

Infecții cu *Pseudomonas aeruginosa* în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva“, Iași

Andrei Vâță^{1,2}, Romulus Prună³, F. Roșu^{1,2}, Egidia Miftode^{1,2}, E.V. Năstase^{1,2},
Luminița Gina Vâță¹, Olivia Dorneanu^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași, România

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva“, Iași, România

³Spitalul Județean de Urgență, Piatra-Neamț, România

REZUMAT

Introducere. *Pseudomonas aeruginosa* este un agent patogen periculos, greu de tratat, din cauza faptului că este frecvent rezistent la multiple antibiotice. Acest model de susceptibilitate este influențat de mai mulți factori și are frecvent un caracter regional sau local, diferit pentru fiecare spital sau unitate de terapie intensivă.

Material și metode. Am analizat și am comparat caracteristicile a 62 de pacienți și ale tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate de la aceștia, tratați în Spitalul de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva“ din Iași în perioada ianuarie-decembrie 2011 (lot 1 – 25c) și între ianuarie și decembrie 2016 (lot 2 – 37c). Sensibilitatea a fost testată prin testul de difuzie pe disc. Au fost utilizate standardele CLSI.

Rezultate. Vârsta medie a fost mai mare la lotul 2 (63 ani) față de lotul 1 (52 ani, $p = 0,04$), în ambele loturi fiind afectați mai mulți bărbați (59,2 vs. 57,5%). În lotul 2, tulpinile au fost izolate din urină (50%), spută (17,5%), secreții de plăgi (15%), culturi de sânge (10%) sau catetere venoase centrale (7,5%); mai mult de jumătate pot fi de origine nosocomială. Infecția a apărut în principal la pacienții cu comorbidități semnificative, spitalizare pe termen lung (mediană – 15 zile), îngrijire în secții de terapie intensivă (TI) sau cu ventilație mecanică. Nu am găsit o creștere semnificativă a ratelor de rezistență în lotul 2 pentru antibioticele testate; acestea rămânând ridicate pentru aproape fiecare medicament: 55 față de 60% pentru imipenem, 70 față de 62% pentru meropenem, 31 față de 41,7% pentru ceftazidim, 68 față de 75% pentru ciprofloxacina, 50 față de 42,8% pentru gentamicin, 63,6 pentru 45,8% față de 30% pentru piperacilină-tazobactam. Toate izolatele au fost susceptibile la colistin. Pondere izolatelor MDR a fost ușor mai mare în lotul 2 (52 vs 61%, $p = 0,4$). Tratatamentul acestor infecții a fost dificil, cu o durată medie de 15 zile; 20% dintre pacienți au decedat.

Concluzii. În spitalul nostru, infecțiile cu *P. aeruginosa* au apărut preponderent la pacienții vârstnici, adesea în asocieră cu asistența medicală, au fost asociate cu rezistența multiplă la antibiotice și, uneori, au avut un prognostic rezervat. Ratele de susceptibilitate la antibiotice nu au variat semnificativ în cele două intervale de timp pe care le-am analizat.

Cuvinte cheie: *Pseudomonas aeruginosa*, infecție, rezistență la antibiotice, terapie intensivă

INTRODUCERE

Pseudomonas aeruginosa este un bacil gram-negativ, nesporulat, monoflagelat, cu o versatilitate nutrițională incredibilă. Este strict aerob, dar rezistent și în anaerobioză. Poate cataboliza o gamă largă de substraturi organice, ceea ce îl face ubicuitar.

Pentru om, este deseori un patogen oportunist; colonizează frecvent gazde imuno-compromise (fibroză chistică, cancer, infecție HIV) și prezintă rezistență intrinsecă la o gamă largă de antibiotice

(1).

P. aeruginosa produce un pigment solubil în apă, care, în lumină ultravioletă, produce o fluorescență albastră-verzuie (piocianina), de unde derivă și numele de bacil „piocianic“. Culturile produc un miros specific de struguri sau flori de iasomie.

P. aeruginosa prezintă un cromozom circular super-răsucit în citoplasmă și foarte multe plasmide, cu rol foarte important în rezistența antibacteri-

ană, ceea ce îl transformă într-un agent patogen periculos. Are un flagel și pili care contribuie la capacitatea de aderare a bacteriei la mucoase și alte celule epiteliale (2).

