VALOAREA HEMOCULTURII LA PACIENŢII CU INFECŢII SEVERE POSTTRANSPLANT HEPATIC

JENI LAURA VLAD[1], MIHAELA TEODOR[2], DOINA HREHOREŢ[3], EMIL MATEI[4], VLAD BRAŞOVEANU[5], DANIELA UNGUREANU[6], ALEXANDRA CONSTANTINESCU[7], IRINEL POPESCU[8]

[1,2,3,4,5,6,7,8]*Institutul Clinic Fundeni, Bucureşti*

Cuvinte cheie: *transplant hepatic, hemocultură, complicaţii infecţioase, germeni*

Rezumat: *Introducere: Evoluţia transplantului hepatic ca procedură chirurgicală de salvare a vieţii pacientului a înregistrat în ultimul timp un progres major din punct de vedere al tehnicilor chirurgicale şi al terapiei imunosupresoare, dar, cu toate acestea, riscul de sepsis rămâne în continuare o preocupare globală. Obiective: Recunoaşterea şi testarea în timp util a tulpinilor bacteriene izolate din hemoculturi la pacientul transplantat hepatic, care a prezentat sepsis cu sau fără origine aparentă. Material şi metodă: Studiul bacteriologic s-a efectuat retrospectiv în perioada 2010-2012 pe un lot de 195 de pacienţi transplantaţi hepatic în Centrul de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic „Dan Setlacec", din cadrul Institutului Clinic Fundeni. Evaluarea hemoculturilor pozitive şi negative s-a efectuat prin screening microbiologic cu sistemul BACTEC 9050 (Becton Dickinson), având ca scop cultivarea şi recuperarea calitativă. S-au prelevat 2 sau 3 seturi de hemoculturi aerobe şi anaerobe la toţi pacienţii din pre transplant (de control) şi la cei care au manifestat semne ale infecţiei posttransplant (bacteriemii, sepsis sever, şoc septic). Din hemoculturile pozitive s-au practicat frotiuri şi culturi pe medii de cultură. Testarea susceptibilităţii germenilor s-a realizat prin metoda difuzimetrică şi automată, pentru determinarea concentraţiei minime inhibitorii. Rezultate: Infecţiile apărute posttransplant sunt complicaţii cu o rată a mortalităţii foarte mare. Pentru scăderea acesteia este importantă stabilirea etiologiei (diagnosticul bacteriologic). În acest scop, trebuie realizate hemocultura și antibiograma la germenele izolat. Aceste acte au o mare contribuție pentru identificarea cauzei, dar și pentru stabilirea tratamentului adecvat. Etiologia bacteriană a fost reprezentată de infecţiile produse de bacili Gram negativi şi a reprezentat 47.3%. Etiologia fungică, reprezentată de Candida albicans și spp., a avut o frecvență de 7.5%. Au existat cazuri de sepsis în cadrul cărora nu s-a detectat creşterea germenilor; acestea s-au raportat ca negative la 7 zile de incubare; 17.04% au reprezentat probe neconforme, raportate contaminate. Concluzii: Alegerea antibioterapiei trebuie adaptată în funcție de profilul etiologic al germenului, astfel încât să se menţină o rată cât mai mică de tulpini multirezistente și tratamentul să fie, astfel, eficient.*

Keywords: *liver transplant, blood culture, infectious complications, germ*

Abstract: *Introduction: Even if the evolution of liver transplantation, as a life-saving surgical procedure, registered lately a major progress in surgical techniques and immunosuppressive therapy, the risk of sepsis still remains a global concern. Objective: Promptly recognizing and testing the bacterial strains, isolated from blood cultures in liver transplanted patients, who presented with sepsis, with or without an apparent origin. Methods: From 2010 until 2012, a retrospective bacteriological study was performed on a group of 195 liver transplanted patients at "Dan Setlacec" General Surgery and Liver Transplantation Centre Fundeni. Aiming at cultivation and qualitative recovery, the positive and negative blood cultures were screened with BACTEC 9050 system (Becton Dickinson). We collected from all pre-transplanted patients, two or three sets of aerobic and anaerobic blood cultures (control). We also collected blood cultures from those who had signs of after-transplantation infection such as bacteremia, severe sepsis, septic shock. Smears and cultures on culture media were performed from positive blood cultures. In order to establish the minimum inhibitory concentration, antimicrobial susceptibility testing was done by disc diffusion and automatic methods. Results: After-transplantation infections are complications with a very high mortality rate. In order to decrease them, it is important to make a bacteriological diagnosis to establish the etiology. To do that, one should perform blood cultures and antimicrobial susceptibility testing. These have major contributions, not only in identifying the cause, but also in choosing the adequate therapy. In our study, 47.3% was Gram-negative bacterial infections, 7.5% was Candida albicans fungal and shown spp. infections and 17.04% were non-compliant samples, reported as contaminated. There have been cases of sepsis without bacterial growing, reported as negative after 7 days of incubation. Conclusions: In order to maintain a lower rate of multidrug-resistant strains and to have an effective treatment, the selection of an antibiotic must be correlated to the etiological profile of the germ.*

