

Fenotipuri de rezistență a tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate dintr-o secție de Anestezie și Terapie Intensivă

Resistance phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated in an Intensive Care Unit

Elena Cristina Orb^{2*}, Liliana Dan¹, Monica Licker¹, Ancuța Tutelcă², Elena Kosa², Roxana Moldovan¹

1. Disciplina de Microbiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” din Timișoara
2. Spitalul Clinic Municipal, Laborator central de analize medicale, Timișoara

Rezumat

Scopul acestei lucrări a fost determinarea sensibilității tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* la chimioterapicele antiinfecțioase și încadrarea în fenotipuri de rezistență.

În perioada aflată în studiu am izolat și identificat 641 de tulpini bacteriene de la pacienți internați în secția de Anestezie și Terapie Intensivă. 12,95% din tulpini au fost de *Pseudomonas aeruginosa*.

43,37% din tulpini au prezentat sensibilitate naturală la betalactamine, aminoglicozide și fluoroquinolone; 14,46% fenotip secretor de penicilinază de nivel înalt asociat cu rezistență la fluoroquinolone și gentamicină și tobramicină; 21,69% din tulpini au fost secretoare de betalactamaze cu spectru exins, rezistente la fluoroquinolone și la aminoglicozide; 9,64% din tulpini au fost hiperproducătoare de cefalosporinază cromozomială, rezistente și la fluoroquinolone și aminoglicozide.

Cuvinte cheie: *Pseudomonas aeruginosa*, sensibilitatea la chimioterapicele antiinfecțioase, fenotipuri de rezistență

Abstract

The aim of this study was to determine antimicrobial susceptibility and resistance phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* strains.

During this study we isolated 641 bacterial strains. We identified 83 strains of *Pseudomonas aeruginosa*, mainly from bronchial aspirate and wound secretions. 36 of the 83 *Pseudomonas aeruginosa* strains were mixed with other bacterial strains.

* **Adresa pentru corespondență:** Elena Cristina Orb – Str. Oglinzilor, Nr. 14, Bl. 33, Sc. B, Et. II, Ap. 14, Timișoara, România.
Tel.: 0746011179, E-mail: orbcristina@yahoo.com.

43,37% of *Pseudomonas aeruginosa* strains were wild types, 14,46% high penicillinase producers, 21,69% were extended spectrum betalactamase producers and 9,64% cephalosporinase overproducing strains.

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, antimicrobial susceptibility testing, resistance phenotypes

Introducere

Infecțiile cauzate de *Pseudomonas aeruginosa* reprezintă o problemă serioasă afectând pacienții spitalizați, în special cei aflați în stare critică sau cu imunitatea compromisă.^{5,10,18} *Pseudomonas aeruginosa* produce ocazional infecții la pacienții fără condiții favorizante, și rareori este identificat ca floră colonizantă la pacienții sănătoși.¹⁰ Rata colonizării cu bacil piocianic crește la pacienții spitalizați, în special la cei ce necesită spitalizare prelungită și/sau au primit chimioterapice antiinfecțioase cu spectru larg sau chimioterapice anticanceroase. Trebuie făcută distincția dintre contaminare și infecție, infecțiile nosocomiale prezentând o severitate deosebită ca urmare a virulenței germinilor implicați și multirezistenței acestora la chimioterapicele antiinfecțioase.¹⁰

Posibilitatea de a întâlni un microorganism cu multirezistență este o preocupare majoră pentru clinician, cunoscut fiind faptul că infecția cu o tulpină rezistentă duce la creșterea morbidității și mortalității.^{1,6} Rezistența la chimioterapicele antiinfecțioase este în continuă creștere, lăsând un număr mic de alternative terapeutice.^{13,16,17,19}

Stabilirea fenotipurilor de rezistență dintr-o unitate medicală este absolut necesară pentru a lua o hotărâre corectă în alegerea chimioterapiei antiinfecțioase care să fie în folosul pacientului și să prevină dezastrul selectării de tulpini bacteriene cu multirezistență.¹⁴

Material și metodă

În perioada 01 aprilie 2003 - 30 decembrie 2005 am izolat 641 tulpini bacteriene provenite dintr-o secție de Anestezie și Terapie Intensivă.

Prelevarea probelor de la pacienții la care s-a ridicat suspiciunea clinică de infecție a fost efectuată de către personalul medical din secția implicată în acest studiu, respectându-se cu strictețe normele generale de recoltare a produselor destinate examenului bacteriologic.

Au fost excluse din baza de date tulpinile din aceeași specie bacteriană și cu fenotip identic de rezistență la chimioterapicele antiinfecțioase cu o altă tulpină izolată de la același pacient, în cursul aceluiași episod infecțios.