Este frecvent găsit în rezervoare de apă, canalizări și chiuvete, în spitale și în afara lor. Poate fi găsit în piscine și sisteme de canalizare, temperaturile călduțe fiind prielnice multiplicării sale (3). Are capacitatea de a crea biofilme pe suprafețe variate (metal, plastic, implanturi medicale, țesuturi) și comunică cu celelalte microorganisme prin *quorum-sensing* (1,4).

Poate produce infecții grave la animalele și chiar la plante. La om, este frecvent izolată din leziunile pacienților cu arsuri și complică frecvent infecțiile de tract respirator ale pacienților cu fibroză chistică. În plus, prin alterarea structurii imunoglobulinelor (fragmentul Fc), *P. aeruginosa* poate pătrunde cu ușurință în mediul intern, rezultând infecții sistemice.

P. aeruginosa este un patogen frecvent asociat îngrijirilor medicale, cu o frecvență din ce în ce mai crescută a rezistenței la multiple clase de antibiotice, care are deseori un caracter regional, particular fiecărui spital sau secție de terapie intensivă.

Principalele mecanisme de rezistență la antibiotice ale *P. aeruginosa* sunt reprezentate de: producerea de beta-lactamaze (mediate cromozomal sau plasmidic, de tip AmpC, TEM, SHV, PER, PSE sau OXA, cele mai recente date identificând 2 carbapenemaze, IMP și VIM), pompe de eflux (MexAB-OprM) – ce determină rezistență la fluorochinolone, peniciline anti-pseudomonas și cefalosporine, enzime inactivatoare ale aminoglicozidelor (acetiltransferaze și adeniltransferaze) ce determină o legare slabă a acestora de ribozomi (5).

Având în vedere că tot mai multe studii și statistici demonstrează o creștere a ratelor de rezistență a *P. aeruginosa* la tot mai multe clase de antibiotice, ne-am propus să efectuăm o analiză comparativă a pacienților infectați cu acest microorganism în două perioade diferite (2011 și 2016) pentru a descrie și caracteriza tipurile de infecții și sensibilitatea la antibiotice a acestui microorganism, cât și pentru a surprinde dinamica acestor parametri.

MATERIALE ȘI METODĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv transversal în care am inclus pacienții diagnosticați cu infecție cu

P. aeruginosa în anii 2011 (lot 1 – 25 pacienți) și, respectiv 2016 (lot 2 – 38 de pacienți) în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva“ din Iași.

Datele clinice și demografice au fost extrase din foile de observație clinice generale din arhiva spitalului, iar cele microbiologice din Registrul laboratorului de microbiologie din cadrul spitalului. Datele referitoare la consumul de antibiotice au fost obținute folosind sistemul electronic al farmaciei spitalului.

Au fost incluși în studiu pacienții de la care a fost izolată o tulpină de *P. aeruginosa* considerată infectantă, din produse biologice considerate natural sterile sau din cele potențial contaminate în condițiile unor localizări multiple sau asocierii de manifestări inflamatorii locale sau sistemice.

Din datele de literatură, se cunoaște faptul că infecțiile cu *P. aeruginosa* survin în special la pacienții imunodeprimați, de multe ori prin comorbidități. La pacienții incluși în studiul nostru, s-a efectuat cuantificarea acestor comorbidități prin scorul Charlson Comorbidity Index.

Pentru determinarea sensibilității tulpinilor la antibiotice, s-a efectuat antibiogramă difuzimetrică, conform standardelor CLSI în vigoare la data izolării. Determinarea CMI s-a realizat prin metoda E-test. O tulpină a fost considerată multidrog-rezistentă (MDR) dacă nu a fost sensibilă la mai mult de un reprezentant din cel puțin 3 clase diferite de antibiotice (piperacilină-tazobactam, ceftazidim, fluoroquinolone, aminoglicozide, carbapeneme).

REZULTATE

Din punct de vedere demografic, infecțiile au interesat în mare parte pacienții în vârstă, media fiind în 2011 de 52 de ani și crescând la 63 de ani în 2016 ($p = 0,04$), existând desigur și excepții de la această tendință.

