

INFECȚII NOSOCOMIALE INTERNATE ÎN SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE ȘI TROPICALE „DR. V. BABEȘ” PRIN TRANSFER DIN ALTE CLINICI CU PROFIL CHIRURGICAL

Dr. Maria Nica, Dr. Tatiana Biolan, Dr. Elena Mozeș, Conf. Dr. Petre Calistru, Prof. Dr. Emil Ceaușu, Dr. M. Homoș, Dr. Valentina Simion, Dr. Rodica Rusu, Dr. Simin-Aysel Florescu
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, București

REZUMAT

S-au investigat 40 pacienți cu diagnosticul de infecții nosocomiale post intervenții chirurgicale (chirurgie generală, neurochirurgie, ortopedie, nou-născuți, arși), internați în Spitalul „Dr. V. Babeș”, prin transfer din Clinici cu profil chirurgical, în perioada 01.01.2005-15.05.2006. Scopul a fost de a stabili agenții etiologici, asocierile microbiene în infecții nosocomiale cu etiologii multiple, rezistența la antibiotice a tulpinilor testate, tratamentul de primă intenție. Din 70 prelevate studiate (secretii plăgi, LCR, hemoculturi, uroculturi, aspirate traheo-bronșice etc.) s-au izolat 100 tulpini: 28% *Staphylococcus aureus*, 28% Enterobacteriaceae, 22% *Pseudomonas aeruginosa*, 12% *Acinetobacter baumannii*, 7% *Candida albicans*, 3% altele. 20 tulpini de *Staphylococcus aureus* metilicilinorezistent (MRSA) au prezentat rezistență 0% la vancomicină, teicoplanin și linezolid. 18 tulpini Enterobacteriaceae (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *Proteus mirabilis*) producătoare de beta lactamaze cu spectru extins (ESBL) au fost sensibile la carbapeneme. Din 22 tulpini *Pseudomonas aeruginosa* 7 au fost rezistente prin metoda difuzimetrică, la toate clasele de antibiotice testate (multi drug resistant/MDR). 11 tulpini *Acinetobacter baumannii* au fost carbapenem – rezistente, dar sensibile la colistin. Asocierile microbiene cele mai frecvente au fost: *Staphylococcus aureus* cu *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* cu Enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii* cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Candida albicans*. Se impune necesitatea unui management de prevenție a apariției de infecții nosocomiale în secțiile ICU din clinicile chirurgicale, renunțarea la scheme de rutină în terapia cu antibiotice care selectează germeni multidrug rezistenți. Vancomicina, carbapenemele, colistina rămân antibiotice de primă intenție în terapia infecțiilor cu germeni multirezistenți.

Cuvinte cheie: infecție nosocomială, tulpini multidrug-rezistente, beta lactamaze cu spectru extins

ABSTRACT

Nosocomial infections represent a challenging issue for post-surgical intensive care units (ICU). We investigated the etiology and the antibiotic (AB) resistance profiles in 40 post-surgery patients (general surgery, neuro-surgery, orthopedics, neonates, and burns). These patients were hospitalized in the intensive care wards of Victor Babes Hospital during 01.01.2005 – 15.05.2006, after acquiring nosocomial infections in various surgery clinics in Bucharest. Seventy samples were obtained and analyzed from surgical wounds, CSF, blood, urine, broncho-alveolar aspirate etc. We isolated 100 bacterial strains: *S. aureus* (28%), Enterobacteriaceae (28%), *P. aeruginosa* (22%), *A. baumannii* (12), *C. albicans* (7%) and others (3%). Twenty strains of meticylin resistant *S. aureus* showed 0% resistance to vancomycin, teicoplanin and linezolid. Eighteen extended spectrum beta-lactamases secreting enterobacterial strains (*K. pneumoniae*, *Enterobacter* spp., *E. coli*, *P. mirabilis*) were sensitive to carbapenems. Seven out of 22 strains of *P. aeruginosa* were multi-drug resistant (MDR), showing no sensitivity to each of the AB class in the disc diffusion method. Eleven strains of *A. baumannii* were carbapenem resistant and colistin sensitive. These data suggest that routine schemes of AB have a high risk of selecting resistant strains in post-surgery ICU, and should be abandoned or replaced by better preventive strategies. Glicopeptides, carbapenemes and colimicine are the first line AB to be used in MDR nosocomial infections.

Key words: nosocomial infections, extended spectrum beta-lactamases, multi-drug resistant strains

INTRODUCERE

Infecțiile sunt considerate nosocomiale dacă se manifestă la 48 ore sau mai mult de la momentul internării. Nosocomial provine de la cuvântul grecesc „nosokomeion”, care înseamnă spital, (nosos = boala, komeo = a îngriji).

