

INFECTIILE URINARE CU ENTEROBACTERIACEAE – DIFICULTATI TERAPEUTICE

Conf. dr. *Idomir Mihaela*^{1,2}, dr. *Gavrilă Gabriela*²,
prof. dr. *Nemet Codruța*¹, dr. *Chichernea Nicoleta*², dr. *Manafu Elenis*³

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov

³Ministerul Transporturilor, București

Abstract:

The aim of this retrospective study has consisted in analysing the resistance to antibiotics of the germs from the Enterobacteriaceae family implicated in urinary infections.

The study group has consisted in the patients hospitalized in the Clinical County Emergency Hospital of Brașov during a 2 years period (2007-2008). From the urine of these patients there were isolated 3281 Enterobacteriaceae strains. The preparation of the urine samples for the bacteriologic diagnosis has been performed in the laboratory of this medical unit, according to standard methodologies. The identification was based on biochemical methods and the testing of susceptibility to antibiotics of the germs ethiologically implicated was performed using the standardized Kirby-Bauer method and the automated VITEK 2 COMPACT system.

The ethiological spectrum of urinary tract infections was dominated by *Escherichia coli* species (77.7%), followed, with lower percentages, by *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. și *Citrobacter* spp. All the isolated Enterobacteriaceae strains have presented different levels of resistance to antibiotics, with the exception of colistine, for which the sensitivity in vitro was preserved. The sensitivity to imipenem was higher in all the analyzed bacterial genres.

Key-words: urinary infections, antibiotic, antimicrobial resistance

Introducere

Infecțiile de tract urinar se asociază pe tot globul cu morbidități ridicate, reprezentând în prezent o serioasă problemă de sănătate publică. Prevalența și incidența acestora este mai ridicată la femei datorită unor diferențe anatomice, hormonale și de comportament. [4, 6]

Frecvența ridicată, diversitatea etiologică, posibilitatea evoluției cronice, a recidivelor, a instalării unor complicații severe, dificultățile de terapie datorate rezistenței la antibiotice și costurile ridicate indică importanța în patologie a acestor infecții. [6, 13]

Spectrul etiologic al infecțiilor de tract urinar este larg și are tendința de a se extinde, cu precădere în mediul spitalicesc. Principalul agent etiologic este *Escherichia coli*, dar sunt izolate frecvent și tulpini de *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, etc. [10, 11]

Instalarea rezistenței la antibiotice este consecința presiunii de selecție datorată utilizării nejustificate sau nejudicioase a acestora și se bazează pe mecanisme diferite [5, 14] Numeroase studii raportează grade variate de rezistență la antibiotice care pot fi corelate cu modul de prescripție. [1, 2, 8] Dificultățile

terapeutice apar mai des în cazul infecțiilor determinate de tulpini producătoare de ESBL (Extended Spectrul Beta Lactamases). [9, 12]

Terapia inițială infecțiilor de tract urinar este de obicei empirică. Multă timp, ghidurile de specialitate au recomandat trimetoprim-sulfametoxazolul ca primă linie de terapie la pacienții nealergici. În linia a doua de terapie au fost introduse unele fluoroquinolone. În zonele geografice unde au fost înregistrate nivele mai ridicate de rezistență la trimetoprim-sulfametoxazol, fluoro-chinolonele sunt prima alegere. Această abordare are drept scop reducerea incidenței rezistenței la antibiotice și a costurilor aferente. [6, 7]

Pentru a evita eșecul terapeutic și răspândirea tulpinilor bacteriene rezistente la antibiotice în comunități, în prezent terapia empirică a infecțiilor urinare trebuie să se bazeze pe informațiile furnizate de supravegherea epidemiologiei și pattern-urilor de rezistență ale uropatogenilor, ce reprezintă o necesitate în perioada actuală. [3, 4, 15]

Material și metodă

Scopul studiului retrospectiv pe care l-am efectuat a constat în analiza rezistenței la substanțe

antimicrobiene a germeilor din familia Enterobacteriaceae implicați în producerea infecțiilor de tract urinar.