Tulpinile izolate au fost identificate utilizând galeriile API 20E (BioMérieux). Testarea sensibilității la chimioterapicele antiinfecțioase s-a efectuat conform metodei difuzimetrice standard Kirby-Bauer, utilizând microcompriate furnizate de firma Bio-Rad. Citirea și interpretarea rezultatelor s-a realizat cu ajutorul analizorului OSIRIS Evolution (Bio-Rad) care a încadrat tulpinile bacteriene în fenotipuri de rezistență. Avantajele metodei au fost rapiditatea, precizia și multitudinea posibilităților de prelucrare a bazei de date.

Rezultate și discuții

În perioada aflată în studiu am izolat un număr de 641 de tulpini bacteriene din 511 probe pozitive. *Pseudomonas aeruginosa* ocupă locul trei cu 12,95% (83 de tulpini). Am mai izolat: *Klebsiella pneumoniae* 140 tulpini - 21,83%, *Staphylococcus aureus* 130 de tulpini - 20,28%, *Acinetobacter baumannii* 83 de tulpini - 12,95%, *Escherichia coli* 64 de tulpini - 9,98%, *Proteus mirabilis* 32 de tulpini - 4,99%, *Serratia marcescens* 17 tulpini - 2,65%, *Enterobacter cloacae* 16 tulpini - 2,50%, *Providencia stuartii* 16 - 2,50%, *Proteus vulgaris* 10 tulpini 1,56%, Stafilococi coagulazonegativi 9 tulpini - 1,40%, *Citrobacter freundii* 8 tulpini - 1,25%,

Tabel nr. 1. Asocieri de germeni cu *P. aeruginosa* izolate din secția de ATI

Asocieri de Germeni	Frecvență	Procent
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	14	38,88%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	9	25,00%
<i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5,56%
<i>Proteus mirabilis</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,78%
<i>Escherichia coli</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	2,78%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	4	11,11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>E coli</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	2	5,56%
<i>Escherichia coli</i> + <i>K. pneumoniae</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	1	2,78%
<i>K. pneumoniae</i> + <i>P. mirabilis</i> + <i>Staphylococcus aureus</i> + <i>P. aeruginosa</i>	2	5,56%
TOTAL	36	100%

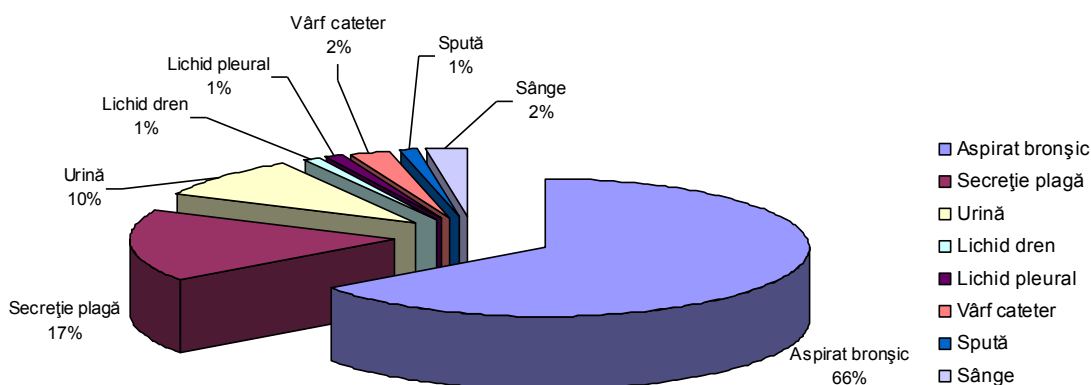
Klebsiella oxytoca 5 tulpini - 0,78%, *Streptococi* de grup D 5 tulpini - 0,78%, *Proteus penneri* 4 tulpini - 0,62%, *Streptococ* β hemolitic de grup A 3 tulpini - 0,47%, *Klebsiella ornithinolytica* 3 tulpini - 0,47%, *Flavimonas oryzihabitans* 3 tulpini - 0,47%, *Stenotrophomonas maltophilia* 3 tulpini - 0,47%, *Enterobacter aerogenes* 3 tulpini - 0,47%, *Serratia odorifera* două tulpini - 0,31%, *Enterobacter sakazakii* două tulpini - 0,31%.

Într-un procent ridicat (20,74%) am izolat din aceeași probă doi (85 de cazuri), trei (18 cazuri) sau chiar patru germeni (3 cazuri). *Pseudomonas aeruginosa* a fost identificat alături de alți germeni în 33,96% din probele în ca-

re au existat doi, trei sau patru germeni (în 36 din cele 106 cazuri de asocieri bacteriene). 43,37% din totalul tulpinilor de bacil piocianic s-au asociat cu alte specii bacteriene (36 din cele 83 de tulpini) (Tabel nr. 1).