INTRODUCERE

Transplantul hepatic este o intervenţie chirurgicală de mare amploare, efectuată la un pacient cu boală hepatică severă, aflat în fază terminală (conform MELD cu o predicţie de mortalitate la 3 luni).(1)

Frecvent, un astfel de pacient prezintă şi alte disfuncţii

[1]Autor corespondent: Jeni Laura Vlad, Şos. Fundeni, Nr. 258, Etaj 2, Sector 2, Bucureşti; E-mail: laurettajeni@yahoo.com
Articol intrat în redacţie în 08.10.2014 şi acceptat spre publicare în 03.11.2014
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2014;2(4):130-134

de organe şi sisteme (disfuncţie renală, sindrom hepato-renal, hipersplenism hematologic: leucopenie, trombocitopenie, tulburări majore de coagulare ş. a.), care cresc riscul de apariţie al complicaţiilor postoperatorii, inclusiv cele infecţioase (ex: în administrarea multiplă a produşilor de sânge în sângerările masive, peritonita bacteriană spontană).(2)

Multiplele spitalizări ale acestui pacient duc la contaminarea cu germeni a diferitelor situsuri, care, postoperator, pot deveni sursa majoră de infecţii.(3)

Tratamentele de susţinere sau antibioticele administrate pretransplant cresc riscul infecţiilor bacteriene, în special al infecţiilor nozocomiale.(4)

Intervenţiile chirurgicale laborioase se pot solda cu complicaţii chirugicale, care, la rândul, lor pot fi punctul de plecare în sepsisul abdominal. De asemenea, procedurile de terapie intensivă sunt punct de plecare în sepsisul pulmonar sau de altă origine. Sepsisul activ este o contraindicaţie absolută de transplant hepatic.(5)

Sepsisul este un sindrom de răspuns inflamator sistemic (SIRS), cauzat de infecţia bacteriană şi/sau fungică. Acesta este caracterizat prin pierderea echilibrului balanţei hemodinamice, cu disfuncţie endotelială, ce compromite grav sistemul cardiocirculator, precum şi homeostazia intracelulară. Hipoxia celulară şi apoptoza contribuie la disfuncţie şi moarte. Apariţia semnelor infecţioase, precum: bacteriemii, SIRS, sepsis sever, şoc septic pot duce la decesul pacientului.(6)

Managementul şocului septic implică trei componente inseparabile: tratamentul infecţiei, resuscitarea cardiovasculară şi imunomodulaţia. Infecţia acută a sângelui poate fi primară sau secundară, comunitar dobândită sau nozocomială şi rămâne una dintre cele mai severe forme de infecţiei. Observată frecvent la pacientul critic şi imunocompromis, aceasta este, rareori, asimptomatică şi se poate asocia cu insuficienţa multiplă de organ.(7) Termenul de infecţie acută a sângelui include toate formele de bacteriemii şi fungemii confirmate sau neconfirmate.(8)

Germenii nozocomiali sunt principala sursă de morbiditate şi mortalitate, ceea ce necesită evaluarea unor noi sisteme de prevenţie, diagnostic, tratament rapid şi adecvat. Datele sunt limitate în cadrul unei infecţii bacteriene apărute posttransplant. Rezistenţa progresivă a germenilor la antimicrobiene şi diseminarea lor în organism pot duce la pierderea graftului prin declanşarea complicaţiilor posttransplant.(9)

Hemocultura rămâne procedura cheie pentru izolarea şi testarea germenului din cadrul unei infecţii severe. Respectarea protocoalelor de lucru şi a tehnicilor de recoltare duce la obţinerea unor rezultate favorabile. Însăşi depistarea pretransplant a unei infecţii poate fi o metodă de prevenţie din postoperatorul imediat.(10)

Diagnosticarea bacteriologică prin detecţia germenilor din hemocultură, precum şi administrarea terapiei antibiotice la timp, rămâne o prioritate globală în ceea ce priveşte supravieţuirea.(11)

Indicaţii asupra valorii etiologice a acestor germeni vor fi furnizate prin izolarea constantă în hemoculturi repetate, pe care ne-am propus să le facem în studiul nostru.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul microbiologic s-a făcut pe un lot de 195 de pacienţi transplantaţi hepatic (adulţi şi copii) în Clinica de Chirurgie Generală şi Transplant Hepatic „Dan Setlacec”, evaluaţi în perioada 2010-2012 din punct de vedere microbiologic în Laboratorul de Cercetare Bacteriologie, din cadrul Institutului Clinic Fundeni. Toţii pacienţii au fost urmăriţi prospectiv şi retrospectiv pentru infecţiile survenite.