În perioada de 2 ani analizată (1.01.2007-31.12.2008), au fost izolate din urina pacienților internați în Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov 3281 tulpini de Enterobacteriaceae.

Pentru izolarea in vitro a germeilor din familia Enterobacteriaceae, au fost folosite geloza Columbia cu 5% sânge de berbec, mediul Mac Conkey și medii cromogene (Oxoid, Biorad).

Identificarea de gen și/sau de specie a acestor germeni s-a bazat pe utilizarea unor teste biochimice clasice (TSI, MIU, SIM, testul cu citrat, testul fenilalanindezaminazei), a galeriilor API (Biomérieux, Franța) și a sistemului automatizat VITEK 2 COMPACT.

Testarea comportamentului tulpinilor bacteriene din familia Enterobacteriaceae izolate din urină față de substanțele antimicrobiene utilizate în terapia infecțiilor urinare a fost realizată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Interpretarea rezultatelor a fost efectuată în conformitate cu recomandările ghidului CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute). Detecția tulpinilor multirezistente de Enterobacteriaceae producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL = Extended Spectrum Beta Lactamases) s-a bazat pe testul de sinergie, folosindu-se microcomprimate Oxoid (ceftazidime - 30 μg și amoxicilină - acid clavulanic 30 μg).

Rezultate și discuții

Am analizat inițial ponderea genurilor de Enterobacteriaceae implicate în producerea infecțiilor urinare depistate la pacienții internați, așa cum rezultă din figura 1.

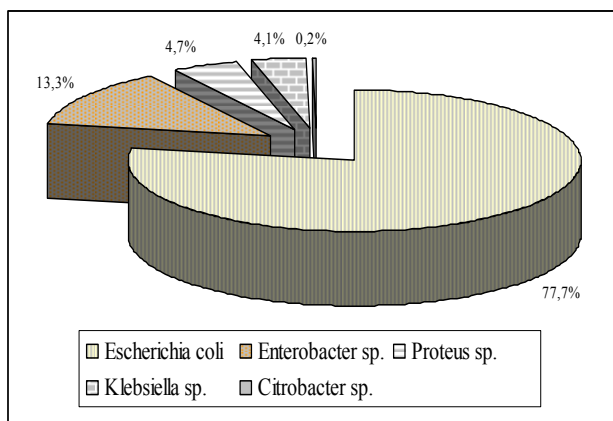


Figura 1 – Spectrul etiologic al infecțiilor urinare

Se poate constata că spectrul infecțiilor urinare a fost dominat de Escherichia coli (77,7%), specie care reprezintă principalul agent etiologic și în condițiile studiului realizat. Cu frecvențe mai reduse au fost izolate și alte genuri din familia Enterobacteriaceae. De remarcat este ponderea relativ ridicată a tulpinilor de Enterobacter sp. și implicarea genului Citrobacter ce indică tendința de lărgire a spectrului etiologic al infecțiilor de tract urinar la pacienți spitalizați.

De asemenea, am analizat sensibilitatea la principalele substanțe antibacteriene folosite în terapie a tulpinilor de Enterobacteriaceae izolate din urina pacienților pe parcursul studiului. La testarea in vitro a comportamentului lor față de antibiotice, au putut fi înregistrate grade diferite de rezistență, ceea ce subliniază importanța efectuării antibiogramei pentru eficiența terapiei acestor infecții.

Figura 2 ilustrează comportamentul față de antibioticele testate al tulpinilor de Escherichia coli izolate din probele de urină.