În Statele Unite s-a estimat ca cel mult unul din 10 pacienți internați dobândește o infecție nosocomială sau aproximativ 2 milioane pacienți pe an. Costurile anuale sunt estimate între 4,5 și 11 miliarde \$ pentru tratarea infecțiilor nosocomiale.

O treime dintre acestea sunt considerate prevenibile. (1).

Infecțiile nosocomiale au devenit mult mai alarmante în secolul XXI datorită răspândirii largi a rezistenței la antibiotice. Motivele pentru care infecțiile le nosocomiale sunt atât de comune, includ:

- spitalizarea unui număr în creștere de pacienți cu diverse cauze de imunodepresie,
- automedicația și tratamentul cu antibiotice în ambulator, neadecvat, fără stabilirea exactă a etiologiei și testarea rezistenței bacteriene, unde este cazul,

- personalul medical care se deplasează de la pacient la pacient, fără a lua măsuri de asepsie, creează o cale favorabilă răspândirii germenilor multirezistenți,
- multiple proceduri medicale care traversează barierele naturale de protecție ale organismului,
- utilizarea în spitale a schemelor de tratament antibiotic, de rutină, creează condiții de presiune selectivă pentru emergența tulpinilor bacteriene multirezistente.

Organismul uman este centrul infecției nosocomiale: ca rezervor sau sursă a microorganismelor, ca transmițător sau receptor al acestora. Infecțiile nosocomiale tind să aibă caracter endemic: fie sunt declanșate de alte persoane din spital („*cross-infection*“), fie determinate de obiecte din ambient contaminate de sursă umană („*environmental infection*“) ori pot fi cauzate de propria floră bacteriană, endogenă a pacientului („*endogenous infection*“). Există riscul ca 1-5% din plăgile post operatorii să fie susceptibile a fi contaminate bacterian; dintre acestea, 27% sunt de tip endogen. (2)

PREDISPOZIȚIA ORGANISMULUI LA INFECȚII

Factorii predispozanți identificați ca factori de risc, pot fi:

- pacienții spitalizați au de obicei o stare de sănătate precară, cu capacitatea de apărare imună scăzută. Imunodepresia poate fi cauzată de vârsta înaintată ori nașterea prematură,
- prezența comorbidităților (diabet zaharat, hepatită cronică, tuberculoză, neoplazii, infecție HIV, alte boli cornice etc.),
- severitatea bolii,
- afecțiunile acute: arsuri, traumatisme duc la pierderea unor suprafețe mari de piele, importantă barieră naturală împotriva infecțiilor,
- prezența dispozitivelor medicale invazive: tubulatura de intubație, bronhoscopie, cateter venos central, drenuri chirurgicale, tuburi de traheostomă, creează căi pentru colonizarea cu germeni patogeni oportuniști, selectați, multirezistenți,
- tratamentul imunosupresor al bolii de fond scade și mai mult capacitatea de apărare a organismului, iar tratamentul antibiotic asociat (în special cefalosporine) determină concurența bacteriană, supraviețuind doar flora bacteriană multirezistentă,
- transferul inter-instituțional al pacienților,
- spitalizarea prelungită.

Etiologia infecțiilor nosocomiale:

- Bacteriile comensale au rol protector semnificativ, prin prevenirea colonizării cu microorganisme patogene a situsurilor biologice umane. Anumite bacterii comensale pot genera infecții în

organisme imunodeprimate, astfel, *Staphylococcus epidermidis* devine un patogen oportunist major implicat în infecții datorate abordului intravenos (infecții de cateter, bacteriemii, endocardite etc.); în timp ce *Escherichia coli*, prin patotipurile extraintestinale, poate determina infecții urinare, infecții de tract respirator inferior, sepsis, meningite etc.