Frecvenţa germenilor care au produs infecţii bacteriene sau fungice, precum şi evoluţia fenotipică a tulpinilor bacteriene sub influenţa antimicrobiană a făcut obiectul studiului actual.

Tipul infecţiei

În acest studiu am încercat să identificăm toate infecţiile care au apărut la pacientul cu transplant hepatic. Pe acestea le-am clasificat în funcţie de timp, situsul de apariţie al infecţiei, tipul de germene izolat, severitatea infecţiei. Am respectat un pachet de criterii, pe care le-am folosit pentru a defini infecţiile incluse în acest studiu. Dintre acestea: bacteriemiile, infecţiile ţesuturilor moi (celulitele), peritonitele, abcesele, colangitele, pneumoniile, infecţiile urinare, infecţiile fungice invazive au avut o rată foarte crescută de producere a şocului septic.

Mortalitatea prin infecţie s-a asociat atunci când pacientul s-a aflat încă sub multiplă terapie antibiotică şi antifungică, dar fără răspuns la tratament.

Recoltarea hemoculturii

În funcţie de tipul de infecţie apărut postoperator s-a decis recoltarea bilanţului bacteriologic, ce a inclus, pe lângă celelalte prelevate, şi hemocultura.

Am studiat hemoculturi pozitive (adevărat şi fals pozitive), negative (adevărate şi false negative) şi contaminate (diverse metode cauzatoare). Lotul total de prelevate aerobe şi anaerobe a însumat 1074 de probe, analizate şi observate în cei 3 ani (tabelul nr. 4).

Au fost identificate 223 de hemoculturi pozitive, respectiv o singură tulpină bacteriană izolată per flacon aerob (223 tulpini bacteriene). Au existat cazuri (0,1%) în care s-a detectat prezenţa a 2-3 germeni consecutiv din aceeaşi hemocultură, dar fără semnificaţie clinică.

Hemoculturile cu rezultat fals pozitiv au avut drept cauză modul de recoltare, respectiv contaminare. Au existat cazuri de falsă pozitivitate datorită schimbării temperaturii de incubare a automatului, însă culturile clasice la 48h s-au dovedit a fi negative.

În altă ordine de idei, hemoculturile adevărat negative au fost demonstrate prin culturi clasice negative la 48h. În unele cazuri a existat o discrepanţă între hemocultura negativă şi starea clinică (sepsis) a pacientului, fapt ce a îngreunat diagnosticul. Recoltarea imediat după prima doză de antibiotic şi de multe ori de pe acelaşi cateter de administrare a dus la rezultate fals negative în cadrul sepsisului.

Tehnica microbiologică

S-au inoculat, în condiţii aseptice, 8-10 ml sânge/flacon aerob, anaerob, micosis, cu incubare automată la 37°C; citirea periodică s-a efectuat cu ajutorul sistemului BACTEC 9010.

Examenul microscopic al hemoculturii pozitive a fost definitor prin interpretarea frotiului colorat cu albastru de metil, Gram, tuş de China, cu scopul studiului morfologiei şi mobilităţii bacteriene. Acesta are o importanţă majoră în orientarea diagnostică şi terapeutică.

Culturile bacteriene şi fungice au fost cultivate pe medii gelozate non selective, geloză Columbia cu 5% sânge de berbec incubate în atmosferă aerobă, anaerobă şi CO_2 şi alte medii -CLED, geloză lactozată, chrom agar, geloză Sabouraud.

Identificarea germenilor s-a practicat cu sistemul automat Phoenix (BDickinson) la care producătorul ne-a furnizat metoda de izolare directă a germenului din hemocultură pozitivă prin subinoculări în bulion ID cu reinoculare imediată în carduri de identificare biochimică a bacililor Gram negativi; rezultatele microbiologice obţinute la 18-24h au putut decide reorientarea schemei terapeutice.

