

STUDIU ÎN DINAMICĂ ASUPRA SPECTRULUI DE INFECȚII ȘI PATTERN-ULUI DE REZISTENȚĂ ANTIMICROBIANĂ A ACINETOBACTER SPECIES

STUDY ON DYNAMIC SPECTRUM OF INFECTIONS AND PATTERN OF ANTIMICROBIAL RESISTANCE OF ACINETOBACTER SPECIES

Mihaela Elena Idomir, Carmen Daniela Neculoiu,

Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

Autor corespondent: *Mihaela Elena Idomir, midomir@yahoo.com*

Abstract:

The aim of this retrospective study was to analyse the involvement in pathology and antibiotic resistance of the Acinetobacter strains isolated from hospitalized patients. The spectrum of infections has been wide, Acinetobacter spp. being more often involved in wound infections (36.2%), low respiratory infections (30.1%) and infected varicose ulcers (12.8%). In the studied period there were detected high levels of resistance to most tested antibiotics, the most effective being tobramycin (90.28%), minocycline (71.66%) and sulbactam - ampicillin (49.91 %).

Key-words: *Acinetobacter, infections, antimicrobial resistance*

Introducere

Genul Acinetobacter face parte din familia Moraxellaceae și include cocobacili gram negativi, imobili, nepretențioși nutritiv, nefermentativi, catalază pozitivi, oxidază negativi, strict aerobi. [2,6] Acinetobacter sunt germeni ubicvitari în natură, unele specii reprezentând habitanți normali ai tegumentului sau comensali la nivel oro-faringian sau vaginal (*A. Iwoffii*, *A. juni*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*). [10]

În mediul spitalicesc acești germeni pot fi izolați din alimente, de pe obiecte și de pe diverse echipamente medicale, supraviețuirea îndelungată contribuind la răspândirea lor și la implicarea în infecții intraspitalicești, mai ales în secțiile de Anestezie și Terapie intensivă. Rata portajului de Acinetobacter species la bolnavi spitalizați poate fi înaltă (până la 75%). [7,8,10]

Specia Acinetobacter baumannii își conturează tot mai pregnant rolul de agent etiologic al infecțiilor nosocomiale înregistrând frecvențe ridicate de izolare mai ales în cazul pacienților imunocompromiși, vulnerabili datorită unor proceduri medicale invazive (cateterisme, suturi, ventilație artificială, dializă, etc.) ce creează breșe în integritatea tegumentului și în mecanismele de protecție de la nivelul căilor respiratorii. Spitalizările prelungite și antibioterapia de lungă durată constituie de asemenea factori favorizanți ai infecțiilor. [2,3,8]

Organizația Mondială a Sănătății identifică

rezistența bacteriană la antibiotice ca fiind a treia problemă ca importanță în ceea ce privește sănătatea umană. Fenomenul izolării cu frecvențe tot mai înalte a germenilor multirezistenți (MDR - Multiple Drug Resistant) în unitățile medicale produce o îngrijorare crescândă. Cei mai comuni și redutabili germeni din această categorie au fost reuniți sub acronimul "ESKAPE," (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*) [3] Dintre bacili gram negativi, tulpinile de tip MDR-*Pseudomonas aeruginosa*, MDR-*Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae* producătoare de ESBL (*Extended Spectrum Beta Lactamases*) și carbapemenaze sunt implicate tot mai frecvent în infecții severe. [9]

Acinetobacter baumannii este implicat în pneumoniile de ventilație, această specie având capacitatea de a forma biofilme pe suprafața sondelor de intubație orotraheală. Frecvența asocierii cu acest tip de patologie este de peste 80% din tulpinile izolate în spitale. [2,3] Conform Raportului European Centre for Disease Prevention and Control, în 2014 cele mai înalte frecvențe relative ale *Acinetobacter* în pneumoniile de ventilație au fost înregistrate în România (26,2%), Lituania (18,7%), Portugalia (14,1%) și Italia (13,2%). [11]