Pacienții au fost majoritar de sex masculin, în lotul 1 fiind de 3 ori mai mulți bărbați decât femei, diferența atenuându-se în lotul al doilea (raport M:F= 3,16 în 2011 și 1,37 în 2016).

Ca localizare, cel mai frecvent am identificat infecții urinare (12/25 în lotul 2011 și 14/37 în lotul 2016), plăgi chirurgicale sau escare (8/25 în lotul 2011 și 10/37 în lotul 2016), dar și infecții respiratorii, în special în lotul 2 (2/25 în lotul 2011 și 7/37 în lotul 2016) sau meningiene, în lotul 1 (1/25 în lotul 2011).

TABELUL 1. Caracteristici demografice, clinice și epidemiologice ale pacienților

	Lot 1 (2011)	Lot 2 (2016)	p
Număr cazuri	25	37	
Vârsta mediană (ani)	52	63	p=0,041
• Maximă	82	84	
• Minimă	4	17	
Raport M/F	3,16	1,37	p=0,14
Localizare a infecției			
• urină	12	14	p=0,45
• plagă	8	10	
• hemocultură	1	4	
• cateter	1	3	
• spută	2	7	
• LCR	1	0	
Infecție nosocomială (nr. cazuri)	14	23	p=0,12

În majoritatea cazurilor putem vorbi despre infecții nosocomiale, ce au apărut în cursul spitalizării în clinica noastră sau în alte spitale, pacienții fiind ulterior transferați în unitatea noastră pentru tratament (tabel 1).

Infecțiile cu *P. aeruginosa* au interesat pacienți cu comorbidități multiple și severe (76% în lotul 2016, respectiv 79% în lotul 2011). În lotul 1, media scorului Charlson a fost 8,1, iar în lotul 2016 de 8,7. Dintre acestea s-au observat mai frecvent boli hepatice, diabet zaharat, afecțiuni neurologice, oncologice sau renale.

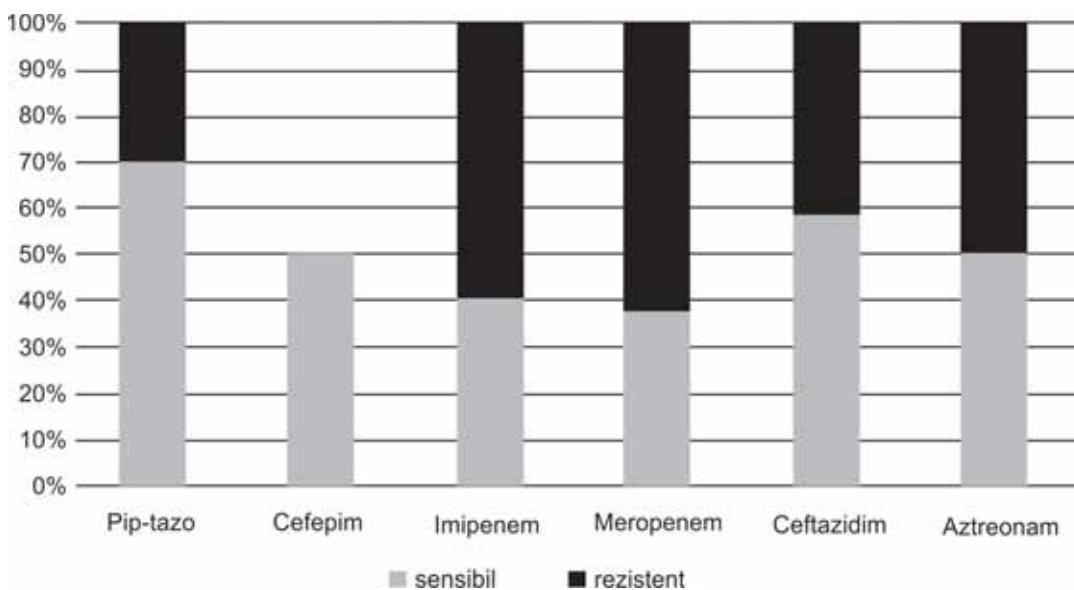
Am studiat de asemenea și rata infecției cu *P. aeruginosa* în funcție de spitalizarea anterioară a pacienților într-o secție de terapie intensivă. Astfel,