Un procent ridicat de tulpini de bacil piocianic s-a izolat din aspirate bronșice și din secreții plagă (Figura nr. 1)

Din cele 227 de aspirate bronșice pozitive, am izolat un număr de 54 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa* (23,78%). Bacilul piocianic este, în primul rând, un patogen nosocomial, ce cauzează frecvent pneumonii nosocomiale. Începând cu anii 1960, bacilul piocianic a fost identificat ca patogen respirator

Figura nr. 1. Produse patologice recoltate din secția de ATI din care s-au izolat tulpini de *Ps. aeruginosa*

la pacienții în stare critică, ventilați mecanic. Pneumonia ocupă locul doi în cadrul infecțiilor nosocomiale din Statele Unite.³ Este de obicei polimicrobiană și bacilii Gram negativi domină sfera etiologică. Bacteriile pot invada tractul respirator inferior secundar aspirării de la nivelul orofaringelui, inhalării de aerosoli contaminați sau, mai puțin frecvent, diseminării hematogene. Ventilația asistată este cel mai mare factor de risc pentru pneumonia nosocomială.³ Din nefericire, nu există măsuri specifice de prevenire a infecțiilor nosocomiale. În ciuda existenței chimioterapicelor antiinfecțioase eficiente, tratamentul pneumoniei nosocomiale este adeseori dificil, mortalitatea fiind crescută.^{4,8}

Din secreții de plagă pozitive (75 de probe) am izolat 14 de tulpini de bacil piocianic (18,67%). Pielea este o barieră naturală eficientă în calea invaziei bacteriene. Pielea intactă, uscată este rezistentă la colonizarea cu *Pseudomonas aeruginosa*. Factorii cel mai frecvent asociați cu infecții ale pielii sunt: inocul infectant mare, umiditatea pielii, ruperea barierei naturale secundară traumatismelor, bolilor de piele sau arsurilor.¹¹

În ceea ce privește diagnosticele de in-

ternare raportate la grupele de vârstă a pacienților de la care am izolat tulpini de bacil piocianic, traumatismele la pacienții cu vârstă sub 40 de ani și accidentele vasculare cerebrale la pacienții cu vârste între 41 și 60 de ani au fost cele mai frecvente categorii de la care am izolat *Pseudomonas aeruginosa* (Tabel nr. 2)

Am testat sensibilitatea tuturor tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate prin metoda difuzimetrică standardizată Kirby Bauer.

Scopul esențial al antibiogrammei este de a ajuta decizia terapeutică, fiind utilă în:

- supravegherea epidemiologică a rezistenței bacteriene care va orienta ulterior schemele de antibioterapie,
- compararea fenotipurilor de rezistență a tulpinilor presupus responsabile de infecția nosocomială,
- verificarea corectitudinii identificării bacteriene, prin punerea în evidență a rezistenței naturale (dintre antibioticele pe care le-am testat, bacilul piocianic este rezistent la cotrimoxazol-sulfametoxazol și are o sensibilitate intermediară la

Tabel nr. 2. Diagnosticele pacienților de la care s-au izolat tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*

Diagnostic \ Vârstă	1 – 40 ani	41 – 60 ani	>60 ani	Total
Traumatisme	15 (20,55%)	10 (13,69%)	6 (8,22%)	31 (42,47%)
Accidente vasculare cerebrale	-	15 (20,55%)	8 (10,96%)	23 (31,50%)
Accidente cardio vasculare acute	1 (1,37%)	3 (4,11%)	1 (1,37%)	5 (6,85%)
Neoplasme	-	2 (2,74%)	2 (2,74%)	4 (5,48%)
Complicații diabetice acute	1 (1,37%)	2 (2,74%)	-	3 (4,11%)
Altele	3 (4,11%)	1 (1,37%)	3 (4,11%)	7 (9,59%)
Total	20 (27,40%)	33 (45,20%)	20 (27,40%)	73 (100%)

