

EVALUAREA ÎN DINAMICĂ A PROFILULUI DE REZISTENȚĂ LA ANTIBIOTICE A ACINETOBACTER SPECIES LA PACIENȚII DIN SECȚIA DE ANESTEZIE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ

THE EVALUATION IN DYNAMICS OF THE ANTIBIOTIC RESISTANCE PROFILE OF ACINETOBACTER SPECIES IN PATIENTS FROM THE INTENSIVE CARE UNIT

Mihaela Elena IDOMIR

Universitatea Transilvania din Brașov

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

Abstract:

The aim of this retrospective study was to analyze the spectrum of infections and the antibiotic resistance of *Acinetobacter* strains isolated from the patients hospitalized in Intensive Care Unit. These germs were involved more frequent in low respiratory infections (63.77%), visceral abscesses (17.36%) and wound infections (9,43%). High levels of resistance have been detected to most antibiotic tested with the difusimetric method, sensitivity being higher at tobramicin (69.77%) and minocyclin (68.11%). The high share of carbapenem resistant strains (meropenem – 95.34%, imipenem – 94.86%) is a worrying phenomenon. The results reveal the need of monitoring the multi-resistant strains from ICU's and their resistance phenotypes.

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

Introducere

Genul *Acinetobacter* face parte din familia Moraxellaceae, ordin Pseudomonadales. Include cocobacili Gram negativi aerobi, nefermentativi, larg răspândiți în natură, ce pot fi comensali sau condiționat patogeni pentru om. Dintre speciile din genul *Acinetobacter*, *A. baumannii* este izolată cel mai frecvent din specimene clinice, urmată de *A. lwoffii*, *A. haemolyticus* și *A. johnsonii*.

Considerați multă vreme cu virulență și un potențial patogen redus, acești germeni au astăzi un rol important în colonizarea și în infecțiile pacienților spitalizați. Pot coloniza tegumentul și căile respiratorii ale bolnavilor, mai ales în secțiile de Anestezie și Terapie intensivă (ATI), unde portajul poate înregistra ponderi mari (până la 75%). [8, 9, 15]

În ultimele 2 decenii, specia *Acinetobacter baumannii* a devenit cauză majoră de îngrijorare în practica clinică fiind responsabil de un număr tot mai mare de infecții, cu precădere la bolnavi spitalizați. [1, 3]

Aceste bacterii sunt recunoscute ca fiind redutabili agenți ai infecțiilor asociate asistenței medicale asociindu-se cu cifre mari de morbiditate și mortalitate la pacienții în stare critică din ATI, la care transmiterea germenilor este favorizată de practicarea unor proceduri medicale invazive (cateterismele venoase, sonde urinare, ventilația

mecanică, intubarea endotraheală), folosirea pe scară largă a unui număr crescut de antibiotice, mai ales a celor cu spectru larg și imperfecțiunea practicilor de control al infecțiilor. [11,14]

Infecțiile pacienților internați în secția de ATI, corelat cu cauzele spitalizării, cu imuno-deficiențele de diverse cauze (boala de bază, corticoterapie, imunoterapie, etc.), cu virulența și cu rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Acinetobacter* species implicate, se pot asocia cu rate de mortalitate între 28,3% și 84,3%. Îngrijorătoare este în prezent selecția unor tulpini de *Acinetobacter baumannii* care pot exprima rezistență la diverși factori bactericizi serici și au capacitatea de a forma biofilme, implicate adesea în bacteriemii cu mortalitate înaltă (până la 75%). [4, 6, 11, 13, 14]

Acinetobacter baumannii este specia mai des incriminată în infecții nosocomiale grave precum pneumoniile (cu precădere la pacienții intubați / ventilați mecanic), infecțiile urinare, de plagă, meningee, sistemice (datorate mai ales cateterizărilor), mai frecvent la pacienții din ATI. [1, 8, 10, 14]