s-a observat că 28% și respectiv 37% dintre pacienții din primul și al doilea lot au avut contact cu serviciul de terapie intensivă, infecția apărând în timpul sau după externarea dintr-un astfel de serviciu. Procentul a fost în creștere în anul 2016, dar fără a putea dovedi o semnificație statistică. De asemenea, s-a observat că 24% dintre pacienții din lotul 1 și 16% dintre pacienții lotului 2 au beneficiat de ventilație mecanică, fără a putea corela în mod special localizarea infecției cu această procedură.

Din punct de vedere al rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate de la pacienții incluși în studiu, pentru clasa de antibiotice a beta-lactamicelor, s-a observat faptul că principalele cefalosporine anti-piocianic rămân Cefazidim și Cefepim, lucru care confirmă, de altfel, datele din literatură. Totuși, ratele de rezistență sunt crescute și la aceste antibiotice, la Cefepim – 50% în lotul 2016, iar la Cefazidim se evidențiază chiar o creștere, de la 31,8% în 2011 la 41,7% în 2016.

Tot în clasa antibioticelor beta-lactamice anti-*Pseudomonas* se situează și Piperacilina-Tazobactam, un medicament mai puțin folosit în clinica noastră. Se observă însă că este cel mai potent drog anti-*Pseudomonas* din această clasă, cu rezistența cea mai scăzută (30% în lotul 2016, în scădere cu aproximativ 16% de la 46,1 în lotul 2011 – diferență nesemnificativă statistic).

Un aspect cu totul deosebit îl reprezintă rezistența tulpinilor de *P. aeruginosa* față de carbapeneme. La Imipenem se observă o creștere de la 55%

**FIGURA 1.** Sensibilitatea tulpinilor de *P. aeruginosa* din lotul 2 (2016)

în lotul 2011 la 60% în lotul 2016, iar la Meropenem se observă o scădere, ne semnificativă statistic, de la 70% la 62%.

TABELUL 2. Dinamica rezistenței la beta-lactamine (% tulpini rezistente)

	Pip-tazo	Cefepim	Imipenem	Meropenem	Ceftazidim	Aztreonam
Lot 2	30	50	60	62	41,7	50
Lot 1	46,1	ND	55	70	31,8	35,3
p	0,23	-	0,73	0,81	0,74	0,35

Rezistența tulpinilor izolate la aminoglicozidele sistemice a fost de peste 40% (42,8% la gentamicină și 44% la amikacină). La fluorochinolone, ratele de rezistență au fost și mai crescute: 75% pentru ciprofloxacina, 84,6% pentru ofloxacina și 64% pentru levofloxacina. Toate tulpinile testate au fost sensibile la colistin (Figura 2).

Față de lotul 1, tulpinile izolate de la pacienții lotului 2 au avut rate mai scăzute de rezistență față de aminoglicozide și ciprofloxacina (ne semnificativă statistic). Toate tulpinile au fost sensibile la Colistin (tabelul 3).

TABELUL 3. Dinamica rezistenței la alte clase de antibiotice (% tulpini rezistente)

	Gentamicina	Tobramicina	Amikacina	Ciprofloxacina	Colistin
Lot 2	42,8	65	45,8	75	0
Lot 1	50	66,7	63,6	68	0
p	0,63	-	0,17	0,85	-

Ratele de multi-drog rezistență au fost la pacienții lotului 1 de 52%, crescând la cei din lotul 2 la 61% ($p=0,5$)

Nu s-au observat diferențe notabile între loturi în ceea ce privește durata de tratament antibiotic, media fiind de 15 zile în lotul 2 și de 16 zile în lotul 1.

Letalitatea infecției cu *P. aeruginosa* s-a menținut relativ constantă: 20% în lotul 2011 și 18,4% în lotul 2016.

DISCUȚII

Infecțiile cu *P. aeruginosa* reprezintă o provocare în ziua de azi, având în vedere în special profilurile de rezistență la antibiotice ale acestor tulpini. În plus, infecțiile cu acest microorganism prezintă un grad mare de severitate și prin tipul de pacient implicat, observându-se faptul că persoanele în vârstă, cu comorbidități semnificative, cu afecțiuni deosebit de severe ce necesită internare în unități de terapie intensivă sau necesită intubare oro-traheală și ventilație mecanică, sunt cele mai expuse.

O problemă identificată de acest studiu este reprezentată de rata extrem de crescută de tulpini de *P. aeruginosa* rezistente la carbapeneme. Indiferent de tipul de carbapenemă aleasă, faptul că aproximativ 60% dintre tulpini erau deja rezistente reprezintă un lucru îngrijorător, având în vedere poziția carbapenemelor în clasa antibioticelor de rezervă. Principalul mecanism de rezistență față de carbapeneme îl reprezintă producerea de carbapenemaze, genele ce codifică aceste enzime putând fi trans-

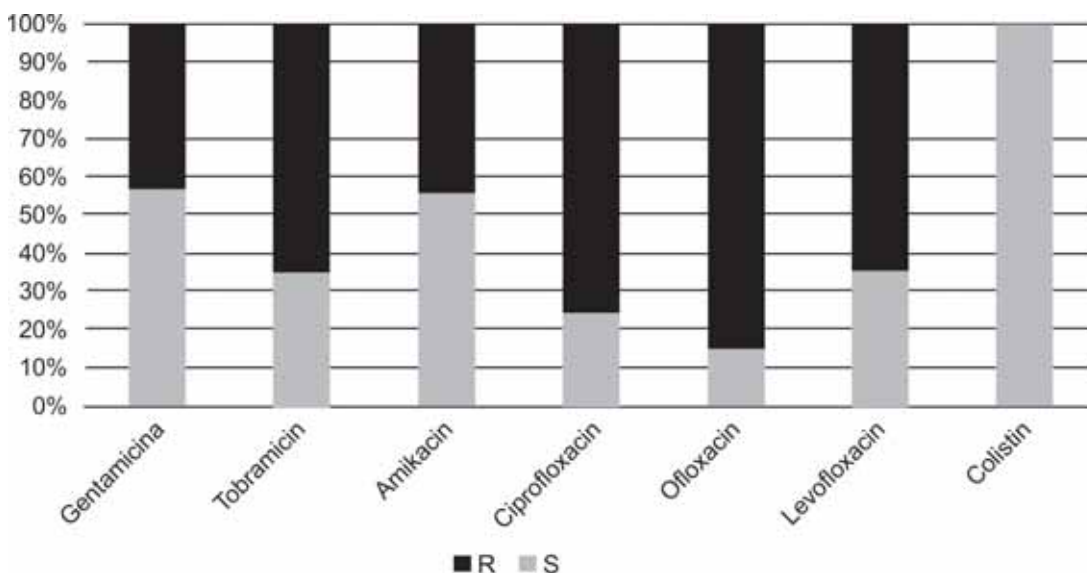


FIGURA 2. Sensibilitatea la alte clase de antibiotice: lot 2 – 2016

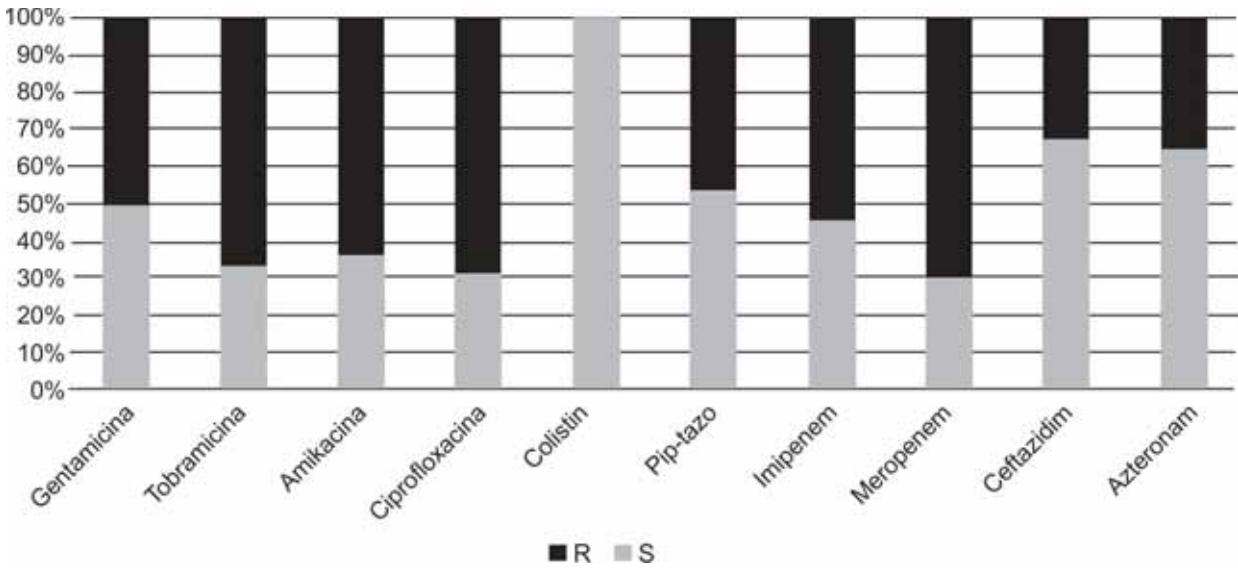


FIGURA 3. Sensibilitatea la antibiotice: lot 1 – 2011

portate prin intermediul plasmidelor (6,7). Presiunea de selecție a acestor tulpini poate fi generată de consumul excesiv de antibiotice. În timp ce, pentru folosirea în tratamentul diferitelor afecțiuni a carbapenemelor, presiunea de selecție a tulpinilor producătoare de carbapenemaze pare să fie o ipoteză logică, pentru corelarea creșterii incidenței tulpinilor rezistente la carbapeneme cu folosirea excesivă

a altor clase de antibiotice nu există o legătură precisă. Cu toate acestea, un studiu realizat într-o fermă din SUA, la porcine tratate extensiv cu cefalosporine, a evidențiat o corelație statistic semnificativă între rata apariției tulpinilor de bacili gram-negativi producătoare de carbapenemaze și consumul de cefalosporine (3).