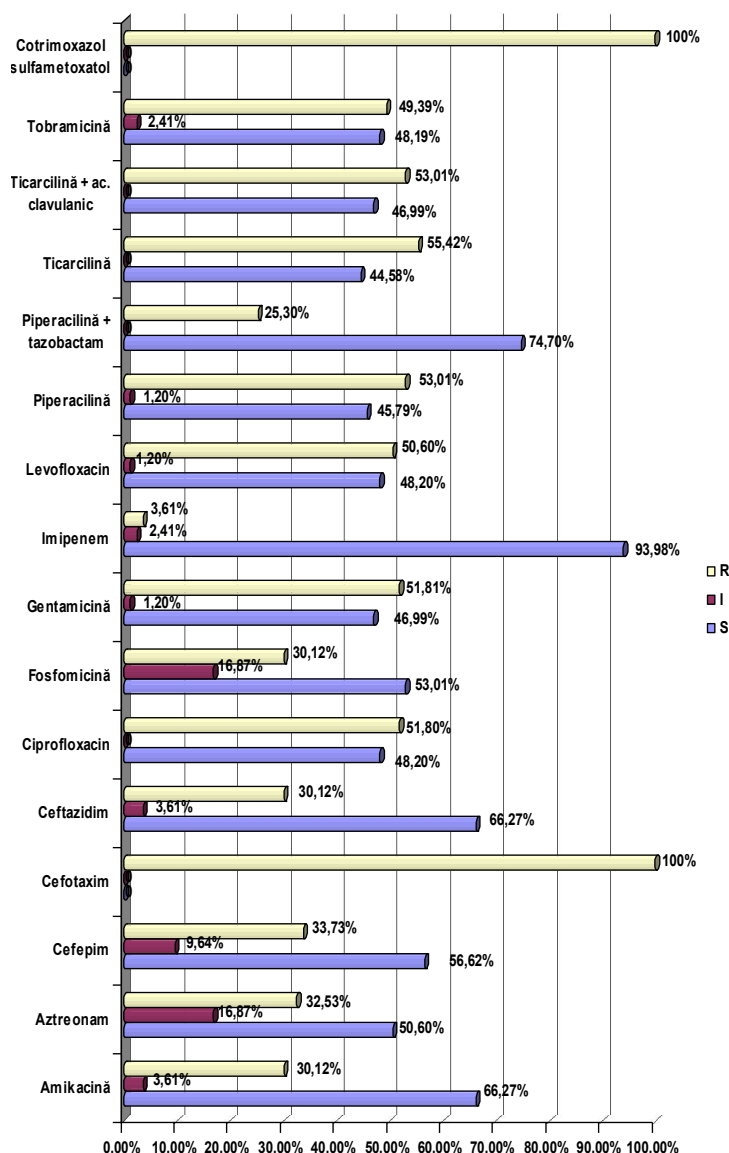


Figura nr. 2. Sensibilitatea la chimioterapicele antiinfecțioase a tulpinilor de *P. aeruginosa*.

cefotaxim; de asemenea, este evident antagonismul dintre imipenem și cefotaxim la tulpinile sălbatice).⁹

Sensibilitatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate din secția de Anestezie și Terapie Intensivă a fost următoarea:

rea: imipenem (IPM) 93,98%, piperacilină + tazobactam (TZP) 74,70%, ceftazidim (CAZ) 66,27%, amikacină (AN) 66,27%, cefepim (FEP) 56,62%, fosfomicină (FOS) 53,01%, aztreonam (ATM) 50,60%, ciprofloxacin (CIP) și levofloxacin (LVX) 48,20%, tobramicină (TM) 48,19%, ticarcilină + acid clavulanic (TCC) 46,99%, gentamicină (GM) 46,99%, piperacilină (PIP) 45,79%, ticarcilină (TIC) 44,58%. *P. aeruginosa* este natural rezistent/cu sensibilitate redusă la cefotaxim și trimetoprim/ sulfametoxazol. În Figura nr. 2 este redat procentul tulpinilor sensibile, moderat sensibile și rezistente de bacil piocianic.

Într-un studiu efectuat în SUA privind sensibilitatea tulpinilor de bacil piocianic, rata rezistenței la chimioterapicele antiinfecțioase a fost mai mică, astfel: ceftazidim 19%, cefepim 25%, piperacilină + tazobactam 10%, piperacilină 15%, ticarcilină + acid clavulanic 17%, aztreonam 32%, amikacină 10%, tobramicină 16%, ciprofloxacin 32%, levofloxacin 34%.¹⁵ În Turcia, rata sensibilității la ceftazidim a fost mai mică, doar 39,5%, amikacină 58%, imipenem 83,9%; ciprofloxacinul a avut o sensibilitate ușor mai bună decât în studiul nostru - 49,3%.¹¹

Deși imipenemul este cel mai activ agent antipseudomonas, s-a arătat că emergența rezistenței în timpul tratamentului cu acest chimioterapic crește cu procente cuprinse între 14 – 53% și ocazional duce la eșec terapeutic. Folosirea imipenemului ar trebui rezervată pentru infecțiile polimicrobiene sau pentru cazurile cu multirezistență dovedită.²

Combinația ticarcilină cu acid clavulanic ar trebui evitată în cazul tratamentu-

lui infecțiilor produse de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*, în special la pacienții imunocompromiși, datorită riscului de creștere a nivelului de expresie a cefalosporinazei cromozomiale, după unele studii, cu 70 – 80%. În schimb, secundar administrării piperacilinei + tazobactam nu s-a observat acest efect.¹⁵