- Bacteriile Gram – negative, care aparțin familiei Enterobacteriaceae (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens* etc.) pot coloniza diverse situsuri anatomice când capacitatea de apărare a organismului este compromisă. Ele prezintă de cele mai multe ori, înaltă rezistență la antibiotice, fiind producătoare de beta lactamaze cu spectru extins – **ESBL**.
- *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.* sunt bacterii Gram negative-nonfermentative, adesea izolate din mediul ambiant, care pot coloniza tractul respirator, digestiv, urinar, plăgile postoperatorii, plăgi post –combustie, declanșând infecții nosocomiale cu tulpini multirezistente la tratamentul antibiotic. Sunt agenți etiologici nosocomiali de temut în secțiile de terapie intensivă, pentru pacienții care necesită ventilație asistată, declanșând: bacteriemii, pneumonii, meningite secundare (după puncții lombare, mielografii, ventriculografii, șunt ventriculo-peritoneal etc). Factorii de virulență descoperiți la tulpinile de *Acinetobacter spp*, considerat nu de mult cu grad scăzut de patogenitate, sunt: prezența capsulei polizaharidice, rolul toxic al lipopolizaharidului și prezența lipidului A, producerea in vivo a endotoxinei, producerea de slime (asociată cu citotoxicitatea fata de neutrofile, inhibarea migrării leucocitare), producerea de siderofori (aerobactina), transformă aceasta specie bacteriană într-un patogen de temut. (3)
- *Staphylococcus aureus* – bacterie Gram – pozitivă, cutanată, care colonizează pielea și cavitatea nazală a pacienților și a personalului medical, cu o multitudine de factori de patogenitate și înaltă virulență, poate declanșa o varietate de infecții. În mediul intraspitalicesc sunt întâlnite frecvent tulpini de *Staphylococcus aureus* metilicilinorezistent (MRSA), cu mecanisme de rezistență asociate, pe mai multe clase de antibiotice.
- Utilizarea excesivă a cefalosporinelor de generația a III-a, la pacienții internați, a dus la selectarea tulpinilor de *Enterococcus spp.* (în special *faecium*), multirezistente, în infecții de tract urinar, suprainfectarea plăgilor chirurgicale etc.

- Majoritatea plăgilor sunt polimicrobiene: adesea este citată asocierea bacteriilor aerobe (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, streptococi beta hemolitici etc) cu cele anaerobe (bacilli Gram negativi nesporulați – *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*). Anaerobii posedă factori de adeziune, exoenzime, factori antifagocitari, care, împreună cu factorii de patogenitate ai bacteriilor aerobe, produc un efect patogen care nu poate fi obținut de către un singur tip de microorganism, singur.
- Alte microorganisme (levuri, fungi) oportuniste – *Candida albicans* determină infecții grave la pacienții imunocompromiși (infecții de tract urinar, respirator etc), după tratamente îndelungate cu antibiotice cu spectru larg. *Candida* spp este considerată unul dintre principalii agenți etiologici ai infecțiilor nosocomiale de tract urinar din secțiile de terapie intensivă.

1. Obiective

- stabilirea agenților etiologici ai infecțiilor nosocomiale la pacienții proveniți din alte clinici cu profil chirurgical, în perioada 01.01.2005-15.05.2006,
- analiza asocierilor bacteriene în infecțiile nosocomiale cu etiologie multiplă,
- studierea rezistenței la antibiotice a tulpinilor bacteriene izolate,
- tratamentul și evoluția clinică a pacienților studiați.

2. Lot

S-au investigat 40 pacienți diagnosticați cu infecții nosocomiale, internați prin transfer, din clinici cu profil chirurgical din București, în perioada 01.01.2005-15.05.2006.

3. Material și metode

Diagnosticul bacteriologic începe prin respectarea următoarelor condiții:

- pregătirea pacientului pentru recoltarea prelevatelor patologice,
- respectarea condițiilor de recoltare (flora aerobă, anaerobă, recipiente sterile, de unică utilizare, în condiții de strictă asepsie etc.), transport și prelucrare imediată, în laboratorul de microbiologie clinică,
- respectarea metodologiei specifice de lucru pentru o diversitate de tipuri de prelevate: secreții plăgi, lichid cefalorahidian, hemoculturi, lichide de puncție-articular, peritoneal, pleural, uroculturi, aspirate traheo-bronșice, lichid amniotic etc,
- analiza aspectului microscopic al prelevatului patologic,

- prepararea și colorarea Giemsa și Gram a froturilor. Colorația Gram rămâne, de mai bine de un secol, cea mai importantă colorație în microbiologie, ca tehnică rapidă de orientare diagnostică, în aplicarea unui tratament antibiotic de urgență (ex. în meningite bacteriene). Morfologia și tinctorialitatea bacteriilor, precum și relația lor cu polimorfonuclearele neutrofile sunt criterii importante de diagnostic bacteriologic.
- cultivarea speciilor în vederea izolării tulpinilor bacteriene se face pe medii agarizate nutritive, diferențiale și slab selective (agar 5%-10% sânge de berbec, geloză chocolate, geloză lactozată-CLED, McConkey agar) termostatare în atmosfera aerobă cu 5% CO₂, la 35-37°C, 24-48 ore. Pentru izolarea speciilor anaerobe se însămânțează prelevatele în mediu lichid (bullion thyoglicolat cu resazurină) și pe mediu solid (agar Columbia + 7% sânge de berbec), în condiții de anaerobioză. Levurile se izolează pe mediu Sabouraud.
- hemoculturile și lichidele de puncție se inoculează în flacoane speciale (FAN, Standard, Pedi FAN, erobe și anaerobe) și se termostatează în sisteme automate BacT/ALERT și BACTEC,
- identificarea speciilor bacteriene se face prin metode clasice, pe baza caracterelor chimice – exoenzimatic și prin metode rapide, cu citire automată în sistem ATB/Expression (mini-API),
- testarea rezistenței la antibiotice se face prin metoda standard difuzimetrică și antibiograme cu citire automată în sistem ATB/Expression. Se folosesc microcomprimate de antibiotice și mediu Mueller Hinton – OXOID.