Alte infecții produse de *Acinetobacter* species sunt septicemiile (mai ales asociate

cateterismului venos central), endocarditele, meningitele, infecțiile urinare, infecțiile de plăgi chirurgicale, cutanate sau de țesuturi moi, peritonite (mai ales la dializați). Mai rar acești germeni au fost implicați în osteomielite, conjunctivite, artrite. [1,3,6,10]

Toate speciile genului sunt rezistente natural la aminopenciline și cefalosporinele din prima și a 2-a generație. Rezistența dobândită la β -lactamine se datorează producerii de β -lactamaze (penicilinaze plasmidice - TEM I și II, CARB 5; oxacilinaze - OXA 21) și cefalosporinaze cromozomice (ACE-1, ACE-2). Rezistența la imipenem se asociază cu diverse mecanisme ca impermeabilitatea, modificări la nivelul PBP (Penicillin Binding Protein), enzime de tip ARI-1, ARI-2. [2,5,6,8] Producerea de aminozid acetiltransferaze induce rezistența la aminoglicozide. Mecanismul rezistenței la polimixine (colistin) nu este descifrat încă, acestea rămânând încă antibioticele de rezervă în multe situații critice. [7,8]

Scopul studiului retrospectiv a constat în analizarea în dinamică a spectrului infecțiilor cu *Acinetobacter* species la pacienții spitalizați și a rezistenței la antibiotice a tulpinilor izolate în vederea evaluării implicării în patologie a acestor germeni condiționat patogeni precum și a dificultăților terapiei etiologice.

Material și metodă

A fost realizat un studiu retrospectiv, descriptiv fiind analizate 805 tulpini (2013 – 265, 2014 – 242, 2015 - 298) de *Acinetobacter* spp. izolate din produsele biologice ale pacienților internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență din Brașov în perioada 1.01.2013-31.12.2015. Documentarea a fost realizată în baza de date a laboratorului clinic al spitalului. Pe parcursul celor 3 ani de studiu au fost considerate ca având semnificație etio-patogenică prelevatele ce au avut caracter inflamator (aspect macroscopic purulent, leucocite polimorfonucleare neutrofile frecvente la examinarea microscopică).

Izolarea tulpinilor de *Acinetobacter* spp. din probele biologice recoltate de la pacienți s-a efectuat pe mediile de cultură solide (Columbia Blood Agar Base cu 5% sânge de berbec, Brilliance UTI Agar, Mac Conkey Agar) incubate în aerobioză, la 37°C, 24 ore.

Identificarea de gen a tulpinilor izolate în perioada studiată s-a bazat pe teste biochimice

clasice (TSI = Triple Sugar Iron, Agar Urea Agar Base; Simmons Citrate Agar; SIM Medium), confirmate în anumite situații clinice pe sistemul VITEK 2 COMPACT.

Pentru testarea in vitro a sensibilității la antibiotice a tulpinilor izolate a fost folosită de rutină tehnica antibiogrammei difuzimetrice Kirby-Bauer, interpretată în conformitate cu ghidul CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 2013, 2014 și respectiv 2015.

Antimicrobienele testate in vitro au fost amikacina (Ak), ampicilina-sulbactam (Sam), ceftazidime (Caz), ciprofloxacin (Cip), cefepime (Fep), gentamicină (G), imipenem (Ipm), levofloxacin (Lev), minociclină (Mno), piperacilină-tazobactam (Tzp), ticarcilină-clavulanat (Tim), tobramicină (Tob).

Rezultate și discuții

Spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter* în perioada studiată este ilustrat de figura 1.