Monoterapia cu fluoroquinolone trebuie rezervată doar pentru infecțiile comunitare, datorită riscului emergentei rezistenței.²⁰

Aminoglicozidele nu penetrează bine în plămâni și în secrețiile bronhoalveolare și sunt inactivate în mediu acid, de aceea monoterapia cu această clasă de chimioterapice este inadecvată pentru tratarea infecțiilor severe cu bacil piocianic.²⁰

Pentru infecții severe este indicată terapia combinată, cel mai adesea administrându-se o betalactamină antipseudomonas (ceftazidim, cefepim, piperacilină + tazobactam) și un aminoglicozid (amikacina este cel mai eficient aminoglicozid).

După citirea diametrelor de inhibiție la chimioterapicele antiinfecțioase și exprimarea rezultatelor în sensibil / moderat sensibil / rezistent, analizorul Osiris a făcut încadrarea în fenotipuri de rezistență.

În cele ce urmează vom face referire la fenotipurile de rezistență pe cele trei mari categorii de chimioterapice antiinfecțioase (betalactamine, aminoglicozide și fluoroquinolone).

Fenotipuri de rezistență la β lactamine

1. Fenotipul sălbatic se caracterizează prin rezistență la aminopeniciline, aminopeniciline cu inhibitori de betalactamaze, cefalosporine de generația I și a II-a și o sensibilitate intermediară la unele cefalosporine de generația a III-a (cefotaxim, ceftriaxonă). La aceste tulpini există antagonism între imipenem (inductor) și cefotaxim (inducere de cefalosporinază cromozomială).

2. Fenotipurile de rezistență dobândită sunt determinate de:

- Producerea de penicilinaze (PASE)

Fenotipul secretor de penicilinază se caracterizează prin creșterea concentrației minime inhibitorii pentru peniciline (carboxipeniciline și acilureidopeniciline). Cefalosporinele de generația a III-a (ceftazidim) și a IV-a (cefepimul), aztreonamul și imipenemul rămân active. Inhibitorii de β lactamază restabilesc activitatea penicilinelor (piperacilină + tazobactam, ticarcilină + acid clavulanic).

- Hiperproducția de cefalosporinază cromozomială (CzH)

Cele mai multe dintre tulpinile de *Pseudomonas aeruginosa* produc, natural, o AmpC β -lactamază cromozomială inductibilă (care determină rezistența naturală la β lactamine). De obicei, această enzimă este exprimată la un nivel scăzut. Inductorii de β -lactamaze pot crește nivelul de expresie. În cursul terapiei cu antibiotice β -lactamice inductoare se selectează tulpini de bacil piocianic hiperproducătoare de AmpC. Acestea vor fi rezistente la peniciline, cefalosporine și aztreonam. Se păstrează sensibilitatea la imipenem. Antagonismul dintre imipenem și cefotaxim este foarte slab sau inexistent și nu există sinergie între ceftazidim și acid clavulanic.

- Producerea de β -lactamaze cu spectru extins (BLSE)

Pseudomonas aeruginosa poate produce diferite tipuri de β -lactamaze cu spectru extins. Acestea aparțin clasei A (penicilinazelor), clasei B (metalo-enzimelor) sau clasei D (oxacilinazelor).

Au fost descrise următoarele enzime ce aparțin clasei A: PER 1, TEM 4, TEM 21, TEM 24, TEM 42, SVH 2a, SVH 5, SVH 12, VEB 1, GES 1, GES 2 și IBC 2. Aceste enzime sunt transmise plasmidic și determină rezistență la: ureidopeniciline, ceftazidim, cefpirom și cefepim. Toate sunt inhibitate de acidul clavulanic și tazobactam.

Cel de-al doilea grup de β -lactamaze cu spectru extins - clasa B -hidrolizează majoritatea β -lactaminelor: ceftazidim, cefsulodin,

cefepim, cefpirom, dar nu aztreonamul. Deoarece hidrolizează și imipenemul și meropenemul au fost denumite carbapenemaze. Nu sunt inhibate de acidul clavulanic sau tazobactam.

Cel de-al treilea grup de β -lactamaze cu spectru extins aparțin clasei D. Acestea hidrolizează ceftazidimul, cefsulodinul și aztreonamul. Din această clasă fac parte: OXA 2 și derivații (OXA 15, OXA 32), OXA 10 și derivații (OXA 11, OXA 14, OXA 16, OXA 17, OXA 19, OXA 28) și OXA 18.^{9,14}

Pentru încadrarea în fenotipul BLSE (producător de β -lactamaze cu spectru extins) este necesară efectuarea testului de sinergie între ceftazidim și acid clavulanic (noi am utilizat microcomprimate de ticarcilină + acid clavulanic). Pentru evidențierea sinergiei la *P. aeruginosa* poate fi necesară apropierea comprimanelor la 2 respectiv 1,5 cm.

