

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

Rezumat al tezei

**IDENTIFICAREA FENOTIPURILOR BACTERIENE REZISTENTE LA
ANTIBIOTERAPIE IMPLICATE ÎN PATOGENEZA RINOSINUSALĂ –
FACTOR DE PREDICȚIE ÎN OPTIMIZAREA TRATAMENTULUI ȘI
PROGNOSTICULUI EVOLUTIV**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. CODRUȚ SARAFOLEANU

Student-doctorand:

Iulia – Marina Sabaru

2019

CUPRINS

I.	Partea Generală	
1.	Patologia infecto-inflamatorie rinosinusală – rinosinuzita.....	1
1.1.	Introducere.....	1
1.2.	Definiție.....	1
1.3.	Clasificare.....	1
1.4.	Rinosinuzita acută (definiție, clasificare, epidemiologie, diagnostic pozitiv, complicații, tratament).....	2
1.5.	Rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali (definiție, clasificare, epidemiologie, etiopatogenie, diagnostic, complicații, tratament).....	4
2.	Elemente de microbiologie în patogeneza rinosinuzitelor acute bacteriene și cronice suprainfectate bacterian.....	7
3.	Rezistența antimicrobiană.....	7
II.	Contribuții personale	
4.	Ipooteza de lucru.....	8
5.	Obiective generale.....	8
6.	Metodologia generală a cercetării.....	8
7.	Rezultatele studiului.....	10
7.1.	Identificarea fenotipurilor bacteriene rezistente la antibioterapie implicate în patogeneza rinosinuzitelor acute bacteriene.....	10
7.1.1.	Spectrul bacterian în rinosinuzitele acute bacteriene.....	11
7.1.2.	Analiza statistică a metodelor de recoltare a secreției rinosinusale. Validarea metodei de recoltare de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic	11
7.1.3.	Testarea sensibilității la antibiotice – identificarea bacteriilor rezistente la antibioterapie în RSAB.....	12
7.1.4.	Testarea eficacității clinice.....	13
7.2.	Identificarea fenotipurilor bacteriene rezistente la antibioterapie implicate în patogeneza rinosinuzitelor cronice.....	14
7.2.1.	Spectrul bacterian în rinosinuzita cronică.....	14
7.2.2.	Validarea metodei de recoltare a secreției nazale – de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic.....	15
7.2.3.	Testarea sensibilității la antibiotice – identificarea bacteriilor rezistente la antibioterapie în RSC.....	15
7.2.4.	Testarea eficacității clinice a tratamentului în RSC cu sau fără polipi nazali.....	16
8.	Concluzii.....	17

8.1. Spectrul bacterian în rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali	17
8.2. Tulpinile rezistente la antibioterapie și identificarea tratamentului antibiotic corect în rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali	18
8.3. Validarea metodei de recoltare a secreției nazale de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic	19
8.4. Observații clinice privind evoluția rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică	19
9. Bibliografie selectivă.....	21

I. PARTEA GENERALĂ

1. Patologia infecto-inflamatorie rinosinusală – rinosinuzita

1.1. Introducere

Rinosinuzita (RS) reprezintă una dintre cele mai importante afecțiuni infecto-inflamatorii ale cailor respiratorii superioare, având în vedere frecvența cu care este întâlnită în populație și implicațiile socio-financiare generate.

Statisticile recente arată că rinosinuzita este una dintre cele mai des diagnosticate afecțiuni la nivel mondial, cu o prevalență de aproximativ 12%. [1] Este asociată cu un puternic impact negativ asupra calității vieții și implică o serie de costuri ridicate ale sistemelor de sănătate având în vedere numărul zilelor de concediu medical, vizitele medicale, rețetele prescrise și intervențiile chirurgicale adresate pacienților cu acest diagnostic.