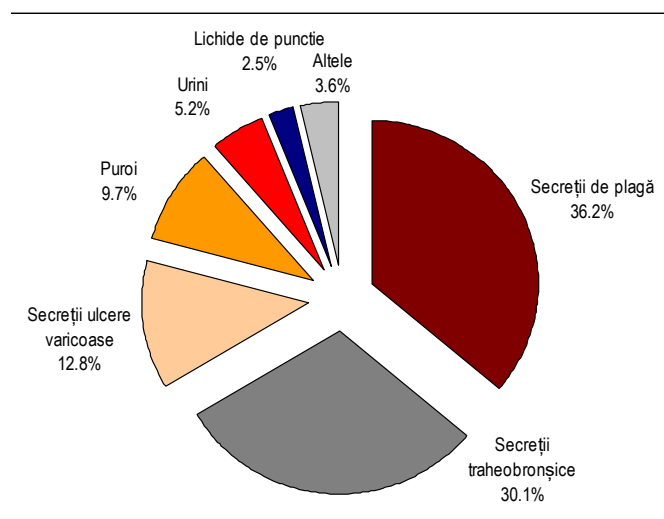


Figura 1 – Spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter* species în perioada studiului

Se poate constata că spectrul infecțiilor produse de *Acinetobacter* a fost larg în perioada studiată, cu frecvențe mai ridicate acești germeni fiind implicați în infecții de plagă (36.2%), în infecții ale căilor respiratorii inferioare (30.1%) și în infecții ale ulcerelor varicoase (12.8%).

Am constatat că majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter* din secreții respiratorii au provenit de la pacienți cu intubație endotraheală sau lavaje bronhoalveolare (209 dintre cele 243 tulpini). În cazul probelor biologice recoltate prin puncții aspiratorii, au existat 18 lichide peritoneale și 2 lichide sinoviale. Cu frecvențe mici au fost izolate

tulpini de *Acinetobacter* species și din alte produse (catetere, bilă, sânge, fragmente de țesut, secreții otice și vaginale).

Am analizat spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter* spp. pentru fiecare an calendaristic al studiului, așa cum ilustrează figurile 2, 3 și 4.

Prin analiza comparativă a rezultatelor

obținute în cei trei ani ai studiului se observă o creștere a numărului de tulpini de *Acinetobacter* spp. implicate în infecții de plagă, mai ales în ultimul an (2013 – 77, 2014 – 87, 2015 - 128).

Spectrul infecțiilor determinate de *Acinetobacter* spp. a fost larg și relativ constant în perioada studiată.

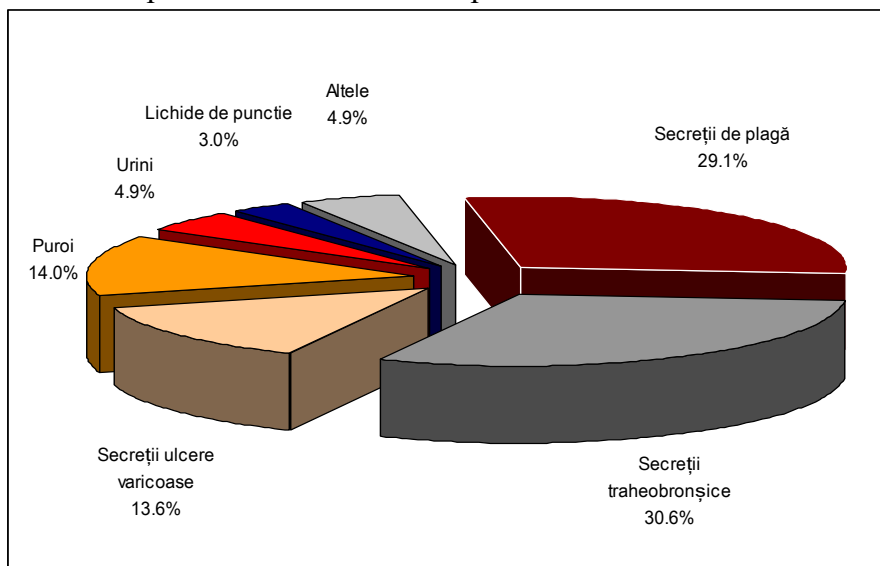


Figura 2 – Spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter* species în anul 2013