- Impermeabilitatea dobândită a peretelui.

Poate interesa o singură β -lactamină (de exemplu, imipenemul, în caz de deficit de porină D 2) sau mai multe (ticarcilină, cefsulodin) sau alte antibiotice, cum ar fi cloxamfenicolul sau tetraciclină.^{9,14}

- Mecanism eflux prin trei sisteme:
 - a. MexA-MexB-OprM, constitutiv, conferă rezistență naturală, dar poate fi supraexprimat și poate induce o rezistență la carboxipeniciline și aztreonam. Este cel mai frecvent întâlnit.
 - b. MexC-MexD-OprJ: rezistență la cefpirom și cefepim.
 - c. MexE-MexF-OprN, adesea cuplată cu diminuarea D₂, determină rezistență la imipenem.^{9,14}

Fenotipuri de rezistență la aminoglicozide

Fenotipul sălbatic se caracterizează prin rezistența la kanamicină și sensibilitate la restul aminoglicozidelor.

Între fenotipurile de rezistență dobândită, cele mai frecvente sunt:

- GM – rezistență la gentamicină
- GT – rezistență la gentamicină și tobramicină
- GTNAn – rezistență la gentamicină, tobramicină și amikacină.

Fenotipuri de rezistență la quinolone

Fenotipul sălbatic este sensibil la toate fluoroquinolonele.

Fenotipul rezistent se caracterizează prin scăderea diametrelor de inhibiție la fluoroquinolone.^{9,14}

În secția de anestezie și terapie intensivă:

- Fenotipul sălbatic, secretor de cefalosporinază cromozomială indusă, cu sensibilitate la aminoglicozide (cu excepția kanamicinei) și sensibilitate la fluoroquinolone a reprezentat 43,37% din totalul tulpinilor izolate.
- 18 tulpini s-au dovedit a fi secretoare de β lactamaze cu spectru extins (21,69%) iar 17 (20,48%) producătoare de penicilinază.
- Tulpinile producătoare de penicilinaze și β lactamaze cu spectru extins au prezentat rezistență și la celelalte două mari clase de chimioterapice antiinfecțioase: aminoglicozide și/sau fluoroquinolone.
- Din cele 10 tulpini hiperproducătoare de cefalosporinază cromozomială (12,05%), una nu a prezentat alt mecanism de rezistență asociat, una a prezentat rezistență și la aminoglicozide și opt tulpini au prezentat rezistență la toate cele trei clase de chimioterapice.
- singură tulpină a fost rezistentă la β -lactamine prin mecanism eflux și nu a prezentat rezistență asociată la celelalte clase de antibiotice.
- Fenotipul sensibil la fluoroquinolone a reprezentat 48,19% din totalul tulpinilor de bacil piocianic.

Tabel nr. 3. Asocieri de fenotipuri în secția de ATI

Fenotip	Număr	Procent
Tulpină sălbatică	36	43,37%
PASE + Fq + GT	12	14,46%
PASE + GT	1	1,20%
PASE + Fq	1	1,20%
PASE + Fq + GM	1	1,20%
PASE + Fq + GTNAn	2	2,41%
Eflux	1	1,20%
BLSE + Fq + GTNAn	18	21,69%
CzH	1	1,20%
CzH + Fq + GTNAn	8	9,64%
CzH + GT	1	1,20%
Fq + GT	1	1,20%
Total	83	100%

- 39 tulpini au prezentat sensibilitate naturală la aminoglicozide (46,99%). În 28 cazuri (33,74%) am înregistrat rezistență la toate aminoglicozidele testate (fenotip GTNAn). În Tabelul nr. 3 sunt redate asocierile de fenotipuri de rezistență ale tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* izolate, iar în Figura nr. 3 fenotipurile de rezistență la cele trei categorii de chimioterapice antiinfecțioa-

se (beta lactamine, aminoglicozide și fluoroquinolone).