1.2. Definiție

Din punct de vedere clinic, rinosinuzita este o “inflamație la nivelul nasului și sinusurilor paranazale, caracterizată de două sau mai multe simptome, dintre care unul ar trebui să fie obstrucția nazală sau rinoreea (anterioară sau posterioară), iar celelalte – durere/presiune facială, hiposmie/anosmie.[2]

Elementele paraclinice care sunt considerate a caracteriza rinosinuzita sunt:

- aspecte endoscopice: polipi nazali, secreții mucopurulente prezente la nivelul meatului nazal mijlociu, edem/obstrucție la nivelul meatului nazal mijlociu
- aspecte CT: modificări ale mucoasei la nivelul complexului ostiomeatal sau la nivelul sinusal. [2]

1.3. Clasificare

Având în vedere variabilitatea factorilor care determină stabilirea unui diagnostic exact de rinosinuzită, clasificarea acestora ar trebui făcută având în vedere mai multe criterii: tipul clinic, sediul (sinusurile afectate), microorganismul implicat, durata simptomatologiei, lipsa/prezența complicațiilor, severitate.

1.4.Rinosinuzita acută

Definiție

Rinosinuzita acută este caracterizată prin instalarea bruscă a două sau mai multe simptome, dintre care unul trebuie să fie obstrucția nazală sau rinoreea (anterioară sau posterioară), iar celelalte pot fi durerea/ presiunea facială și hiposmia/anosmia, care durează mai puțin de 12 săptămâni. În condițiile unor episoade recurente, trebuie să existe intervale libere de simptomatologie. [2]

Clasificare

Rinosinuzita acută (RSA) poate fi virală (așa-zisa “răceală banală”) sau postvirală (suprainfectată bacterian).

RSA suprainfectată bacterian este sugerată de prezența a cel puțin trei dintre următoarele simptome/semne: rinoree unilaterală sau rinoree purulentă posterioară, durere în aria de proiecție sinusală, febră (>38°C), nivel crescut al VSH/CRP, accentuarea simptomatologiei după o fază inițială ușoară de boală. [2]

Epidemiologie

Conform EP³OS 2012, rata prevalenței RSA variază între 6-15%. [2] Se estimează că doar în 0,5-2% dintre acestea se suprainfectează bacterian dezvoltând rinosinuzita acută bacteriană (RSAB). [3]

Diagnosticul pozitiv al rinosinuzitei acute

RSA este o afecțiune banală, care, în general, este autolimitantă sau care are o evoluție favorabilă, până la rezoluție sub tratament. RSA apare în contextul unei infecții virale acute de căi respiratorii superioare, cu simptome persistente mai mult de 10 zile sau care se agravează după 5 zile. [4]

Diagnosticul este de cele mai multe ori clinic și se bazează pe prezența simptomelor tipice: obstrucție nazală, rinoree, durere facială sau presiune în aria de proiecție a sinusurilor, hiposmie.

Examenul clinic bazează pe o serie de manevre diagnostice: rinoscopia anterioară, endoscopia nazală, endoscopia sinusală (sinusoscopia), inspecția și palparea sinusurilor.

Investigațiile paraclinice se referă la: examenul bacteriologic, radiografiile convenționale, investigații imagistice (CT), analize de laborator (VSH, PCR), oxidul nitric nazal.

Complicațiile rinosinuzitelor acute

Rinosinuzitele acute pot avea, în anumite condiții etiopatogenice, evoluție nefavorabilă cu dezvoltarea unor complicații osoase, orbitare sau intracraniene.

În perioada preantibiotică, complicațiile survenite în urma rinosinuzitelor reprezentau un eveniment mai frecvent, iar evoluția era fulminantă și cu un prognostic negativ.

În prezent, atât metodele diagnostice, cât și tratamentul antibiotic, au făcut ca incidența acestor evenimente și mortalitatea asociată acestora să scadă semnificativ.

Tratamentul rinosinuzitei acute

Cele mai multe studii clinice au dovedit că această afecțiune răspunde la tratament simptomatic, de cele mai multe ori nefiind necesară adăugarea unui antibiotic în schema terapeutică. În cazurile de rinosinuzită severă (sindrom febril, durere facială de intensitate mare), schema poate asocia, însă, corticosteroidului intranazal, un antibiotic.