Interpretarea se face conform Standardului NCCLS 2005 și CLSI 2006. Depistarea tulpinilor producătoare de beta lactamaze cu spectru extins se face prin metoda difuzimetrică a dublului disc (dublu disc synergy).

4. Rezultate

În intervalul 01.01.2005-15.05.2006 s-au investigat 40 pacienți transferați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș” din alte Clinici cu profil chirurgical: Chirurgie generală, Chirurgie cardio-vasculară, Neurochirurgie, Ortopedie, Chirurgie plastică-reparatorie și arși, Obstetrică-Ginecologie etc. S-au recoltat 70 prelevate pentru diagnostic microbiologic: un număr semnificativ de 25 produse patologice au provenit de la pacienți transferați din secții de Neurochirurgie și 23 de la pacienți proveniți din secții de Chirurgie generală. (tabelul 1)

Tabelul 1.

Număr de pacienți și prelevate în funcție de specialitatea chirurgicală

Specialitatea chirurgicală	Nr. pacienți	Nr. prelevate
Chirurgie Generală	14	23
Neurochirurgie	10	25
Ortopedie	6	8
Chirurgie plastică, reparatorie și arși	5	6
Obstetrică-Ginecologie	5	8
TOTAL	40	70

Dintre tipurile de prelevate, 29(41,4%) au fost secreții plăgi post-chirurgicale, 10 (14,3%) hemoculturi, 9 (12,9 %) aspirate traheo-bronșice, 8 (11,4%) uroculturi, 6 (8,6%) lichide amniotice, 3 (4,3 %) lichid cefalorahidian, restul, alte lichide de puncție. S-au izolat și identificat 100 agenți etiologici, bacterii și levuri: 41 tulpini în secrețiile din plăgi, 19 tulpini din aspirate traheobronșice, 10 din uroculturi, 9 din lichid amniotic, 9 din hemoculturi etc. (tabelul 2).

Dintre cele 100 tulpini bacteriene izolate, cei mai frecvenți agenți etiologici, au fost: 28 (28%) Staphylococcus spp. (26% Staphylococcus aureus +2% SCN: S. warneri și S. haemolyticus); 28 (28%) bacilli Gram-negativi din familia Enterobacteriaceae; 22 (22%) Pseudomonas aeruginosa; 12 (12%) Acinetobacter baumannii. În proporție mai mică s-au izolat: 2 tulpini de Enterococcus spp, ambele în uroculturi și o tulpină de Listeria monocytogenes în hemocultura unui pacient din secția de Terapie intensivă. Candida albicans s-a izolat în proporție de 7%, în aspirate traheo-bronșice, uroculturi, plagă postoperatorie, hemocultură, lichid amniotic.

14 pacienți aflați în stare gravă, în secții de Terapie intensivă, asistați respirator, au necesitat prelevări de produse patologice pentru diagnostic microbiologic, din 2 sau mai multe situsuri biologice:

- secreție plagă + tub de dren: 1 caz,
- secreție plagă + urocultură: 2 cazuri,
- secreție plagă +hemocultură: 1 caz,
- secreție plagă + aspirat traheo-bronșic: 1 caz,
- tub de dren + urocultură: 1 caz,
- lichid amniotic+secreție vaginală: 1 caz,
- LCR+ aspirat traheo-bronșic: 2 cazuri,
- secreție plagă + urocultură + hemocultură: 2 cazuri,
- secreție plagă + urocultură + hemocultură + aspirat traheo-bronșic: 1 caz,
- secreție plagă + hemocultură + urocultură + aspirat traheobronșic + lichid peritoneal: 1 caz,
- secreție plagă + hemocultură + urocultură + aspirat traheobronșic + ex. faringian: 1 caz..