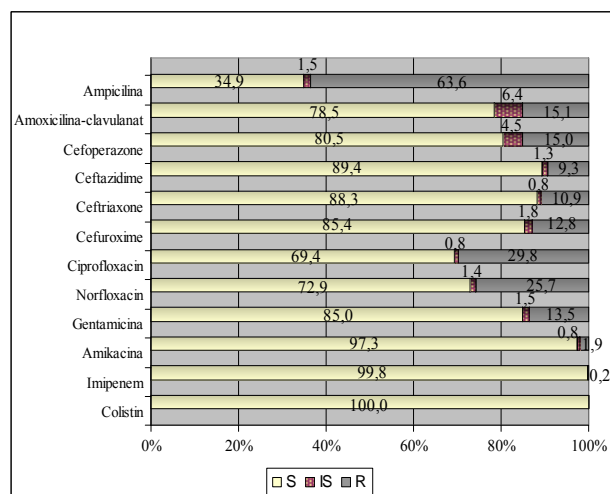


Figura 2 – Rezistența la antibiotice a Escherichia coli

La E. coli, se poate constata că nivelul cel mai ridicat de rezistență a fost obținut în cazul ampicilinei, îngrijorător fiind însă faptul că rezistența este relativ crescută și în cazul kinolonelor testate. In vitro, tulpinile izolate și-au menținut sensibilitatea la colistină și imipenem.

În același mod au fost analizate tulpinile de Enterobacter species izolate, așa cum rezultă din figura 3.

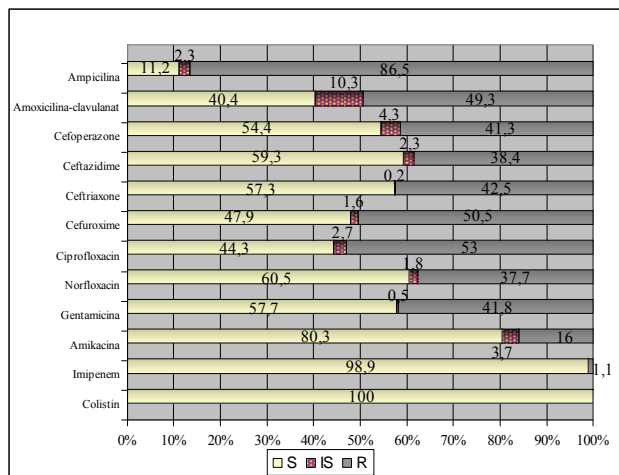


Figura 3 – Rezistența la antibiotice a *Enterobacter* spp.

Figura anterioară ilustrează faptul că la tulpinile de *Enterobacter* spp. au fost înregistrate grade relativ ridicate de rezistență la antibioticele testate, cu excepția colistinei. Au fost izolate și unele tulpini rezistente la imipenem.

Rezultatele privind comportamentul față de antibiotice al tulpinilor de *Proteus* species au fost reprezentate grafic în figura 4.

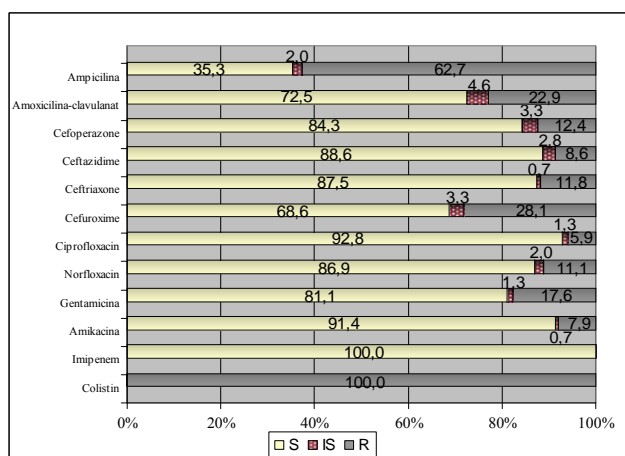


Figura 4 – Rezistența la antibiotice a *Proteus* spp.