Tratamentul antibiotic în rinosinuzita acută

Conform datelor NAMCS (National Ambulatory Medical Care Survey) – SUA, rinosinuzita ocupă al cincilea loc în lista afecțiunilor pentru care este prescris un antibiotic.[2]

Un studiu recent a demonstrat faptul că tratamentul antibiotic ar trebui indicat în condiții speciale, având în vedere că procentul rinosinuzitelor acute considerate vindecate fără acesta este de 80%, iar procentul rinosinuzitelor cu evoluție asemănătoare, dar din a căror schema a făcut parte și antibioticul este 90%. [5] Concluzia desprinsă a fost că tratamentul antibiotic ar trebui păstrat pentru rinosinuzitele acute bacteriene severe/cu complicații. [6]

În ceea ce privește perioada administrării, se consideră că în rinosinuzita acută este de preferat utilizarea unui antibiotic pentru o perioadă scurtă de timp (5-10 zile) – în vederea evitării efectelor adverse, obținerii unei complianțe crescute a pacientului la tratament și costuri mai scăzute. [7]

Discuția privind tipul de antibiotic folosit (având în vedere că de cele mai multe ori diagnosticul este clinic și nu este confirmat bacteriologic) este complex, iar rezultatele studiilor diverse.

1.5.Rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

Definiție

Rinosinuzita cronică, cu sau fără polipi nazali, se definește prin prezența a două sau mai multe simptome, dintre care una ar trebui să fie obstrucția nazală sau rinoreea (anterioară sau posterioară), iar celelalte – durerea/presiune facială și/sau hiposmia/anosmia, pe o perioadă mai mare de 12 săptămâni.[2]

Simptomatologia ar trebui să fie susținută de semne endoscopice:

- polipi nazali
- rinoree mucopurulentă cu originea la nivelul meatului nazal mijlociu
- edem al mucoasei nazale de la nivelul meatului nazal mijlociu

și sau imagistice (CT):

- modificări cu aspect patologic ale mucoasei de la nivelul complexului ostiomeatal sau sinusal.[2]

Clasificare

Rinosinuzitele cronice pot fi:

- A. fără polipi nazali
- B. cu polipi nazali (examenul clinic evidențiază formațiuni polipoide la nivelul meatului nazal mijlociu bilateral)

Epidemiologie

A. Rinosinuzita cronică fără polipi nazali

Având în vedere toate acestea, studiile comunică o prevalență cuprinsă între 5-15%, atât în Europa, cât și în SUA.[2]

B. Rinosinuzita cronică cu polipi nazali

Prevalența rinosinuzitei cronice cu polipi nazali se încadrează între 0,5-4,2%, cu o rată ușor crescută în populația astmatică (6,7%).[8]

Etiopatogenia rinosinuzitei cronice cu sau fără polipi nazali

În mod tradițional, etiologia rinosinuzitei cronice fără polipi nazali a fost atribuită episoadelor acute incomplet tratate, iar formele cu polipi nazali atopiei severe. Cu timpul, s-a încercat identificarea agentului etiologic, precum și lanțul patologic în RSC, dar până astăzi nu s-a putut emite o teorie unică, general valabilă și unanim acceptată.

În continuare se pornește de la ideea unei boli cu etiologie multifactorială, cu atât mai mult cât cele două forme clinice, cu sau fără polipi nazali, par să aibe mecanisme etiopatogenice diferite într-o oarecare măsură.

Agenți etiologici în rinosinuzitele cronice sunt: bacteriile, funghi, alergeni, virusurile, toxinele.

Diagnosticul rinosinuzitei cronice

În mod frecvent diagnosticul de rinosinuzită cronică este unul empiric. Astăzi sunt, însă, valabile o serie de investigații clinice și paraclinice care tranșează diagnosticul, putându-se stabili agentul etiologic, factorii favorizanți prezenți, sediul, tipul și particularitățile cazului.