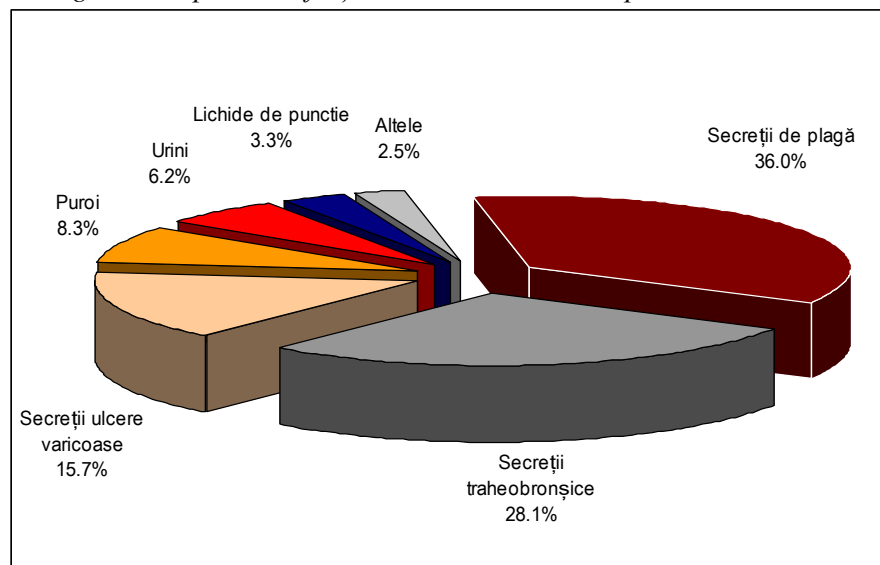


Figura 3 – Spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter* species în anul 2014

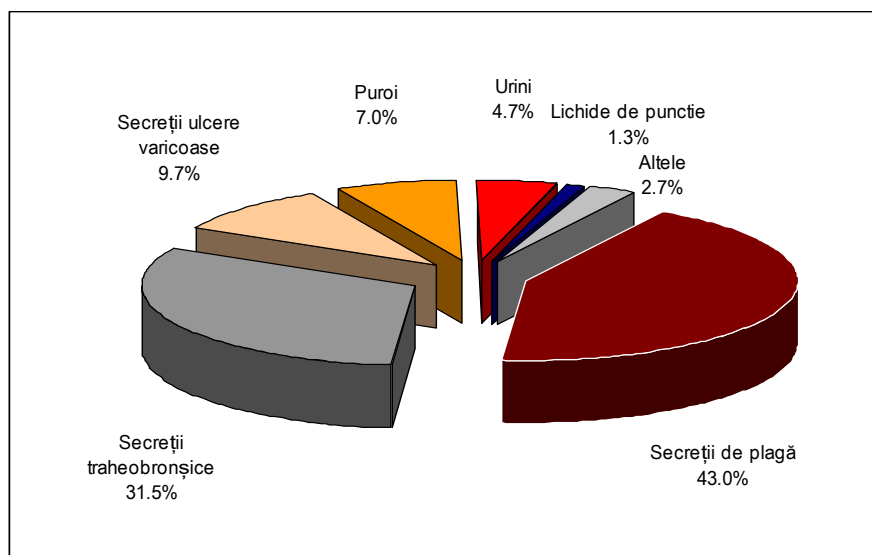


Figura 4 – Spectrul infecțiilor cu *Acinetobacter species* în anul 2015

A fost de asemenea analizată rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Acinetobacter spp.* izolate. În figura 5 sunt prezentate rezultatele antibiogramelor în perioada studiată iar în figura 6

este ilustrată analiza în dinamică a ponderii tulpinilor rezistente la antibiotice de la un an de studiu la altul.