Infecții nosocomiale cu etiologie multiplă:

Cele mai frecvente asocieri microbiene s-au întâlnit în prelevate ca: plăgi post-chirurgicale infectate, aspirate traheobronșice, lichid peritoneal,

Tabelul 2.

Prevalența produselor patologice și numărul de tulpini izolate

TIPURI DE PRELEVATE	Nr.	%	Nr tulpini izolate	Sa și SCN	EB	Pa	Ab	Ec	Lm	Ca
Secreții plăgi post-operatorii	29	41,4	41	17	9	6	8	-	-	1
Hemoculturi	10	14,3	9	4	-	3	-	-	1	1
Aspirate traheo-bronșice	9	12,9	19	2	5	7	2	-	-	3
Uroculturi	8	11,4	10	-	3	2	1	2	-	2
Lichid amniotic	6	8,6	9	2	5	2	-	-	-	-
LCR	3	4,3	3	1	1	-	1	-	-	-
Alte lichide de puncție	3	4,3	6	1	3	1	-	-	-	1
Tub de dren	2	2,8	3	1	1	1	-	-	-	-
TOTAL	70	100	100	28	28	22	12	2	1	7

Legendă: Sa-Staphylococcus aureus, SCN-Stafilicoc coagulazo-negativ (S. warneri, S. haemolyticus), EB-Enterobacteriaceae (E. coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter spp., Proteus mirabilis etc.), Pa-Pseudomonas aeruginosa, Ab-Acinetobacter baumannii, Ec-Enterococcus spp, Lm-Listeria monocytogenes, Ca-Candida albicans.

Tabelul 3.

Asocieri microbiene în prelevate pluricontaminate

TIPUL PRELEVATULUI	ASOCIERI MICROBIENE
1. PLĂGI CHIRURGICALE INFECTATE	- <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i> : 3, - <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1, - <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> : 1, - <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i> :1 - <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> : 2 - <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1 - <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> : 2 - <i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i> : 1
2. ASPIRAT TRAHEO-BRONȘIC	- <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> : 1 - <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :1 - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i> : 1 - <i>S. aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>C. albicans</i> : 1 - <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>A. baumannii</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>C. albicans</i> : 1
3. UROCULTURĂ	- <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>P. aeruginosa</i> + <i>Enterococcus spp</i> :1 - <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Enterococcus spp</i> : 1
4. LICHID PERITONEAL :	- <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1
5. LICHID AMNIOTIC	- <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Enterobacteriaceae</i> : 1 - <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1
6. HEMOCULTURĂ	- <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Candida albicans</i> : 1
7. TUB DE DREN	- <i>Enterobacteriaceae</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> : 1

lichid amniotic. Un număr total de 24 prelevate au fost pluricontaminate. Tabelul 3.

Se constată că, în plăgi, asocierea bacteriană cea mai frecventă este între *Staphylococcus aureus* și *Acinetobacter baumannii*, între *Acinetobacter* și *Pseudomonas aeruginosa* sau combinații între toate trei.

În celelalte prelevate (urocultura, aspirat traheo-bronșic, lichid peritoneal, lichid amniotic, secreție tub de dren) predomină tulpinile de *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*) asociate cu *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*.

REZISTENȚA LA ANTIBIOTICE

Având în vedere evoluția și progresia rapidă a infecției în țesuturile moi, prezența florei polimicrobiene, asocierea posibilă a florei bacteriene aerobe și anaerobe, terapia empirică este esențială. Așadar rolul laboratorului de microbiologie este de a susține cu un diagnostic rapid (frotiu Gram, izolare și antibiograma în regim de urgență) medicul curant. Administrarea unei scheme de rutină, cu antibiotice cu spectru larg, înaintea sosirii rezultatelor de laborator, permite apariția în timp a rezistenței bacteriene la antibioticele utilizate, solicitarea masivă a bugetului spitalului și apariția dismicrobismului gastrointestinal, cu selectarea unor tulpini multirezistente (*Clostridium difficile*, *Enterococcus faecium*-vancomicină-rezistent). (5)

Agenții etiologici ai infecțiilor nosocomiale cel mai frecvent întâlniți: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* sunt reputați oportuniști,

dar și patogenii cei mai de temut, având în vedere multiplele mecanisme de rezistență la antibiotice pe care le posedă în mod natural sau le dobândesc. (6)

Staphylococcus aureus meticilino-rezistent (MRSA), potrivit standardului CLSI 2006 prezintă rezistență la toate penicilinele, la toate combinațiile de Beta lactam/inhibitori de beta-lactamaza, cefeme și carbapeneme: deși pot fi active în vitro, nu sunt eficiente clinic. Ele trebuie raportate ca rezistente sau nu se raportează.