Ponderea cea mai crescută a tulpinilor de *Proteus* spp. rezistente a fost obținută în cazul ampicilinei (62,7%) și cefuroximei (28,1%). Rezistența la colistină este naturală.

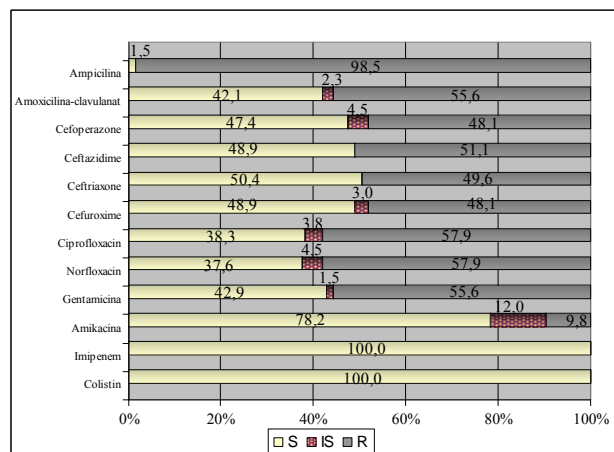


Figura 5 – Rezistența la antibiotice a *Klebsiella* spp.

Se poate constata și în acest caz nivelul ridicat de rezistență la substanțe antibacteriene din clase diferite (beta-lactamine, aminoglicozide, kinolone, etc.). Sensibilitatea in vitro la colistină și imipenem a fost foarte bună.

Rezultatele obținute relevă faptul că rezistența la antibiotice a germenilor implicați etiologic în infecțiile de tract urinar constituie o problemă actuală, care trebuie să rămână mereu în atenția medicilor de diverse specialități.

Studiul relevă lărgirea spectrului infecțiilor urinare, cu precădere în mediul spitalicesc, și susține importanța antibiogramii ca bază a instituirii unui tratament etiologic țintit al acestor afecțiuni.

Se constată izolarea de tulpini bacteriene multirezistente, cu rezistență la antibiotice din clase diferite, cu precădere din genurile *Enterobacter* și *Klebsiella*.

Rezistența acestor germeni la beta-lactamine, chiar și la cefalosporine sau cele asociate cu inhibitori de enzime β-lactamice, sugerează că terapia empirică poate fi adesea însoțită de eșec. De asemenea, instalarea rezistenței la fluorokinolone, considerate adeseori ca agenți de elecție în terapia infecțiilor urinare, reprezintă un fenomen îngrijorător. Cu variații în raport cu genul bacterian, a putut fi observată și rezistența la aminoglicozidele testate, mai ales la gentamicină. In vitro, sensibilitatea la colistină a fost de 100% dar este cunoscut faptul că in vivo eficiența sa nu este la fel de ridicată. În schimb, carbapenemele își mențin calitatea de antibiotice de rezervă și în condițiile lotului de *Enterobacteriaceae* studiat, valoarea acestora fiind deosebită în special în infecțiile de tract urinar determinate de tulpini producătoare de ESBL

(Extended Spectrum Beta Lactamases), situații în care obținurile terapeutice sunt limitate.

Concluzii

1. În condițiile studiului efectuat, spectrul etiologic al infecțiilor urinare a fost dominat de specia *Escherichia coli* (77,7%), urmată, cu frecvențe mai reduse, de *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp. și *Citrobacter* spp.
2. Toate tulpinile de Enterobacteriaceae izolate au prezentat nivele diferite de rezistență la antibioticele testate, cu excepția colistinei, la care sensibilitatea in vitro s-a menținut.
3. Sensibilitatea la imipenem a fost ridicată la toate genurile bacteriene analizate ceea ce indică această carbapenemă ca antibiotic de rezervă.
4. Rezultatele obținute susțin importanța monitorizării rezistenței la antibiotice și a dotării laboratoarelor de bacteriologie cu mijloace moderne care permit diagnosticul etiologic și instituirea precoce a unei terapii țintite, pe baze științifice, a acestor infecții.