Center for Disease Control a sugerat că problema rezistenței la antibiotice poate fi mai bine controlată prin optimizarea terapiei profilactice, empirice și curative și acest lucru poate fi îndeplinit prin educarea personalului medical cu privire la folosirea corectă a agenților antiinfecțioși și prin furnizarea de date privind profilele de rezistență circulante în spital.⁷ Pentru ca un asemenea program să aibă succes, este necesară implementarea de ghiduri predefinite care să propună chimioterapice antiinfecțioase ce pot fi folosite pentru terapia empirică și profilactică. Într-un astfel de program derulat pe o perioadă de mai bine de 5 ani s-a constatat reducerea costurilor pentru chimioterapice antiinfecțioase, îmbunătățirea schemelor de profilaxie, minimizarea efectelor adverse, fără creșterea rezistenței bacteriene.²⁰

S-a arătat că utilizarea abuzivă a antibioticelor cu spectru larg duce la creșterea rezistenței, în timp ce utilizarea de agenți antiinfecțioși eficienți duce la un efect bactericid rapid și minimizează emergența rezistenței. Inducția de cefalosporinază cromozomială este consecința utilizării cefalosporinelor de generația a III-a; rata rezistenței va scădea odată cu restricționa-

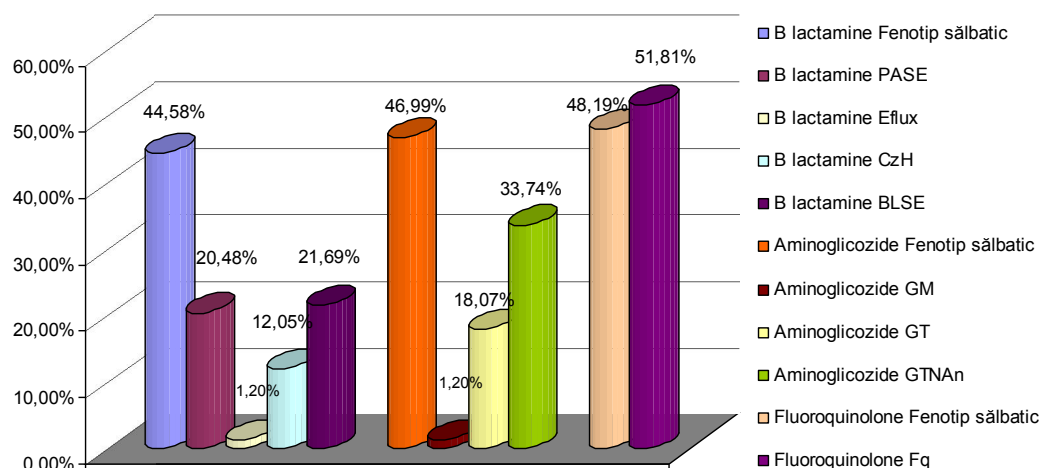


Figura nr. 3. Fenotipuri de rezistență a tulpinilor de bacil piocianic izolate din secția de ATI

rea acestora. Rotarea programată a antibioticelor folosite, cu evitarea cefalosporinelor de generația a III-a ar putea restabili sensibilitatea la această clasă, permițând reintroducerea acestora în schemele terapeutice de mai târziu. Chimioterapicele propuse pentru a fi rotate în cadrul unui astfel de program sunt: piperacilina + tazobactam, meropenemul, aminoglicozidele, cefepimul.^{7,20}

În cadrul spitalului aflat în studiu se încearcă implementarea unui astfel de program în care să se restricționeze folosirea cefalosporinelor de generația a II- a și a III-a, a fluoroquinolonelor și optimizarea terapiei curative și profilactice.

Concluzii

1. În perioada aflată în studiu, am izolat din secția de Anestezie și Terapie Intensivă 83 de tulpini de *Pseudomonas aeruginosa*.
2. În urma testării sensibilității la chimioterapicele antiinfecțioase, cele mai active chimioterapice antipseudomonas au fost: imipenemul (93,98%), piperacilina + tazobactam (74,70%), ceftazidimul (66,27%) și amikacina (66,27%).
3. Un procent ridicat de tulpini au fost producătoare de betalactamaze cu spectru extins (21,69%), de asemenea un procent de 12,05% tulpini au fost hiperproducătoare de cefalosporinază cromozomială. La aceste tulpini multirezistente singurele β -lactamine rămase active au fost imipenemul și/sau piperacilina + tazobactam.
4. Toate tulpinile producătoare de betalactamaze cu spectru extins au avut rezistență asociată la toate aminoglicozidele și la toate fluoroquinolonele (BLSE + Fq + GTNAn). 70,59% din tulpinile producătoare de penicilinază au avut rezistență asociată la fluoroquinolone și la gentamicină și tobramicină (PASE + Fq + GT). Acestea sunt fenotipurile circulante cel mai des întâlnite în secția de Anestezie și Terapie Intensivă aflată în studiu.

5. Mecanismele de rezistență enzimatică la β -lactamine transmise plasmidic (producere de penicilinază sau beta lactamaze cu spectru extins) se asociază mai frecvent cu rezistență la celelalte clase de chimioterapice, aminoglicozide și/sau fluoroquinolone, decât mecanismele enzimatică cromozomiale (hiperproducția de cefalosporinază cromozomială) și cele neenzimatică (mecanism eflux).