Pentru rezultate cât mai exacte asupra tipării bacteriene,

am efectuat în paralel identificarea şi testarea susceptibilităţii cu sistemul Micronaut Skan (Merlin/Virotech) în carduri cu substrat biochimic şi enzimatic (IDS 6h-Merlin) şi cu timp de identificare de 6h.

Susceptibilitatea bacteriană s-a făcut prin metoda clasică difuzimetrică, pe mediu Mueller Hinton cu inocul standard de 0.5 McFarland; am efectuat şi detecţia concentraţiei minime inhibitorii (CMI) cu benzi E test (Liofilchem) şi automat cu ajutorul sistemelor descrise mai sus; interpretarea rezultatelor antibiogramei (sensibil, intermediar, rezistent) s-a făcut conform standardelor internaţionale CLSI 2011-M100-S21.(20)

Comunicarea rezultatelor s-a realizat conform protocoalelor internaţionale de interpretare, astfel: hemocultura pozitivă cu germenele „X" sau "hemocultura negativă la 7 zile".

REZULTATE

Infecţiile posttransplant hepatic sunt complicaţii cu o rata de mortalitate foarte mare.

Pentru scăderea mortalităţii este important de stabilit etiologia infecţei (diagnosticul microbiologic).

Hemocultura are o semnificaţie de mare rezonanţă în cadrul infecţiilor şi cu atât mai mult pentru stabilirea tratamentului antibiotic şi antifungic în funcţie de datele de laborator (antibiograma şi fungigrama).

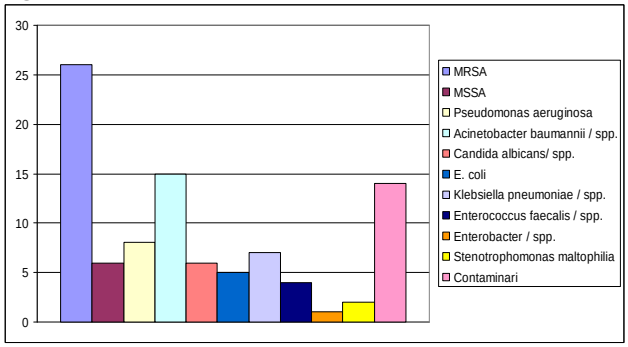
Stabilirea incipientă a etiologiei infecţioase din focar în timp rapid, precum şi depistarea şi identificarea germenului duce la ameliorarea până la vindecare a stării clinice a pacientului.

Altfel, evitarea pe cât posibil a infecţiilor bacteriene şi fungice şi implicit tratamentul prelungit cu antibiotice este o metodă de prevenţie a infecţiilor nosocomiale.

Tabelul nr. 1. Tulpini izolate şi testate în anul 2010

Tulpini izolate şi testate în anul 2010	Număr cazuri pozitive
MRSA	26
MSSA	6
Pseudomonas aeruginosa	8
Acinetobacter baumannii / spp.	15
Candida albicans/ spp. (glabrata, dubliniensis, krusei)	6
E. coli	5
Klebsiella pneumoniae / spp.	7
Enterococcus faecalis / spp.	4
Enterobacter / spp.	1
Stenotrophomonas maltophilia	2
Contaminări	14
Total	94

Figura nr. 1. Frecvenţa izolatelor în 2010



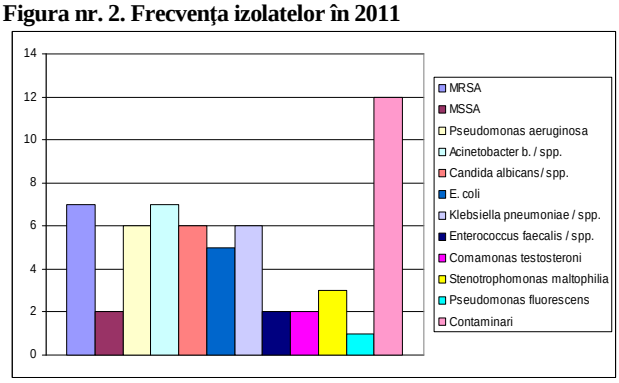
În anul 2010, din totalul de 440 de hemoculturi recoltate, 94 au fost pozitive şi 332 au fost raportate ca negative la 7 zile de la incubare (tabelul nr. 1, figura nr. 1). Germenii izolaţi din hemoculturi pozitive au prezentat, în general, multirezistenţă şi au fost consideraţi nozocomiali. Manevrele incorecte de recoltare (ex. recoltarea de pe catetere) au dus la contaminări în procent de 3.28%. Bilanţul hemoculturilor pozitive în 2010 a fost de 22.3%.