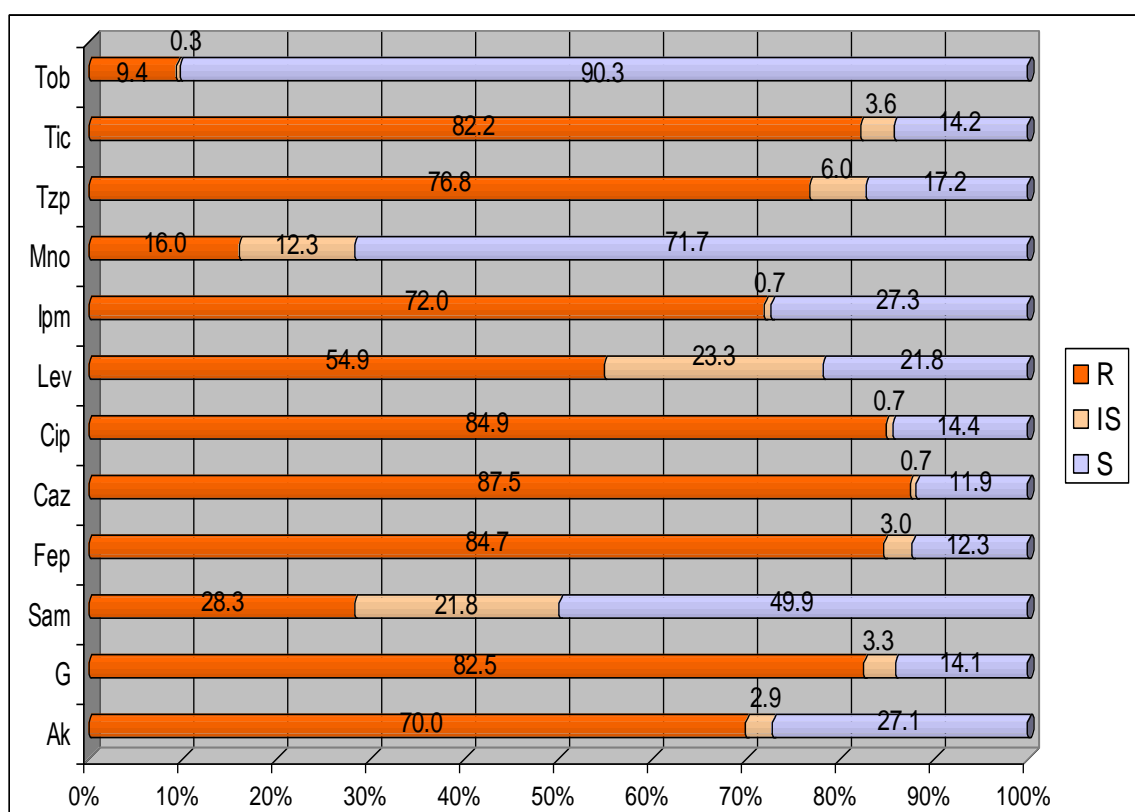


Figura 5 – Rezistența la antibiotice a *Acinetobacter species* în perioada studiului

Se poate constata că tulpinile de *Acinetobacter spp.* izolate din produsele patologice ale pacienților spitalizați au prezentat nivele înalte de rezistență la majoritatea antibioticelor testate, aparținând unor clase diferite

de substanțe antimicrobiene (cefalosporine de generația a III-a și a IV-a, fluorochinolone, aminoglicozide, carbapeneme) ceea ce constituie un aspect îngrijorător ce subliniază importanța monitorizării tulpinilor multirezistente, optimizării

prescripției terapiei etiologice și actualizării continue a strategiilor de combatere a infecțiilor intraspitalicești.

Antibioticele la care sensibilitatea tulpinilor de Acinetobacter a fost relativ mai ridicată au fost tobramicina (90,3%) și minociclina (71,7%). Ampicilina-sulbactam poate reprezenta de

asemenea o posibilitate terapeutică pentru unii pacienți (49,9%). Nivelul înalt de rezistență la imipenem (72%) constituie un semnal de alarmă subliniind necesitatea folosirii judicioase a acestuia antibiotic de rezervă pentru infecțiile cu bacili gram negativi.