Tratarea infecțiilor cu *Acinetobacter* spp. este adesea dificilă fiind germeni cu rezistență intrinsecă la mulți agenți antimicrobieni și au o extraordinară abilitate de a dobândi rezistență, prin diverse mecanisme, la toate antibioticele

introduse în terapia curentă pentru infecțiile cu bacili gram negativi. [3, 4, 10]

Este bine cunoscută rezistența naturală a *Acinetobacter* species la aminopeniciline și la cefalosporinele din generațiile 1-2. La celelalte clase de antibiotice, rezistența acestor germeni se datorează unor mecanisme intricate precum inactivarea enzimatică (penicilinaze – TEM I și II, CARB 5, OXA 21; cefalosporinaze – ACE-1, ACE-2; carbapenemaze – OXA-23, 24, 28, 143, MBL, VIM, IMP, AmpC; aminoacid acetil-transferaze), modificări la nivelul țintei (PBP – Penicillin Binding Protein), impermeabilitate de membrană, activarea unor pompe de eflux. [1, 5, 7, 9, 18]

După anul 1990, selectarea și răspândirea tulpinilor multirezistente sau panrezistente de *Acinetobacter baumannii* au escaladat dramatic la nivel mondial, mai ales în departamentele ATI. Organizația Mondială a Sănătății a inclus acești germeni în grupul de agenți infecțioși redutabili care ar putea scăpa de sub controlul antibioticelor, grup notat cu acronimul ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* species). [3, 9, 10]

Tulpinile multirezistente se caracterizează prin rezistență la minimum două clase de antimicrobiene iar tulpinile panrezistente, la toate antibioticele testate curent în laboratoarele de bacteriologie și folosite în terapie. [12]

În cazul infecțiilor cu tulpini multirezistente de *Acinetobacter* spp., numeroase studii indică ca droguri de rezervă polimixinele și tigeciclina, deși tulpini rezistente la colistin au fost deja raportate pe tot globul. [3, 10, 11, 14, 15]

Capacitatea acestor germeni de a se adapta la condițiile mediului intraspitalicesc, de a provoca inițial colonizări și apoi infecții ca și abilitatea de a dezvolta mecanisme de rezistență ca răspuns la presiunea antibioticoterapiei le dezvăluie potențialul de a provoca focare sau chiar izbucniri epidemice în departamentele ATI din spitalele din țările în curs de dezvoltare dar și din cele dezvoltate. [2]

Conform datelor din rețeaua europeană de supraveghere EARS-NET 2011-2014 (European Antimicrobial Resistance Surveillance – Network), nivelele cele mai înalte de rezistență bacteriană la antibiotice au fost raportate în

sudul și estul Europei, mai pregnant în cazul bacililor gram negativi. Cel mai ridicat nivel de rezistență a fost înregistrat la *Acinetobacter* spp.

Organizația Mondială a Sănătății declară infecțiile cu *Acinetobacter baumannii* rezistent la carbapeneme prioritate 1, de nivel critic, ce reprezintă, în contextul rezistenței la antibiotice, o importantă problemă de sănătate publică și o amenințare serioasă pentru viitor. [8, 16, 17]

Scopul studiului retrospectiv pe care l-am realizat a constat în evaluarea pattern-ului de rezistență a *Acinetobacter* species izolate din diverse specimene clinice de la pacienții internați în secția ATI a Spitalului Clinic Județean de Urgență din Brașov într-o perioadă de 2 ani, 1.01.2016-31.12.2017.

Material și metodă

Lotul de studiu a inclus 265 tulpini de *Acinetobacter* spp. izolate din diverse produse patologice recoltate de la pacienți internați în departamentul ATI din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență Brașov în perioada studiată.

Pentru izolarea *Acinetobacter* species, în perioada studiului, au fost utilizate medii de cultură solide Oxoid: Columbia Blood Agar cu adaus de 5% sânge de berbec, Brilliance UTI Agar, Mac Conkey Agar.