În anul 2011, din 322 de probe s-au izolat 59 tulpini pozitive şi 251 tulpini negative; un procent de 3.33% a fost reprezentat de contaminări (tabelul nr. 2, figura nr. 2). Bilanţul prelevatelor de sânge pozitive a reprezentat, în anul 2011, 16.3% din totalul recoltărilor.

Tabelul nr. 2. Tulpini izolate şi testate în anul 2011

Tulpini izolate şi testate în anul 2011	Număr cazuri pozitive
MRSA	7
MSSA	2
Pseudomonas aeruginosa	6
Acinetobacter b. / spp.	7
Candida albicans / spp.(krusei, glabrata)	6
E. coli	5
Klebsiella pneumoniae / spp.	6
Enterococcus faecalis / spp.	2
Comamonas testosteroni	2
Stenotrophomonas maltophilia	3
Pseudomonas fluorescens	1
Contaminări	12
Total	59

Figura nr. 2. Frecvenţa izolatelor în 2011



În anul 2012 s-au testat un total de 312 probe, din care 70 au fost probe pozitive şi 230 probe negative; contaminările au reprezentat 4%. Frecvenţa de izolare a bacililor Gram negativi a fost mai scăzută în acest an (23.3%), comparativ cu anul precedent (tabelul nr. 3, figura nr. 3). Bilanţul prelevatelor pozitive a reprezentat, în 2012, 23.3% din totalul recoltărilor cu predominanţa enterobacteriilor şi a germenilor nefermentativi.

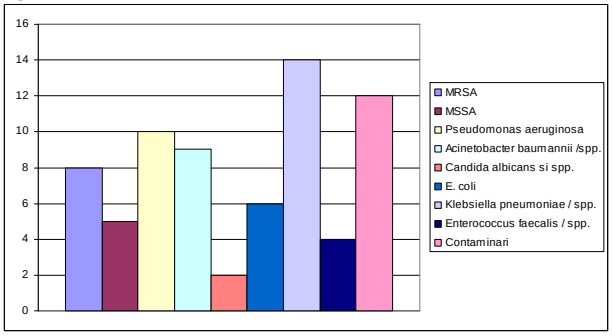
Tabelul nr. 3. Tulpini izolate şi testate în anul 2012

Tulpini izolate şi testate în anul 2012	Număr cazuri pozitive
MRSA	8
MSSA	5
Pseudomonas aeruginosa	10
Acinetobacter baumannii /spp.	9
Candida albicans şi spp.(glabrata)	2
E. coli	6
Klebsiella pneumoniae / spp.	14
Enterococcus faecalis / spp.	4
Contaminări	12
Total	70

Media probelor pozitive în cei 3 ani de studiu a fost de 20.6%. Enterobacteriile şi germenii nefermentativi au reprezentat 47,98%, stafilococii şi enterococii 28.69%, iar ciupercile 6.27%. Nu s-au detectat bacterii anaerobe în flacoanele anaerobe recoltate.

Dacă urmărim numărul total al prelevatelor pe fiecare an, se observă o scădere a acestora de la 440 de cazuri (94 pozitive), în 2010, la 312 cazuri (70 pozitive), în 2012; aceasta demonstrează îmbunătăţirea protocoalelor de lucru şi adaptarea terapiei antibiotice şi antifungice (ex. programul de dezescaladare antibiotică la pacientul critic, metodele moderne de izolare şi identificare a germenilor în laborator ş.a.) (Tabelul nr. 4).

Figura nr. 3. Frecvenţa izolatelor în 2012



Tabelul nr. 4. Sumar al rezultatelor în perioada 2010-2012

Hemoculturi BACTEC	Anul 2010 Nr.	Anul 2011 Nr.	Anul 2012 Nr.
Pozitive	94	59	70
Contaminări	14	12	12
Negative	332	251	230
Total	440	322	312

Multirezistenţa antibiotică şi antifungică

Datorită variabilităţii microorganismelor în raport cu antibioticele s-a observat creşterea constantă a tulpinilor cu caracter nozocomial. Majoritatea tulpinilor izolate (ex. bacili Gram negativi nefermentativi) au prezentat o multirezistenţă antibiotică la Ceftazidim (10.5%), Cefoperazonă (10.2%), Imipenem (8.5%), Aztreonam (8.8%), Amikacină (22.5%), Netilmicină (26.5%), Ciprofloxacină (16.5%), Tobramicină (6.5%), Gentamicină (12%) (Tabelul nr. 5).

Sensibilitatea tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* s-a dovedit a fi la Cefoperazonă-sulbactam, Meronem, Cefepim, Piperciliná-Tazobactam, Colistin.