6. Se impune luarea unor măsuri stricte de prevenție și control în secțiile cu risc crescut, pentru a preveni/limita răspândirea tulpinilor multirezistente care cresc mortalitatea și morbiditatea, precum și costurile spitalizării.

7. Optimizarea terapiei curative și profilactice prin elaborarea unor ghiduri pe baza unor studii statistice asupra sensibilității tulpinilor circulante într-o unitate spitalicească poate duce la scăderea ratei rezistenței la chimioterapicele antiinfecțioase sau, cel puțin, la stoparea creșterii acestora.

Bibliografie

1. Carmeli Y.N., Troillet A., Karchmer M.H., et al. - Health and economic outcomes of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - Arch. Intern. Med, 1999; 159:1127-1132.
2. Carmeli Y.N., Troillet G.M., Eliopoulos, Samore M.H. - Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. Antimicrob. Agents Chemother, 1999, 43:1379-1382.
3. Centers for Disease Control - Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia - Morb Mortal Wkly Rep - 1997; 46(RR-1):1-79.
4. Chastre J., Trouillet J.L. - Problem pathogens (*Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter*) - Semin Respir Infect, 2000; 15:287-298.
5. Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y., et al. - Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush- Clin. Infect. Dis., 1996; 23:538-542.

6. Gales A.C., Jones R.N., Turnidge J., et al. - Characterization of *Pseudomonas aeruginosa* isolates: occurrence rates, antimicrobial susceptibility patterns, and molecular typing in the global SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997-1999 - Clin. Infect. Dis, 2001; 32(Suppl. 2): 146-155.
7. Goldman D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. - Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals: a challenge to hospital leadership - J.A.M.A., 1996; 275: 234-240.
8. Gonlugur U., Bakici M.Z., Ozdemir L., et al. - Retrospective analysis of antibiotic susceptibility patterns of respiratory isolates of *Pseudomonas aeruginosa* in a Turkish University Hospital - Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, 2003; 2:5.
9. Jehl F., Chomarat M., Weber M., et al. - De la antibiogramă la prescripție- Ed. Științelor Medicale, București, 2003.
10. Kiska D.L., Gilligan P. H - *Pseudomonas*. În Murray P.R., Baron E.J., M. A. Pfaller M.A., et al. - Manual of clinical microbiology- 7th ed., American Society for Microbiology, Washington, D.C, 1999: 517-525.
11. Kovacs K, Paterson DL, Yu VL. - Antimicrobial Therapy for *Pseudomonas aeruginosa*: Skin and Soft Tissue Ear, and Eye Infections; Meningitis; and Clinical Syndromes of Febrile Neutropenic and HIV Patients. - Infect Med, 1998; 15(7):464-478.
12. Kucukates E - Antimicrobial resistance among gram negative bacteria isolated from Intensive Care Units in a Cardiology Institute in Turkey – Jpn. J. Infect. Dis., 2005;58: 228 – 231.
13. Levin A.S., Barone A.A., Penco J., et al. - Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* - Clin. Infect. Dis, 1999; 28:1008-1011.
14. Licker M. – Importanța detectării fenotipurilor de rezistență la antibiotice a germenilor cu potențial nosocomial – Licker M., Moldovan R., Crăciunescu M. et al. – Rezistența la antibiotice, istorie și actualitate – Ed. Eurostampa Timișoara, 2002: 75-76.
15. Lister P., Gardner V.M., Sanders C.C - Clavulanate induces expression of the *Pseudomonas aeruginosa* AmpC cephalosporinase at physiologically relevant concentrations and antagonizes the antibacterial activity of ticarcillin. Antimicrob. Agents Chemother, 1999, 43:882-889.
16. Livermore D.M - Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems - J. Antimicrob. Chemother, 2001; 47:247-250.
17. Livermore D.M. - Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? - Clin. Infect. Dis., 2002; 34:634-640.
18. Moldovan R. – Genul *Pseudomonas* - Moldovan R., Licker M., Dan L. et al. - Curs de Microbiologie Medicală – vol. II Lito UMF Timișoara, 2005: 114-122.
19. Obritsch M.D., Fish N.D., MacLaren R., et al. - National surveillance of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* isolates obtained from intensive care unit patients from 1993 to 2002 - Antimicrob. Agents Chemother, 2004; 48:4606-4610.
20. Pestotnik S.L., Classen D.C., Evans R.S., et al. - Implementing antibiotic practice guidelines thorough computer-assisted decision support: clinical and financial outcomes. - Ann. Intern. Med, 1996; 124: 884-890.