Identificarea de gen s-a bazat pe testele biochimice clasice (Oxoid: Triple Sugar Iron, Agar Urea Agar Base; Simmons Citrate Agar; SIM Medium), confirmate, în funcție de tulpina bacteriană și de severitatea evoluției clinice, cu sistemul automat VITEK 2 COMPACT.

Pentru antibiogramă, de rutină s-a utilizat metoda semicantitativă difuzimetrică Kirby-Bauer iar interpretarea rezultatelor testării la antibiotice in vitro s-a efectuat în conformitate cu CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) din anul 2016 și respectiv anul 2017. Pentru confirmarea rezultatelor antibiogrammei și detecția mecanismelor de rezistență s-a utilizat tot analizorul VITEK 2 COMPACT.

Raportarea rezultatelor antibiogrammei, în cazul tulpinilor de *Acinetobacter* spp. izolate, conform metodologiei standard, au fost utilizate calificativele sensibil (S), intermediar sensibil (IS) și rezistent (R) la un anumit antibiotic.

Rezultate și discuții

Am analizat inițial dinamica numărului de

tulpini de *Acinetobacter* în perioada studiată.

Reprezentarea grafică a rezultatelor a fost realizată în Figura 1.

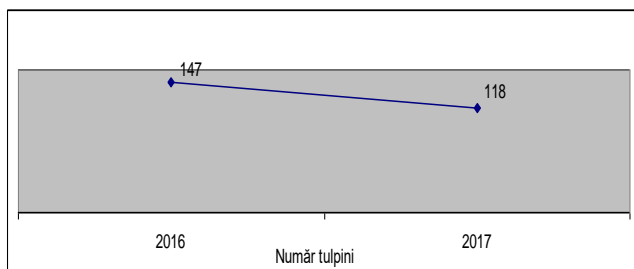


Figura 1 – Dinamica numărului de tulpini de *Acinetobacter* spp. în perioada studiată

Figura ilustrează o ușoară scădere de la un

an de studiu la altul a numărului de tulpini, dar rezultatele au putut fi influențate și de optimizarea protocoalelor microbiologice de evaluare a semnificației etiologice a germenilor izolați, a metodelor de identificare a genului/speciei, a înregistrării și stocării electronice a datelor.

De asemenea, a fost analizată distribuția tulpinilor de *Acinetobacter* species în raport cu produsele patologice din care au fost izolate, atât pentru perioada studiată cât și pentru fiecare an în parte, așa cum rezultă din Figurile 2-4.

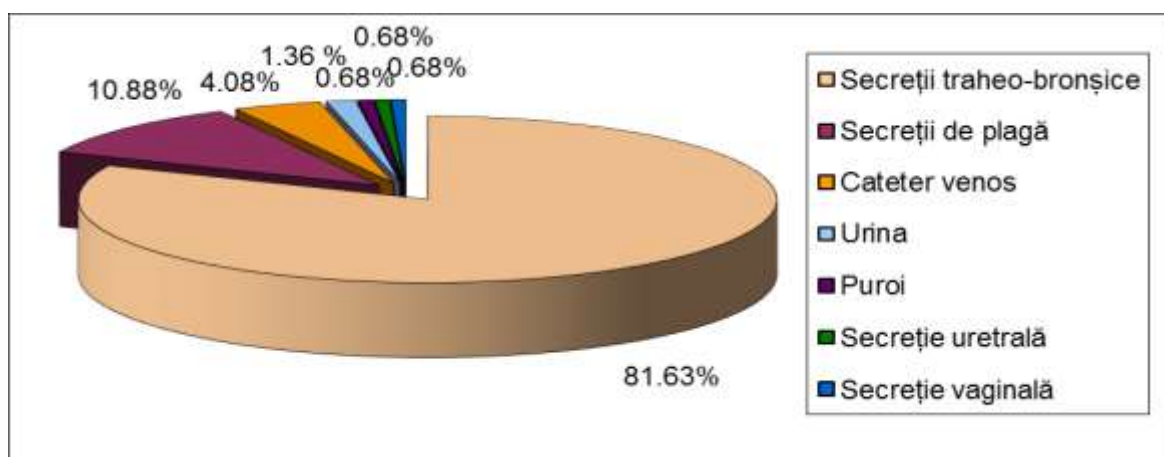


Figura 2 – Distribuția tulpinilor de *Acinetobacter* spp. în raport cu produsele patologice în anul 2016