La *Acinetobacter baumannii*, sensibilitatea a fost demonstrată pentru Colistin, Tigeciclină, Rifampicină, Ampicilină-sulbactam atât în vivo, cât şi în vitro. Administrarea de Colistin sau Tigeciclină în unele cazuri de sepsis post-transplant au rezolvat în sens favorabil, starea pacientului prin remiterea semnelor infecţioase. Tulpinile de *Klebsiella sp. pneumonae* au prezentat sensibilitate la Meronem, Colistin, Tigeciclină, Cefoperazonă-sulbactam, Amikacină.

În cazul tulpinilor de *Staphilococcus aureus* meticilin rezistente s-a evidenţiat o sensibilitate crescută, atât în vivo, cât şi în vitro la Teicoplanină, Linezolid, Ceftarolină fosamil,Vancomicină.

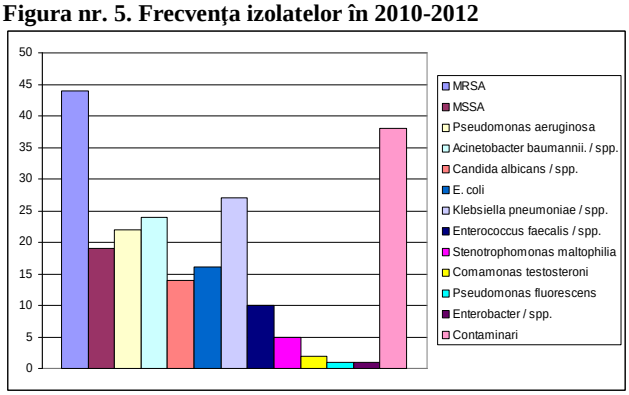
Tabelul nr. 5. Agenţi etiologici cu semnificaţie clinică izolaţi în 2010-2012

Agenţi etiologici; perioada 2010-2012	Număr cazuri/Frecvenţa %
MRSA	**44 / 23.7**
MSSA	**19 / 10.2**
Pseudomonas aeruginosa	**22 / 11.9**
Acinetobacter baumannii. / spp.	**24 / 12.9**
Candida albicans / spp.	**14 / 7.5**
E. coli	**16 / 8.6**
Klebsiella pneumoniae / spp.	**27 / 14.5**
Enterococcus faecalis / spp.	**10 / 5.4**
Stenotrophomonas maltophilia	**5 / 2.7**
Comamonas testosteroni	**2 / 1.08**
Pseudomonas fluorescens	**1 / 0.5**
Enterobacter / spp.	**1 / 0.5**
Contaminări	**38 / 17.04**
Total	**223 / 20.16**

Infecţia cu *Candida albicans* datorată tratamentului empiric sau profilactic pe timp îndelungat cu antibiotice şi/sau antifungice cu sau fără evidenţierea de culturi microbiologice a dus la apariţia de tulpini de *C. non albicans* rezistente la Fluconazol. Testarea sensibilităţii la antifungice a demonstrat atât în vivo, cât şi în vitro eficienţa antifungicelor precum: Caspofungin, Anidulafungin sau Voriconazol.

La pacientul transplantat hepatic cu sepsis pulmonar (ex. reintubare, cateterizări), sepsis abdominal (ex. reintervenţii pentru sângerări majore, abcese, fistule, reconstrucţii vasculare, detrombozări ş.a) sau cu alte situsuri de pornire, terapia de dezescaladare a fost ideală pentru supravieţuirea pacientului. Aceasta a constat în: Meronem sau Imipenem, Teicoplanină sau Linezolid, Caspofungin sau Voriconazol sau Anidulafungin. Apariţia culturilor microbiologice, izolarea şi identificarea germenului precum şi determinarea susceptibilităţii bacteriene şi fungice au reorientat schema antibiotică şi antifungică.

Figura nr. 5. Frecvenţa izolatelor în 2010-2012



Selecţia tulpinilor multirezistente atât bacteriene cât şi fungice rămâne o problemă încă în observaţie generală.

DISCUŢII

Prin acest studiu am încercat să oferim o descriere amănunţită a frecvenţei de apariţie în hemocultură a germenilor patogeni cauzatori de infecţii survenite la pacientul transplantat hepatic. Hemocultura rămâne un marker de diagnostic bacteriologic în cadrul infecţiilor cu germeni Gram negativi, Gram pozitivi, aerobi şi anaerobi, fungi şi ciuperci.

Aplicarea tratamentului antibiotic ţintit conform antibiogramei duce la creşterea ratei de supravieţuire a pacientului. Monitorizarea microbiologică înainte şi după transplant prin prelevarea de probe rămâne primordială în detectarea şi tratarea la timp a infecţiilor.

Infecţiile apărute după transplantul hepatic rămân în continuare o cauză de mortalitate. În studiul nostru mortalitatea prin infecţii după transplantul hepatic a reprezentat peste 42.9% (22/195) (ex. bacilli gram negativi nefermentativi multirezistenţi combinaţi cu MRSA şi *Candida albicans şi non albicans*). La aceşti pacienţi s-au izolat din hemocultură germeni cu caracter puternic patogen şi cu multirezistenţă fenotipică. (Tabelul nr. 5)

Studiile lui Kusne et.al arată că mortalitatea generală a fost de 26/101 (26%), respectiv 23 - 26 de decese (88%) fiind asociate cu infecţia.(11)

Sumarizând rezultatele din studiul nostru în perioada 2010-2012 se observă că numărul de tulpini izolate din hemoculturi pozitive şi asociate cu infecţia a fost semnificativ mai mică pe măsură ce evoluţia se schimbă. (Tabelul nr. 4) Astfel se observă declinul mortalităţii (42.9%) versus creşterea supravieţuirii, în timp ce progresele tehnice în chirurgie şi alte ramuri medicale au avansat continuu.

În ultima vreme, conform studiilor internaţionale şi din Statele Unite, enterobacteriile au căpătat rezistenţă antibiotică; acestea arată o frecvenţă a infecţiilor cu germeni Gram negativi nozocomiali de peste 63%.(12) În studiul nostru, frecvenţa infecţiilor cu bacterii Gram negative fermentative şi nefermentative multirezistente a fost de 47.98%, raport ce corespunde studiilor. La 20-40% dintre pacienţii transplantaţi hepatic se produce şoc septic

datorat infecţiilor cu bacterii Gram negative, ceea ce creşte gradul de mortalitate prin infecţii bacteriene şi fungice. Cele mai multe infecţii nozocomiale cu bacili şi cocobacili Gram negativi au apărut după manevre chirurgicale şi de terapie intensivă.(13) În studiul nostru, spre exemplu, infecţiile cu *Acinetobacter baumanii* au reprezentat 12.09%, procent apropiat datelor din literatură. Sensibilitatea la Colistin şi Tigeciclină rămâne tributară în cazul acestor infecţii şi este încă în observaţie în era modificărilor de conformaţie genetică bacteriană.

În ciuda schimbărilor recente epidemiologice de transformare a tulpinilor de MRSA, utilizarea clinică a antibioticelor noi şi îmbunătăţirea terapiilor de susţinere, fac ca mortalitatea acestor infecţii să fie de 30%. Clinic, infecţiile cu *Stafilococ auriu* apar în special în primele 3 luni de transplant şi duc la: pneumonii, infecţii ale plăgilor chirurgicale şi bacteriemii, şoc septic (detectat foarte frecvent în hemoculturi).(14) În studiul nostru s-au izolat 23.7% tulpini de MRSA din hemocultură.

După unele studii, infecţiile invazive cu *Candida albicans* sau *C. non albicans* în transplantul hepatic au o rată de mortalitate cuprinsă între 5-77% şi o incidenţă de 4-42%.(15,16) În studiul nostru, infecţiile sistemice cu ciuperci au reprezentat 7.5%.

Wisplinghoff H. et al. prezintă speciile de Candida ca cei mai frecvenţi patogeni nozocomiali, ceea ce contribuie semnificativ la creşterea morbidităţii şi mortalităţii. Datele longitudinale cu privire la epidemiologia infecţiilor sistemice cu Candida sunt încă limitate.(17,18)

Toate echinocandinele au demonstrat o activitate bună pentru *Candida spp*., inclusiv *C. parapsilosis*, dar numai 38.1% din speciile de C. glabrata testate au fost sensibile la caspofungină.(19) Sensibilitatea la echinocandine (Caspofungin, Anidulafungin, Voriconazol ș.a) a fost demonstrată pentru specii de *Candida glabrata* şi alte specii.(20,21)

În studiul nostru, izolatele de *Candida albicans* şi *spp*. au avut o eficienţă sporită la antifungice atât în vivo, cât şi în vitro (ex. CMI-Caspofungin-0.064 µg/dl, Anidulafungin 0.094 µg/dl pentru specii de *Candida glabrata*).

CONCLUZII

Diagnosticarea bacteriologică prin detecţia germenilor din hemocultură, precum şi administrarea terapiei antibiotice şi antifungice la timp, conform testelor de laborator, rămâne o prioritate globală în ceea ce priveşte supravieţuirea.

Utilizarea de sisteme microbiologice noi, performante, de recoltare, izolare, identificare şi testare a susceptibilităţii în noua eră a antibioticelor şi antifungicelor moderne poate duce la îmbunătăţirea calităţii vieţii pacientului transplantat hepatic.

Notă:

Cu această ocazie mulțumesc domnului Profesor Doctor Irinel Popescu pentru suport și susținere în cariera profesională. Mulțumesc, totodată, colaboratorilor echipei de transplant pentru inițiere, îndrumare și încurajare.

REFERINŢE

1. Rossaro L, Wylie C. Increasing the Chance of Receiving Liver Transplantation by Multiple Listing the HCV Advocate Medical Writers' Circle •the Hepatitis C Support Project;2001:1.
2. http://optn.transplant.hrsa.gov/PoliciesandBylaws2/policies/pdfs/policy_8.pdf, October 31, 2013 3.6- 7.
3. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy A, Prognosis în primary biliary cirrhosis: model for decision making, Hepatology 1989;10(1):1.
4. Varghes J, Gomathy N, Rajashekhar, et al. Perioperative bacterial infecţions în deceased donor and living donor liver transplant recipients. J Clin Exp Hepatol 2012;2:35-41.
5. Bowden RA, Ljungman P, Paya CV. Transplant Infections, Risk and epidemiology of infections after liver transplantation, LW&W, II ed 200;9:121-131.
6. Levy MM, Fink MP Marshall JC et al, 2001, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference; Important report of the Sepsis Definitions Conference and introduction the PIRO concept, în Textbook of Critical Care by J. L. Vincent, Septic Shock, Crit Care Med 2003:31;1250-6.
7. Zingg W, Eggimann P, Pittet D. Acute Bloodstream Infecţion în Textbook of Critical Care by prof. J.L.Vincent, Bruxelles, Sixth ed, vol 2, Elsevier 2011:132:1004-1009.
8. George DL, Arnow PM, Fox AS et al. Bacterial infecţion as a complication of liver transplantation ; epidemiology and risk factors.Rev Infect Dis 1991;13:387-396.
9. Sganga G, Spanu T, Bianco G, et. al. Bacterial bloodstream infecţions în liver transplantation: etiologic agents and antimicrobial susceptibility profiles. Transplantation Proceedings 09/2012;44(7):1973-6.
10. Murray PR, Thomson R, Miller MJ. Manual of Clinical Microbiology, Specimen Collection, Transport and Processing: Bacteriology, 8th ed. ASM Press 2003;1:286-290.
11. Kusne S, Dummer JS, Singh N et al. Infections after Liver Transplantation: An Analysis of 101 Consecutive Cases; Medicine (Baltimore) 1988 March;67(2):132-143.
12. Winston DJ, Emmanouilides C, Busuttil RW, Infecţions în liver transplant recipients, Clin. Infect Dis 1995;21:1077-1089.
13. George DL, Arnow PM, Fox AS, et al. Bacterial infection as a complication of liver transplantation: Epidemiology and risk factors, Rev Infect Dis 1991:13:387-396.
14. J. Torre-Cisneros, C. Herrero, E. Cañas, J. Reguera, M. de la Mata, M. Gómez-Bravo, High Mortality Related with Staphylococcus aureus bacteremia After Liver Transplantation, Journal of Clinical Microbiology &Infecţion Disease, Springer J 2007;24-37.
15. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, et al., Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. Liver Transpl 2003:9:605-611.
16. P. Munoz, A. Burillo, E. Bouza, Mold Infecţions after Solid Organ Transplantation 2003;30):483-500.
17. Pastacaldi S, Teixeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs AK., Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: A review of no surgical causes Liver Transpl 2001:7:75-81.
18. Bubak ME, Porayko MK, Krom RA, Wiesner RH. Complication of liver biopsy în liver transplant patients; increased sepsis associated with choledochojejunostomy.Hepatology 1991;14:1063-1065.
19. Wisplinghoff H, Ebbers J, Geurtz L et al. Nosocomial bloodstream infecţions due to Candida spp. în the USA: Species distribution, clinical features and antifungal susceptibilities, International Journal of Antimicrobial Agents, Clinical Article, abstract 2013;12-23.
20. Davise H. Larone, Medically Important Fungi, A Guide to identification, Identification of fungi în Culture, 5th edition, 2011;69:105-115.
21. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement, M100-S21 2013;31(1).