Raportul National Nosocomial Infection Surveillance System (NNIS) /decembrie 2000 indică 75% stafilococi coagulază-negativi și 47% *Staphylococcus aureus* izolați în unitățile de Terapie Intensivă, a fi rezistenți la meticilina. Vancomicina rămâne tratamentul de elecție în aceste situații.

În studiul nostru, din 100 tulpini bacteriene izolate din prelevatele pacienților diagnosticați cu infecții nosocomiale, 26 tulpini au fost de *Staphylococcus aureus* și 2 stafilococi coagulază-negativi. 20 tulpini au fost interpretate ca MRSA. Nu s-a înregistrat nici o tulpina rezistentă la vancomicină, teicoplanin și linezolid. 1 tulpină din 28 a fost rezistentă la cloramfenicol, 13 tulpini rezistente la rifampicină, 14 rezistente la ciprofloxacina, 17 tulpini rezistente la gentamicină, 19 rezistente la eritromicină. Tratatamentul de primă intenție într-o suspiciune de infecție cu MRSA vizează glicopeptidele (vancomicina) și cloramfenicolul (în special, în meningite bacteriene). (Tabelul 4)

Tratatamentul MRSA cu vancomicină în unitățile de Terapie intensivă reprezintă un important factor de risc pentru selectarea tulpinilor cu rezistență

Tabelul 4.

Rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) izolate din infecții nosocomiale

STAPHYLOCOCCUS AUREUS – METICILINO-REZISTENT															
Total : 20 tulpini															
Antibiotice testate	CL	CIP	DA	E	GN	OX	PG	RF	TE	SXT	VA	TEC	LZD	MM	
Nr. tulpini rezistente	1	14	19	19	17	20	20	13	19	5	0	0	0	20	

Legendă: CL-cloramfenicol, CIP-ciprofloxacina, DA-clindamicina, E-eritromicina, GN-gentamicina, RF-rifampicina, TE-tetraciclina, SXT-trimethoprim/sulfamethoxazol, VA-vancomicina, TEC-teicoplanin, LZD-linezolid, MEM-meropenem.

intermediară la glicopeptide (GISA) sau la vancomicină (VISA).

Bacteriile Gram negative din familia Enterobacteriaceae au fost izolate în proporție de 28%: *Klebsiella pneumoniae* – 10 tulpini, *Escherichia coli* – 6 tulpini, *Proteus mirabilis* – 6 tulpini, *Enterobacter* spp-3 tulpini. Caracteristica comună a acestor germeni nosocomiali este producerea de beta lactamaze cu spectru extins (ESBL): hidroliza betalactamilor include nu doar penicilinele, cefalosporinele de generațiile I-II, ci și oxymino-cefalosporinele (cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon) și monobactamii (aztreonam).

Un număr de 18 tulpini (7 -*K. pneumoniae*, 6 – *Proteus mirabilis*, 3-*Enterobacter* spp, 2-*E. coli*) s-au depistat producătoare de ESBL. Din 10 tulpini de *Klebsiella pneumoniae*, 7 s-au dovedit a fi producătoare de ESBL, toate cele 6 tulpini de *Proteus mirabilis* au fost ESBL(+).

Nicio tulpina de *E. coli* (inclusiv cele ESBL+) nu a prezentat rezistență la imipenem și cloramfenicol.

Tulpinile de *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+) au fost în totalitate sensibile la amikacina, cloramfenicol, ciprofloxacina și imipenem.

Cefamicinele și carbapenemele (imipenem, meropenem, ertapenem) își păstrează în general, activitatea nemodificată. (4) Suportul genetic al

elaborării acestor enzime se află în plasmide de talie mare, transferabile de la tulpină la tulpină și între diferite specii. Este foarte importantă capacitatea laboratorului de a depista tulpinile producătoare de ESBL, deoarece pacienții sunt de obicei internați în unitățile de terapie intensivă, cu complicații majore și necesită tratament antibacterian adecvat (corect, ținut, de urgență). Înlocuirea cefalosporinelor cu spectru extins (generația a III-a) cu carbapeneme și piperacilina/tazobactam în tratamentul tulpinilor producătoare de ESBL duce la scăderea ratei de rezistență. Modificarea politicii în utilizarea antibioticelor necesită prudență și monitorizare riguroasă a rezistenței la antibiotice a tulpinilor izolate.

Tratamentul de elecție în suspiciunea de infecție nosocomială cu bacterii Gram-negative producătoare de betalactamaze cu spectru extins (ESBL) include carbapenemele (mero-penem, imipenem, ertapenem), cloramfenicolul, aminoglicozidele. Cefalosporinele de generația aIV-a (cefepime, cefpirome) sunt mai rezistente la hidroliza betalactamazelor și trebuie luate în calcul.

Din cele 70 prelevate studiate din punct de vedere bacteriologic, s-au izolat 22 tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* și 12 tulpini *Acinetobacter baumannii*, în special din plăgi chirurgicale infectate și aspirate trheo-bronșice. 7 tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* au fost rezistente la toate antibioticele testate (propuse de CLSI 2006), fenotip multidrug-resistent (MDR);

Tabelul 5.

Rezistența la antibiotice a bacteriilor Gram-negative, producătoare de Beta lactamaze cu spectru extins (ESBL)

KLEBSIELLA PNEUMONIAE : 7 TULPINI ESBL (+)															
Antibiotice testate	AK	AMC	AMP	ATM	KZ	CAZ	CRO	CXM	CL	CIP	IMP	TZP	SXT	GN	TE
Tulpini rezistente	0	7	10	7	7	7	7	7	0	0	0	7	7	7	7
PROTEUS MIRABILIS: 6 TULPINI ESBL (+)															
Antibiotice testate	AK	AMC	AMP	ATM	KZ	CAZ	CRO	CXM	CL	CIP	IMP	TZP	SXT	GN	TE
Tulpini rezistente	3	6	6	6	6	6	6	6	0	2	0	1	6	6	6
ENTEROBACTER SPP: 3 TULPINI ESBL (+)															
Antibiotice testate	AK	AMC	AMP	ATM	KZ	CAZ	CRO	CXM	CL	CIP	IMP	TZP	SXT	GN	TE
Tulpini rezistente	1	3	3	3	3	3	3	3	1	1	0	2	3	2	2

Legendă: AK-amikacină, AMC: amoxicilină/acid clavulanic, AMP: amplicilină, ATM: aztreonam, KZ: cefazolin, CAZ: ceftazidim, CRO: ceftriaxon, CXM: cefuroxim, CL: cloramfenicol, CIP: ciprofloxacina, IMP: imipenem, TZP: ticarcilină/tazobactam, SXT: trimethoprim/sulfamethoxazol, GN: gentamicină, TE: tetraciclina.

3 tulpini sensibile doar la un antibiotic testat (ceftazidim sau ciprofloxacina), 1 tulpină sensibilă la 2 antibiotice (meropenem și ceftazidim). 3 tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* au fost sensibile la toate clasele de antibiotice testate.

Unul dintre cei mai de temut agenți etiologici ai infecțiilor nosocomiale, din secțiile de terapie intensivă, este *Acinetobacter baumannii*, care determină, în special, infecții severe la nivelul Sistemului Nervos Central : meningite, ventriculite, la pacienții care au suferit intervenții neurochirurgicale sau traumatisme craniene.

Carbapenemele reprezentau tratamentul de elecție în aceste infecții severe; totuși, este în creștere numărul de tulpini de *A. baumannii* carbapenem-rezistente, ceea ce reduce dramatic opțiunile terapeutice.

În ultimii 30 ani, utilizarea colistinului a fost limitată, datorită considerentelor legate de toxicitate, în comparație cu noile clase de antibiotice apărute. Astfel, s-a reevaluat utilizarea colistinului în tratarea tulpinilor multidrug-rezistente de *A. baumannii*, dar sensibile la acesta. Studii retrospective, nonrandomizate, raportări de caz, susțin în literatura de specialitate tratamentul cu colistin al pacienților cu infecții severe SNC. Dozele trebuie modificate la pacienții cu insuficiență renală. În general, administrarea intratecală sau intraventriculară de colistin în asociere cu administrarea pe cale generală sunt bine tolerate și constituie o terapie salvatoare pentru pacienții cu infecții SNC, cu *A. baumannii* rezistent la antibioticele convenționale. (Tabelul 6)

Tratamentul a fost administrat conform rezultatelor antibiogramelor. Infecțiile cu *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) au primit tratament de primă intenție cu aminoglicozide, cloramfenicol, variate asocieri. Bacteriile Gram negative producătoare de beta lactamaze cu spectru extins au beneficiat de tratament cu carbapeneme,

cloramfenicol, aminoglicozide, conform rezultatelor de laborator. În cazul izolării tulpinilor multidrug-rezistente de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*, decizia terapeutică a fost extrem de dificilă, antibioticele convenționale nu și-au găsit utilitatea decât în cazuri sporadice. Varianta terapeutică salvatoare, în câteva dintre cazuri, s-a dovedit a fi colistinul administrat pe cale generală, în doze mari. (7,8)

Durata tratamentului a fost variabilă, în funcție de complexitatea cazurilor, cu costuri uriașe pentru spital.