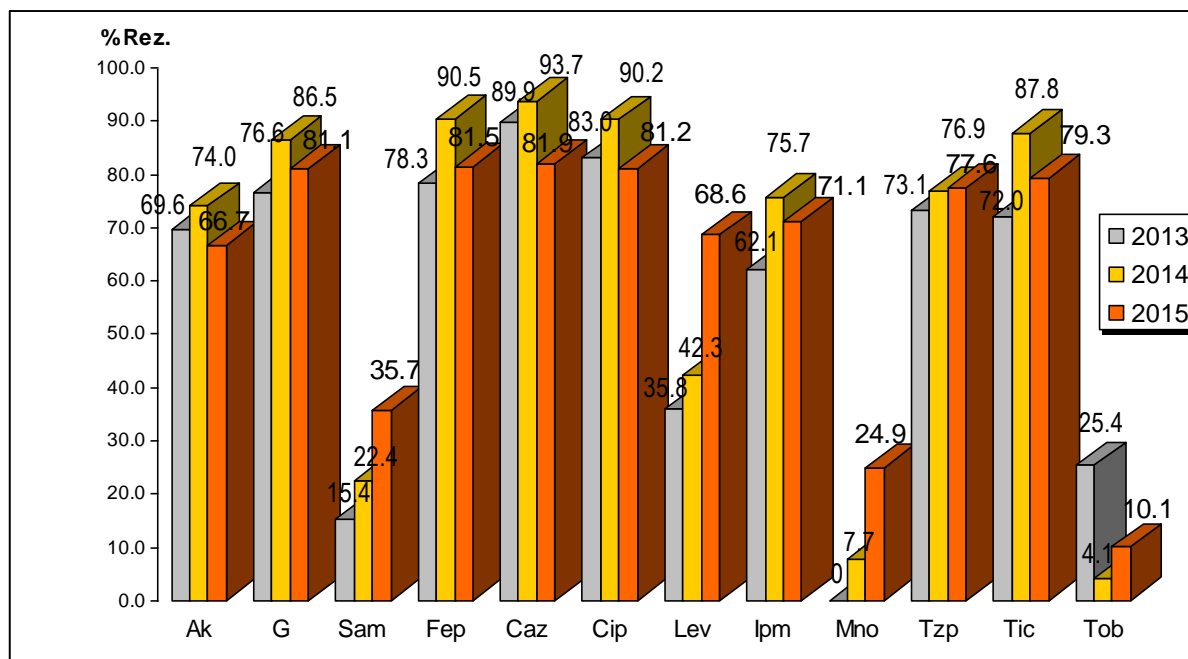


Figura 6 – Dinamica rezistenței la antibiotice a Acinetobacter species

Comportamentul tulpinilor de Acinetobacter la majoritatea antibioticelor a fost similar în cei 3 ani ai studiului. Este de menționat creșterea ponderii tulpinilor rezistente la ampicilină-sulbactam și la minociclina de la un an de studiu la altul.

Analizând comparativ rezultatele studiului față de cele obținute într-un studiu desfășurat în aceeași unitate medicală în 2008, se poate constata o creștere a numărului de cazuri/an și o ușoară extindere a spectrului de infecții cu Acinetobacter spp. în perioada 2013-2015. Ponderele tulpinilor izolate din secreții de plagă este mai scăzută în studiul de față (2008 – 50.9%) iar în cazul secrețiilor traheobronșice s-a înregistrat o ușoară creștere (2008 – 20.4%). Un aspect de remarcă îl constituie creșterea îngrijorătoare a rezistenței la imipenem (2008 – 6,5%; 2013 – 62,1%; 2014 – 75,7%; 2015 – 71,1%). [4]

În ultimii ani au fost raportate nivele înalte de rezistență la antibiotice a tulpinilor de Acinetobacter din spitale în mai multe regiuni din Europa. Nivelele rezistenței la antibiotice ale