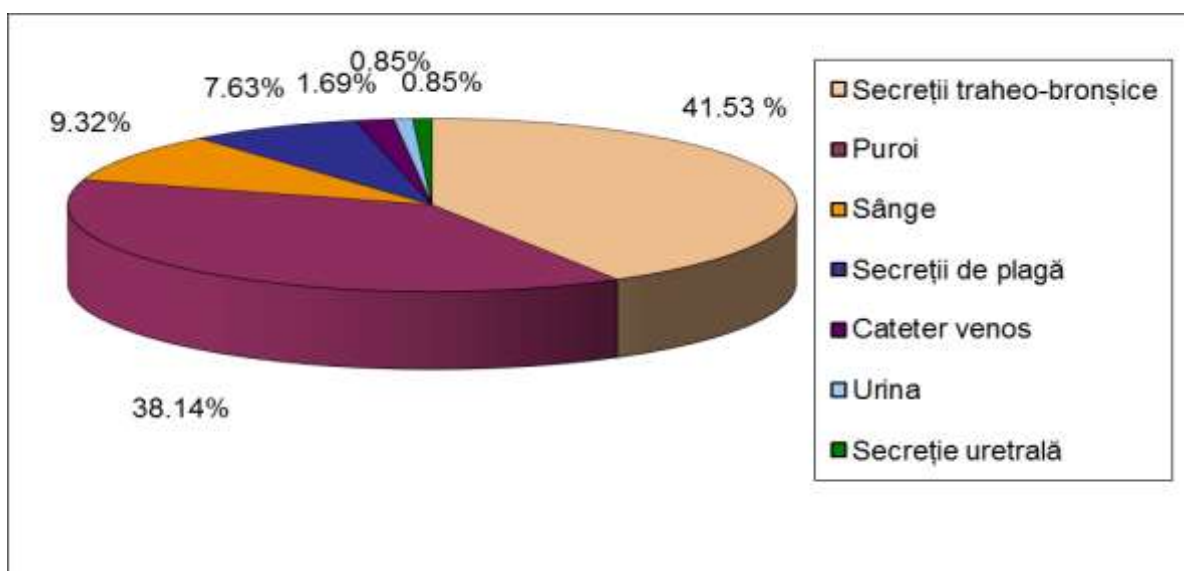


Figura 3 – Distribuția tulpinilor de *Acinetobacter* spp. în raport cu produsele patologice în anul 2017