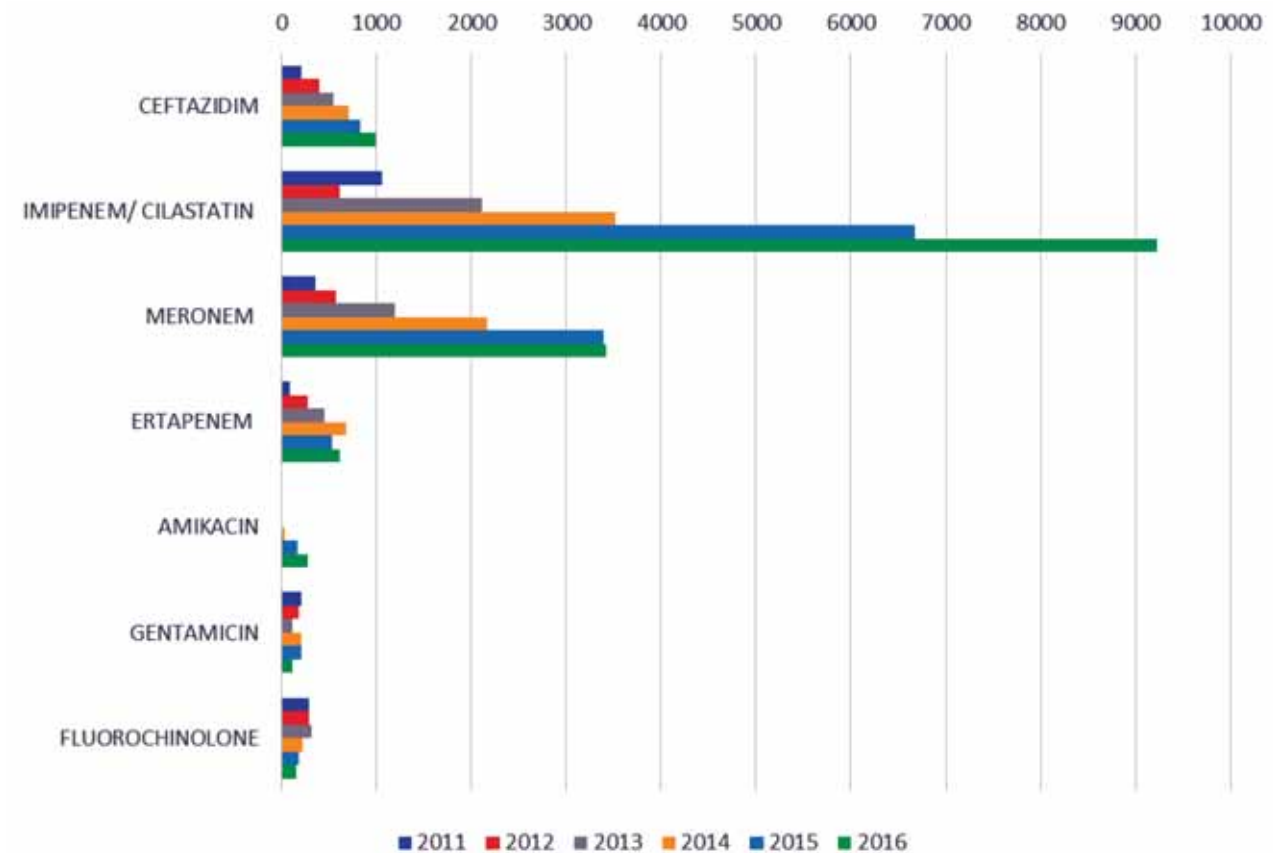


FIGURA 4. Consumul mediu de antibiotice selectate în perioada 2011-2016 în Spitalul Clinic de Boli infecțioase Iași (DDD/100BED/DAYS)

În cadrul Spitalului de Boli Infecțioase Iași, în intervalul dintre 2011 și 2016, consumul de Ceftazidimă a crescut constant de aproximativ 5 ori, iar cea de Imipenem și Meropenem de aproximativ 7 ori.

Raportat la situația din Uniunea Europeană, conform statisticilor ECDC, în România s-a înregistrat o rată de rezistență a tulpinilor de *P. aeruginosa* izolate din infecții invazive la Ceftazidimă de 44,2% (locul I, urmată de Bulgaria, Grecia, Slovacia), la Piperacilină-Tazobactam de 48,8% (locul I, urmată de Bulgaria, Slovacia, Italia), la carbapeneme 51,6% (locul I, urmată de Slovacia, Croația, Grecia), la fluorochinolone 51,7% (locul I, urmată de Slovacia, Croația și Bulgaria), la aminoglicozide 50,6% (locul I, urmată de Bulgaria, Croația, Slovacia) (8).

În ceea ce privește proporția de tulpini MDR, România este, din nou, pe locul I – 66% (urmată de Bulgaria, Croația, Slovacia, Grecia), pe când media de la nivelul UE este de 12,9% (8).

Din analiza comparativă a datelor de la nivel național și cele din Spitalul de Boli Infecțioase „Sfânta

Parascheva“ din Iași, se observă rate asemănătoare ale rezistenței (8, 9), cu o excepție: Piperacilina-Tazobactam, la care doar 30% dintre tulpini au fost rezistente – exact antibioticul cu un consum scăzut în cadrul acestui spital.

CONCLUZII

P. aeruginosa a determinat în Spitalul de Boli Infecțioase „Sfânta Parascheva“ din Iași infecții frecvent nosocomiale, în special la persoane vârstnice, cu comorbidități semnificative, cu spitalizare în secția de terapie intensivă și/sau ventilați mecanic. În prezent ratele de rezistență la antibiotice sunt înalte, 61% dintre tulpinile din 2016 fiind MDR. Îngrijorător este faptul că, față de media de rezistență europeană, ne situăm – atât la nivel local, cât și național – în fruntea clasamentului. Gradul de rezistență la antibiotice nu a variat semnificativ între 2011 și 2016. Ca antibiotic de rezervă față de acest tip de infecție putem folosi Colistin, față de care nu au fost identificate tulpini rezistente.