Bibliografie selectivă:

- [1] Aboderin O.A., Abdu A.R., et al - Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Strains From Urinary Tract Infections, *Journal of the National Medical Association*, vol. 101, issue 12, 2009, pp. 1268.
- [2] Borgmann S., Jakobiak T., et al - Ciprofloxacin Treatment of Urinary Infections Results in Increased Resistance of Urinary *E. coli* to Ciprofloxacin and Co-trimoxazole, *Polish Journal of Microbiology*, vol. 58, issue 4, 2009, pp.371-373.
- [3] Chakupurakal R., Ahmed M. et al - Urinary tract pathogens and resistance pattern, *Journal of Clinical Pathology*, vol. 63, issue 7, 2010, pp 652-654.
- [4] Eryilmaz M., Bozkurt M.E. et al - Antimicrobial resistance of urinary *Escherichia coli* isolates, *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 9, issue 2, 2010, pp 205-209.
- [5] Gandhi T., Flanders S.A., et al - Importance of urinary tract infection to antibiotic use among hospitalized patients, *Infections Control and Hospital Epidemiology*, vol. 30, issue 2, 2009, pp.193-195.
- [6] Griebing T.L – Urinary tract infection in women – Chapter 18, in *Urologic Diseases in America*, 2007, <http://kidney.niddk.nih.gov/statistics/uda/>
- [7] Katsarolis I., Poulakou G., et al - Acute uncomplicated cystitis: from surveillance data to a rationale for empirical treatment, *International Journal of Antimicrobial Agents*, vol. 35, issue 1, 2010, pp. 62-67.
- [8] Kronvall G. - Antimicrobial resistance 1979-2009 at Karolinska hospital, Sweden: normalized resistance interpretation during a 30-year follow-up on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* resistance development, *Acta Pathologica Microbiologica et Immunologica Scandinavica*, vol. 118, issue 9, 2010, pp. 621-639.
- [9] Marijan T., Plecko V., et al - Characterization of ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from urine of nonhospitalized patients in the Zagreb region, *Medicinski Glasnik*, vol. 7, issue 1, 2010, pp.46-53.
- [10] Rai G.K., Upreti H.C., Rai S.K., Shah K.P., Shrestha R.M. - Causative agents of urinary tract infections in children and their antibiotic sensitivity pattern: a hospital based study, *Nepal Medical College Journal*, vol. 10, issue 2, 2008, pp. 86-90.
- [11] Szasz M., Lehotkai N., et al – Prevalence and antimicrobial resistance of uropathogens in different inpatient wards, *Acta Microbiologica et immunologica Hungarica*, vol. 56, issue 4, 2009, pp. 375-387.
- [12] Tena D., Gonzales-Praetorius A., et al - Changes in the antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* isolates from community-diagnosed urinary tract infections during the period 2003-2007. Multicentre study in Castilla la Mancha (Spain), *Revista Espaniola de Quimioterapia*, vol. 23, issue 1, 2010, pp 36-42.
- [13] Ullah F., Malik S.A., Ahmed J. - Antibiotic susceptibility pattern and ESBL prevalence in nosocomial *Escherichia coli* from urinary tract infections in Pakistan, *African Journal of biotechnology*, vol. 8, issue 16, 2009, pp. 3921-3926.
- [14] Wada K., Kariyama R., et al - Experimental and Clinical Studies on Fluoroquinolone-insusceptible *Escherichia coli* Isolated from Patients with Urinary Tract Infections from 1994 to 2007, *Acta Medica Okayama*, vol. 63, issue 5, 2009, pp.263-272.
- [15] Yilmaz N., Agus N., et al - Prevalence and antimicrobial susceptibility of *Escherichia coli* in outpatient urinary isolates in Izmir, Turkey, *Medical Science Monitor*, vol. 15, issue 11, 2009, pp. 161-165.