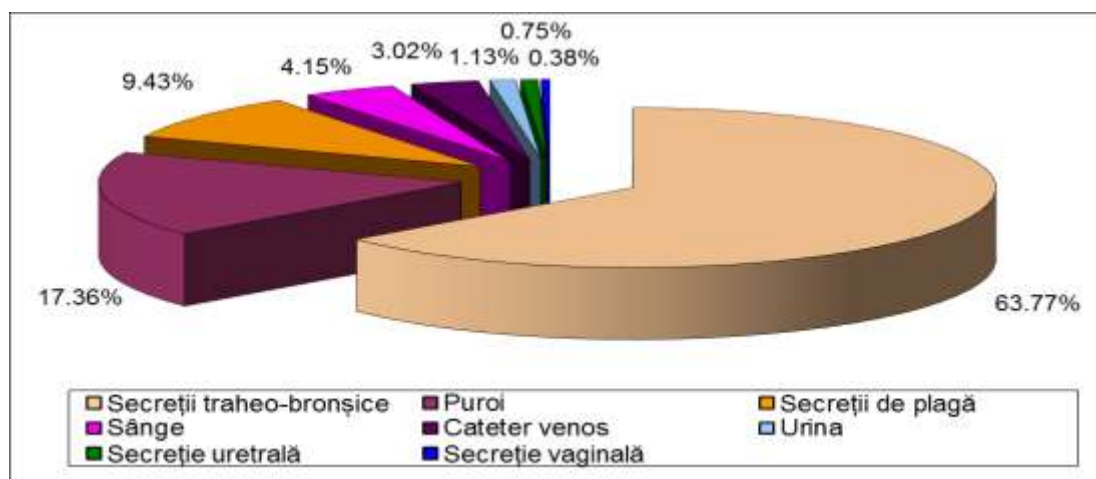


Figura 4 – Distribuția tulpinilor de *Acinetobacter* spp. în raport cu produsele patologice în perioada 2016-2017

În ambii ani ai studiului au predominat tulpinile de *Acinetobacter* izolate din secrețiile traheo-bronșice (pacienți cu sonde de intubație oro-traheală: 2016 – 81,63%; 2017 – 41,53%). În cel de-al doilea an se poate remarca numărul mare de tulpini izolate din puroaie din abcese (17,36%). De asemenea, se poate observa că au fost identificate tulpini de *Acinetobacter* species implicate în infecții sistemice (9,43).

În perioada studiată, tulpinile izolate din secreții traheo-bronșice au fost mai numeroase (63,77%), urmate de cele din puroi (17,36%), secreții de plagă (9,43%), sânge (4,15%) și fragmente de cateter (3,02%). Un număr mic de tulpini au provenit din urină și secreții genitale. Majoritatea tulpinilor identificate au fost izolate de la pacienți intubați sau cateterizați (68,67%).

Principalul obiectiv al studiului a constat în analiza patternu-ului de rezistență pentru tulpinile de *Acinetobacter* species izolate.

Figurile 5-9 ilustrează comportamentul față de antibiotice al tulpinilor de *Acinetobacter* spp. izolate în perioada studiată.

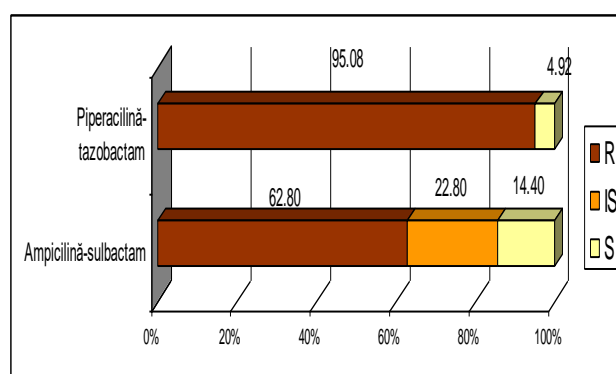


Figura 6 – Sensibilitatea la peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

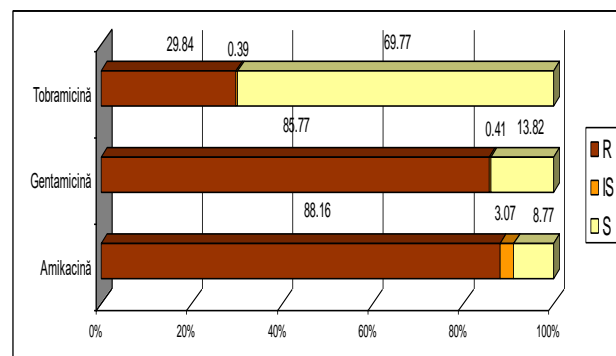


Figura 7 – Sensibilitatea la aminoglicozide a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

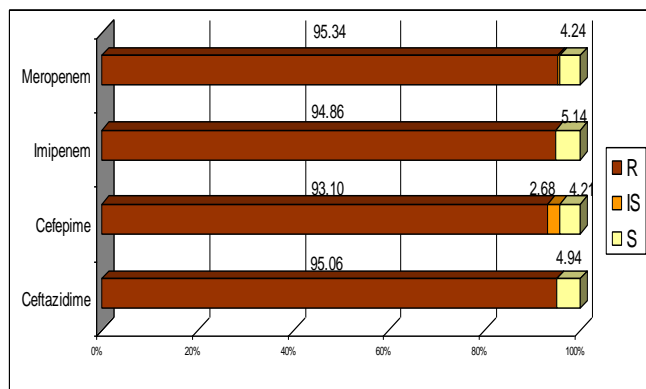


Figura 5 – Sensibilitatea la beta-lactamine a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

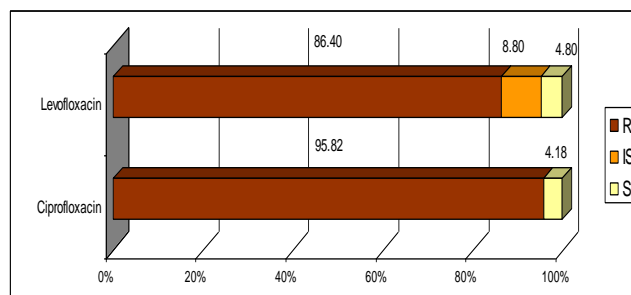


Figura 8 – Sensibilitatea la fluorochinolone a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

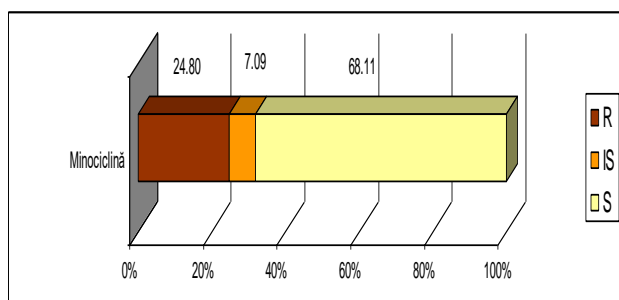


Figura 9 – Sensibilitatea la tetracicline a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

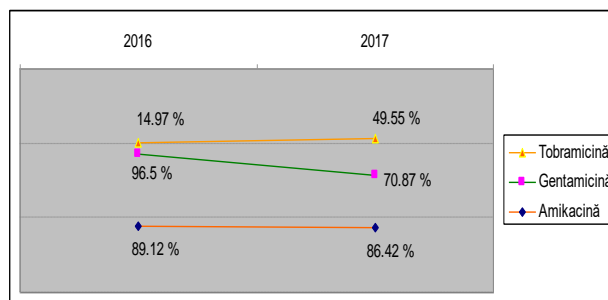


Figura 12 – Dinamica rezistenței la aminoglicozide a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

Din analiza figurilor anterioare se poate constata că tulpinile de *Acinetobacter* izolate de la pacienții din ATI au rezistență înaltă la majoritatea antibioticelor aparținând unor clase diferite de antimicrobiene. O sensibilitate mai înaltă s-a obținut la tobramicină (69,77%) și minociclina (68,11%).

Figurile 10-14 reprezintă analiza dinamicii rezistenței la antibiotice aparținând unor clase diferite a tulpinilor de *Acinetobacter* spp. izolate în perioada studiată.

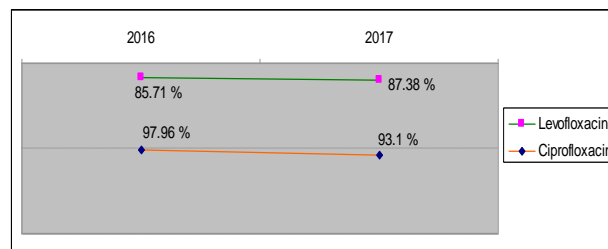


Figura 13 – Dinamica rezistenței la fluorochinolone a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

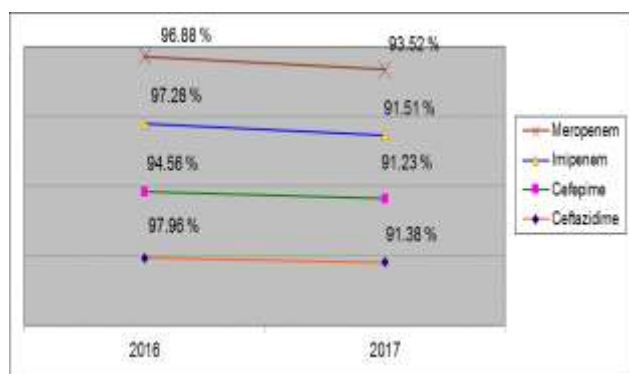


Figura 10 – Dinamica rezistenței la beta-lactamine a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

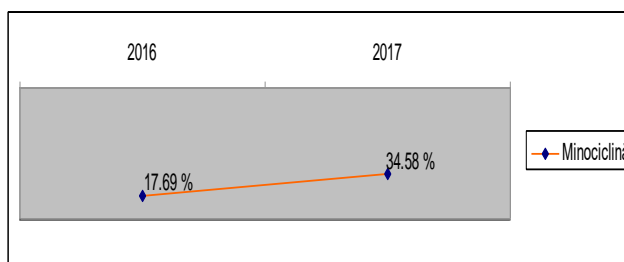


Figura 14 – Dinamica rezistenței la tetracicline a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

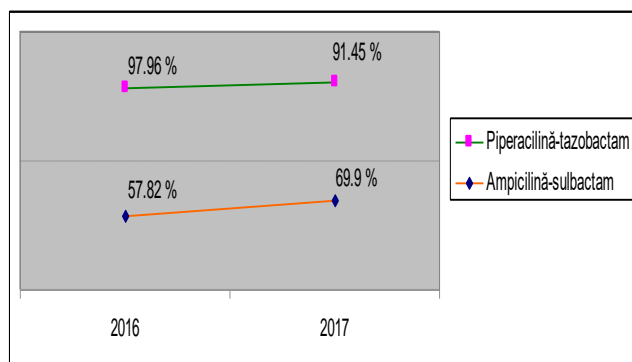


Figura 11 – Dinamica rezistenței la peniciline cu inhibitori de beta-lactamaze a *Acinetobacter* spp. în perioada studiului

Procentele de tulpini de *Acinetobacter* spp. rezistente la antibiotice din diverse clase obținute ca urmare a studiului realizat se încadrează în categoria >50%, raportată de România în perioada 2011-2014 la sistemul EARS-NET. [16, 17]

Comparativ cu rezultatele anterioare ale altor studii (2013-2015) realizate pe loturi din aceeași unitate medicală, se constată o reducere semnificativă a sensibilității *Acinetobacter* spp. la ampicilină-sulbactam (49,9% ⇒ 14,4%).[5]

Concluzii

1. Spectrul infecțiilor produse de *Acinetobacter* a fost relativ constant în perioada studiată. Tulpinile din secrețiile traheo-bronșice au fost mai numeroase (63,77%), urmate de cele din puroi (17,36%), secreții de plagă (9,43%), sânge (4,15%), fragmente de cateter (3,02%);

2. Majoritatea tulpinilor de *Acinetobacter* izolate (68,67%) au provenit de la pacienți intubați sau cateterizați.
3. În perioada studiată au fost depistate nivele înalte de rezistență a *Acinetobacter* species la majoritatea antibioticelor testate prin metoda difuzimetrică, sensibilitatea fiind mai mare la tobramicină (69,77%) și minociclină (68,11%).
4. Ponderea ridicată de tulpini de *Acinetobacter* rezistente la carbapeneme este un fenomen îngrijorător care impune utilizarea judicioasă a acestora în terapie.
5. Studiul relevă rolul important deținut de *Acinetobacter* species, mai ales *A. baumannii* în infecțiile pacienților spitalizați în ATI și subliniază necesitatea monitorizării tulpinilor multirezistente și dotarea permanentă a laboratorului cu aparatura și cu materialele necesare detecției fenotipurilor de rezistență și testării prin metode moderne, cantitative a sensibilității la antibioticele de rezervă pentru aceste infecții (colistin, tigeciclină).

Bibliografie:

1. Al-Zahraa F., Gomaa M., et al – Phenotypic and genotypic detection of some antimicrobial resistance mechanisms among multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolated from immunocompromised patients in Egypt, *Egyptian Journal of Medical Microbiology*, 2014, vol.23, no.4, pg. 99-111.
2. Banerjee T., Mishra A., et al – High prevalence and endemicity of multidrug resistant *Acinetobacter* spp. in Intensive Care Unit Hospital, Varanasi, India, *Journal of Pathogens*, Volume 2018, Article ID 9129083.
3. Clark N.M, Zhanel G.G., Lynch J.P. – Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: a global threat, *Current Opinion in Critical Care*, 22(5):491-499.
4. Erac B., Yilmaz F.F., et al - Investigation of the virulence factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* isolates, *Frontiers in Cellular and Infection Micro-biology*, 2017, 7(55).
5. Idomir M., Neculoiu C.D. – Studiu în dinamică asupra spectrului de infecții și pattern-ului de rezistență antimicrobiană a *Acinetobacter* species, *Jurnal Medical Brașovean*, 2016, nr. 1, pag. 82-87.
6. Jayarajan D., Subashkumar R., et al – Dissemination of serum resistant multiple antibiotic resistant *Acinetobacter* sp in clinical setting – a new threat, *European Journal of Academic Essays*, 2014, 1(3), 51-57.
7. Jehl F. et al. - De la Antibiograma la prescripție. Editura Orizonturi, 2010.
8. Lăzureanu V., Poroșnicu M., et al – Infection with *Acinetobacter baumannii* in an intensive care unit in the western part of Romania, *BMC Infectious Diseases*, 2016, 16 (Suppl 1): 95.
9. Lee C.R., Lee J.H., et al - Biology of *Acinetobacter baumannii*: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options, *Mikrobiyoloji Bulteni.*, 2014, 48(1):70-81.
10. Lynch J.P., Zhanel G.G., Clark N.M. – Infections due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: treatment options, *Semin Respiratory Crit Care Med*, 2017, 38(3): 311-325.
11. Moisoiu A., Ioniță M., Sârbu I. Stoica C., Grigoriu L. - Antibiotic resistance of *Acinetobacter baumannii* strains isolated from clinical specimens in the "Marius Nasta" Pneumology Institute, Bucharest, *Pneumologia*, 2014, 63(2):109-111.
12. Pandrea S., Junie L.M. – Susceptibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Acinetobacter baumannii* izolate din infecții nosocomiale, *Clujul Medical*, 2010, vol. 83, nr. 4, pg. 600-604.
13. Sileem A., Said A.M., Meleha M.S. – *Acinetobacter baumannii* in ICU patients: a prospective study highlighting their incidence, antibiotic sensitivity pattern and impact on ICU stay and mortality, *Egyptian Journal of Chest diseases and tuberculosis*, 2017, vol. 66, issue 4, pag. 693-698.
14. Uwingabiye J., Lemnouer A., et al – Intensive care unit-acquired *Acinetobacter baumannii* infections in a moroccan teaching hospital: epidemiology, risk factors and outcome, *Germes*, 2017, 7(4): 193–20Am an5.
15. Winn W. Jr., Allen Stephen, et al - *Koneman's Color Atlas and Textbook of diagnostic microbiology – sixth edition*, Lippincott Williams&Wilkins, 2006, pg. 354-355.
16. Annual epidemiological report Antimicrobial resistance and healthcare-associated infections 2014 ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-annual-epidemiological-report.pdf
17. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)
ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-europe-2014.pdf
18. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance, 2017, pg. 28-29.