Acinetobacter species obținute ca urmare a studiului retrospectiv efectuat se încadrează în intervalul raportat sistemului de supraveghere europeană EARS-NET 2014. Pentru România, nivelul pentru principalele categorii de antibiotice utilizate în mod curent a fost >50%: tulpini rezistente la aminoglicozide – 77,9%, la fluorochinolone – 83,7%, la carbapeneme – 81,3%). [12]

Concluzii

1. Numărul tulpinilor de Acinetobacter izolate nu a fost foarte ridicat în perioada studiată (805) dar rezultatele studiului relevă implicarea constantă a acestor germeni oportuniști în infecții la pacienții spitalizați, cu precădere în secțiile Anestezie și Terapie Intensivă (262 tulpini) și Chirurgie plastică (101 tulpini).
2. Se poate constata că spectrul infecțiilor produse de Acinetobacter spp. a fost larg și relativ constant în perioada studiată, cu frecvențe mai ridicate acești germeni fiind implicați în infecții de plagă (36,2%), ale

căilor respiratorii inferioare (30,1%) și ale ulcerelor varicoase (12,8%).

3. În perioada studiată au fost depistate nivele înalte de rezistență la majoritatea antibioticelor testate, cele mai eficiente in vitro fiind tobramicina, minociclina și ampicilina-sulbactamul.
4. Ponderea ridicată de tulpini de *Acinetobacter* care au dobândit rezistență la carbapeneme reprezintă un fenomen îngrijorător care impune utilizarea judicioasă a acestora în terapie.
5. Studiul relevă implicarea în patologia infecțioasă a pacienților spitalizați a *Acinetobacter* spp. și subliniază necesitatea monitorizării tulpinilor multirezistente în scopul optimizării prescripției de antibiotice.

Bibliografie:

- [1] Guerrero D.M., Perez F., Conger N.G., et al - *Acinetobacter baumannii*-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Recognizing a Broadening Spectrum of Disease, *Surg Infect (Larchmt)*. 2010 Feb; 11(1): 49–57.
- [2] Hartzell J.D.; Kim, A.S.; Kortepeter, M.G. et al: *Acinetobacter pneumonia: a review*. In: *Medscape General Medicine*, 9(3), 2007, p. 4.
- [3] Howard A., O'Donoghue M., Feeney A., Sleator R.D. – *Acinetobacter baumannii: an emerging opportunistic pathogen*, *Virulence*, 2012, 3(3): 243-250.
- [4] Idomir M., Nemet. C, Pascu A., Ardeleanu M. – *Acinetobacter* spp. – pathogenic role and resistance to antibiotics, *Bulletin of the Transilvania University of Brasov* • Vol. 2 (51), 2009, p 55-58.
- [5] Jehl F., Chomarar M., Weber M., Gerard A. – De la antibiogramă la prescripție – ediția a III-a, Editura Orizonturi, 2010, pg. 76-77.
- [6] Michalopoulos A., Falagas M.E. - Treatment of *Acinetobacter* infections, *Expert Opin Pharmacother*. 2010, 11(5):779-88.
- [7] Park Y.K., Peck K.R., Cheong H.S., et al – Extreme drug resistance in *Acinetobacter baumannii* infections in Intensive Care Units, South Korea, *Emerg Infect Dis*. 2009 Aug; 15(8): 1325–1327.
- [8] Peleg A.,Y., Seifert H., Paterson D.L. – *Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen*, *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jul; 21(3): 538–582.
- [9] Tacconelli E., Cataldo M.A., Dancer S. J., et al - *Clinical Microbiology and Infection*, volume 20, Issue Supplement s1, 2014, p.1-55.
- [10] Winn W. Jr., Allen Stephen, Janda W., Koneman E., Procop G., Schreckenberger P., Woods G. - *Koneman's Color Atlas and Textbook of diagnostic microbiology – sixth edition*, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, pg. 354-355.
- [11] Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014
ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf
- [12] Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf