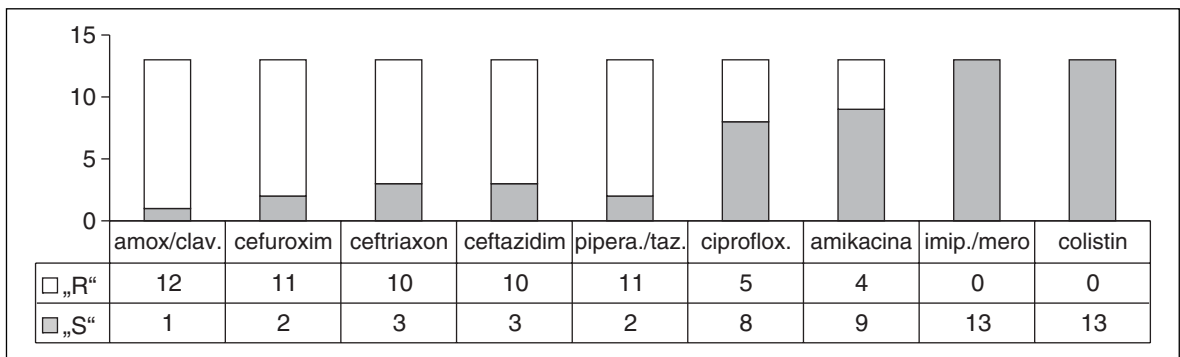


Figura 5.
Sensibilitatea și rezistența tulpinilor de *Klebsiella spp.*, *E. Coli*, *Enterobacter* în PN

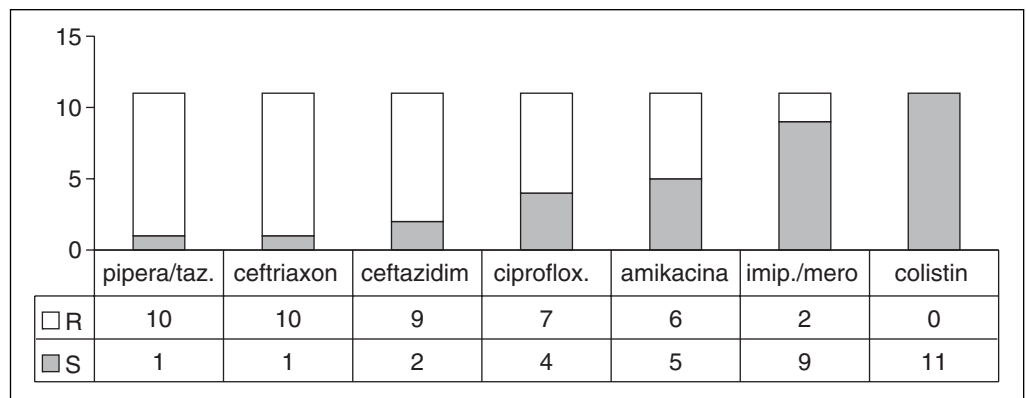


Figura 6.
Sensibilitatea și rezistența la antibiotice a *Ps. Aeruginosa* în PC și PN

DISCUȚII

În patogeneza pneumoniilor acute intervine un complex de factori cauzali: bacteriile cu factorii de virulență și compromiterea mecanismelor de apărare ale gazdei prin diferite comorbidități (toxicofilie, diabet zaharat, tumori, leucemii, terapie imunosupresivă, ventilație mecanică). Această relație bivalentă în corelare cu modalitatea de gre-fare a infecției (comunitar sau nosocomial) deter-mină un anumit spectru etiologic al pneumoniilor [1,2,3]. La cazurile studiate, infecțiile comunitare au fost determinate de patogeni obișnuiți ai tractului respirator: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*,

Staph. aureus. În pneumoniile nosocomiale, exis-tența unor comorbidități cu afectarea clearance-ului bacterian la nivelul mucoasei respiratorii sau modificarea microbiocenozei tractului respirator prin utilizarea excesivă a antibioticoterapiei de durată, au favorizat infecția pulmonară prepon-derent cu BGN. Datele sunt concordante cu cele din literatura de specialitate [4,5]. Etiologia cea mai frecventă în PC a fost reprezentată de *S. pneumoniae* (50%), iar în PN de *Klebsiella spp.* (27,8%) și *Ps. aeruginosa* (22,2%). La tulpinile de *S. pneumoniae* testul screening Oxa, pentru depistarea sensibilității/rezistenței la penicilină, a avut o specificitate și valoare predictivă pozitivă

modestă, 69,2% respectiv 76%, față de sensibilitatea testului de 100%. Acest lucru ne obligă la determinarea sensibilității la betalactamine prin E-test sau metoda microdiluțiilor pentru a decide oportunitatea tratamentului cu betalactamine [6,7,8]. De remarcat frecvența crescută a pneumococilor sensibili la fluoroquinolonă, ceftriaxon, amoxicilină și clindamicină față de macrolide, penicilină. Bacteriile Gram-negativ s-au izolat mai frecvent în PN (69,4%). Speciile izolate au fost *Klebsiella* spp., *E. Coli*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*, *Enterobacter* spp. Tulpinile de *H. influenzae* au fost sensibile atât la macrolide cât și la amoxicilină/clavulanat, ceftriaxon, rezultate asemănătoare regăsindu-se în literatură [9]. Cefalosporinele gen. III, carbapenemele, ciprofloxacina, amikacina și colistinul au fost active în vitro față de majoritatea enterobacteriaceelor izolate comunitar spre deosebire de tulpinile nosocomiale. Tulpinile de *Ps. aeruginosa*, preponderent nosocomiale, au fost rezistente la diferite clase de antibiotice cu excepția carbapenemelor și a colistinului. În PN, prin presiunea de selecție a antibioticelor cu spectru larg,

BGN au prezentat preponderent rezistența prin ESBP, iar tulpinile multirezistente au restrâns posibilitățile terapeutice la carbapeneme și colistin.

CONCLUZII

1. În pneumoniile comunitare s-a izolat în mod frecvent *S. pneumoniae*, iar în cele nosocomiale *Klebsiella* spp., *Ps. aeruginosa* și *S. pneumoniae*.
2. Corelând frecvența tulpinilor izolate în infecțiile comunitare și sensibilitatea la antibiotice se justifică tratamentul de primă intenție cu amoxicilină/clavulanat, ceftriaxon sau fluoroquinolonă.
3. Corelând frecvența tulpinilor izolate în infecțiile nosocomiale și sensibilitatea la antibiotice se consideră oportun un tratament de primă intenție cu carbapeneme sau cefalosporina gen. III în asociere cu fluoroquinolonă.
4. Colistinul rămâne un antibiotic de rezervă pentru BGN multi-rezistenți.

BIBLIOGRAFIE

1. **Burke A. Cuhna** – Empiric Therapy of Community-Acquired Pneumonia: Guidelines for the Perplexed; Chest; May 2004; 125: 1913-1919
2. **Didier Guillemont, Claude Carbon, Beverley Balkan et al.** – Low Dosage and Long Treatment Duration of betalactam: Risk Factor of Carriage of Penicillin-Resistant *Streptococcus pneumoniae*; JAMA; Feb.1998; 279: 365-370
3. **Gerald R Donowitz, Gerald L. Mandell** – Acute Pneumonia. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases; Fifth Ed. Churchill Livingstone; 2000:717-735
4. **Jordi Rello, Carmen Lorente, Emili Diaz et al.** – Incidence, Etiology and Outcome of Nosocomial Pneumonia in ICU Patients Requiring Percutaneous Tracheotomy for Mechanical Ventilation; Chest; Dec.2003; 124:2239-2243
5. **Kollef Marin H.** – The Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia; NEJM; Feb.1999; vol.340:627-634
6. **Cynthia G. Whitney M.D., M.P.H., Monica Farley M.D. et al.** – Increasing Prevalence of Multidrug-Resistant *S.pneumoniae* in the United States; NEJM; Dec.2000; 343: 1917-1924
7. **Terri B. Hyde, Kathryn Gay, David S. Stephens et al.** – Macrolide Resistance Among Invasive *Streptococcus pneumoniae*; JAMA; Oct.2001; 286: 1857-1862
8. **Thomas M.File, Javier Garany, Francesco Blasi et al.** – Guidelines for Empiric Antimicrobial Prescribing in Community-Acquired Pneumonia; Chest; May 2004; 125:1888-1901
9. **Zhanel GG, Palatnick L et al.** – Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian Respiratory Organism Susceptibility Study, 1997 to 2002; Antimicrob Agents Chemother. 2003 Jun;47(6):1875-81