Evoluția și prognosticul în astfel de situații s-au dovedit a fi extrem de rezervate: pacienții din secțiile ATI-arsi, neurochirurgie, chirurgie oncologică (infecții mixte cu *P. aeruginosa* și *A. baumannii* multidrug-rezistente) nu au putut fi salvați. Plăgile chirurgicale infectate cu bacterii Gram negative producătoare de ESBL, *Staphylococcus aureus*/MRSA, au avut evoluție favorabilă.

CONCLUZII

- Etiologia infecțiilor nosocomiale a fost dominată de germeni ca: *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA)-21 tulpini, *Klebsiella pneumoniae* ESBL(+)-7 tulpini, *Pseudomonas aeruginosa* – 22 tulpini, *Acinetobacter baumannii*-12 tulpini.
- Asocierile microbiene mai frecvent întâlnite în prelevatele pluricontaminate au fost: *Staphylococcus aureus* + *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* + *Pseudomonas aeruginosa* sau *Staphylococcus aureus* + diverse Enterobacteriaceae producătoare de ESBL.
- Stafilococii MRSA au fost în totalitate sensibili la vancomicina, teicoplanin, linezolid; o singură tulpină a fost rezistentă la cloramfenicol.

Tabelul 6.

Rezistența la antibiotice a tulpinilor nosocomiale de *Pseudomonas aeruginosa* și *Acinetobacter baumannii*

<i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i>																
TOTAL : 22 TULPINI																
Antibiotice testate	AK	CFP	CAZ	CRO	CIP	TIC	MEM	PRL	FEP	ATM	IMP	GN	NET	TOB	TZP	TIM
Tulpini rezistente	11	12	9	13	11	12	12	12	12	11	12	13	13	12	11	12
<i>ACINETOBACTER BAUMANNII</i>																
TOTAL : 12 TULPINI																
Antibiotice testate	AK	CFP	CAZ	CRO	CIP	TIC	MEM	PRL	FEP	ATM	IMP	GN	NET	TOB	TZP	CO
Tulpini rezistente	12	12	11	11	8	12	11	12	11	12	9	12	8	6	11	0

Legendă: Ak-amikacina, CFP-cefoperazona, CAZ-ceftazidim, CRO-ceftriaxon, CIP-ciprofloxacina, TIC-ticarcilina, MEM-meropenem, PRL-piperacilina, FEP-cefepim, ATM-aztreonam, IMP-impinem, GN-gentamicina, NET-netilmicina, TOB-tobramicina, TZP-piperacilina/tazobactam, CO-colistin.

- Bacilii Gram negativi (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter* spp, *E. coli*) producători de ESBL au fost în totalitate sensibili la carbapeneme.
- Toate tulpinile de *Acinetobacter baumannii* multi-drug-rezistente au fost sensibile la colistin.
- Se impune elaborarea unei politici de supraveghere și combatere a tuturor factorilor umani și

de ambient, în special în secții cu diverse specialități chirurgicale, ATI, care ar favoriza declanșarea infecțiilor nosocomiale.

- Renunțarea la scheme de tratament de rutină, care permit selectarea germeilor patogeni cu multiple mecanisme de rezistență și înalți factori de virulență și patogenitate.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barlow G., Nathwani D** – Is Antibiotic Resistance a Problem? A Practical Guide for Hospital Clinicians. *Postgraduate Medical Journal*, April 2005; 81: 680-692.
2. **Burke A Cunha, MD** – Bacterial sepsis. *Medicine Continuing Education*, September 2004.
3. *Clinical Microbiology and Infection*. The official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Volume 11, Number 4, April 2005.
4. **Jehl F, Chomarat M, Weber M, Gerard A, Dorobat O** – De la antibiograma la prescripție. 2004. Editura Științelor Medicale.
5. **Kollef H Marin, MD, and Fraser J Victoria, MD** – Antibiotic Resistance. In the Intensive Care Unit / Review. *Ann Intern Med*, 2001; 134: 298-314.
6. **Mandell, Douglas and Bennett's** – Principles and Practice of Infectious Diseases. (2 vol), Sixth edition 2005.
7. SHEA Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. Special report-Infection Control and Hospital Epidemiology-May 2003, April 2006 (vol. 27, nr. 4).
8. **Weinstein RA** – Nosocomial Infection Update. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 4, Nr. 3, July-September 1998. Cook Country Hospital & Rush Medical College, Chicago, Illinois, USA.