Simptomatologie

Diagnosticul clinic al rinosinuzitei cronice cu sau fără polipi nazali se bazează pe prezența simptomelor principale: obstrucție nazală, rinoree anterioară și/sau posterioară mucopurulentă, presiune facială sau cefalee, hiposmie/anosmie, însoțite de o serie de simptome secundare, locale sau generale, care pot fi sau nu prezente. [2]

Simptomatologia ar trebui să fie susținută de semne endoscopice:

- polipi nazali
- rinoree mucopurulentă cu originea la nivelul meatului nazal mijlociu
- edem al mucoasei nazale de la nivelul meatului nazal mijlociu

și/sau imagistice (CT):

- modificări cu aspect patologic ale mucoasei de la nivelul complexului ostiomeatal sau sinusal.[2]

Complicațiile rinosinuzitelor cronice

Complicațiile rinosinuzitelor cronice cu sau fără polipi nazali sunt mult mai rare și mai puțin dramatice comparativ cu cele întâlnite în rinosinuzitele acute, dar în anumite situații pot fi mai dificil de tratat.

De cele mai multe ori, complicațiile rinosinuzitelor cronice se referă la:

- Mucocele
- Osteită
- Procese de eroziune osoasă
- Metaplazie osoasă
- Neuropatie optică.[2]

Tratamentul rinosinuzitei cronice cu sau fără polipi nazali

Tratamentul rinosinuzitei cronice cu corticosteroid intranasal

Tratamentul topic cu corticosteroid s-a demonstrat că are un impact pozitiv în ceea ce privește evoluția bolilor inflamatorii ale tractului respirator superior și inferior.

În tratamentul rinosinuzitei cronice cu polipi nazali, corticosteroizii intranasali și-au dovedit în numeroase studii eficacitatea, ameliorând semnificativ simptomatologia și obținându-se de cele mai multe ori și un rezultat cuantificabil obiectiv (scăderea gradului polipozei, scorului endoscopic etc). [2]

Tratamentul cu corticosteroizi sistemici în rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

În ceea ce privește tratamentul cu corticosteroizi sistemici în rinosinuzita cronică fără polipi nazali, există o bază de date insuficientă [9]

Tratamentul cu corticosteroid sistemic în rinosinuzita cronică cu polipi nazali este unul frecvent folosit, mai ales concomitent sau imediat urmat de cel topic. [2,10]

Tratamentul cu antibiotic în rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

În ceea ce privește tratamentul antibiotic în rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali, se poate discuta de administrare de scurtă durată (< 4 săptămâni) sau administrare de lungă durată (> 4 săptămâni).

Nu există documentate momentan studii privind eficacitatea antibioticului administrat pe termen scurt comparativ cu placebo în rinosinuzita cronică fără polipi nazali.

Antibiototerapia pe termen lung în tratamentul rinosinuzitei cronice a fost luată în considerare.

Alte tipuri de agenți medicamentoși în rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

De multe ori schema de tratament a rinosinuzitei cronice cuprinde și alte principii medicamentoase precum antihistaminice, mucolitice, expectorante, medicamente homeopate, inhibitori de pompă de protoni, decongestionante nazale etc, în ciuda faptului că acestea NU sunt recomandate în ghidurile de tratament de specialitate.

2.Elemente de microbiologie în patogeneza rinosinuzitelor acute bacteriene și cronice suprainfectate bacterian

În ceea ce privește spectrul bacterian al RSAB, acesta este alcătuit, în principal, din *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* și *Staphylococcus aureus*. Tabloul este completat de alte specii streptococice și bacterii anaerobe. [149,150,151] De notat că recent *Staphylococcus aureus* a fost luat în considerare ca fiind un patogen în RSAB, în anii precedenți considerându-se că prezența acestuia denotă contaminarea probei recoltate. Astfel, studiile îl consideră patogen în aproximativ 10% din cazurile de RSAB. [2]

În ceea ce privește importanța bacteriilor în etiologia rinosinuzitelor cronice, aceasta reprezintă încă un motiv de dezbatere și un obiect al studiilor științifice viitoare.

Studiile privind microbiomul rinosinuzitei cronice au evidențiat o incidență crescută pentru *Staphylococcus aureus*, diverse tulpini de bacterii Gram negative și germeni anaerobi. [2]

3.Rezistența antimicrobiană

Problematica rezistenței antimicrobiene este una importantă și datele obținute în urma studiului nostru vor fi comparate cu date din literatura de specialitate recentă în Partea Specială a prezentei lucrări. Astfel, situația actuală a țării noastre în ceea ce privește rezistența antibacteriană a patogenilor implicați în patogeneza rinosinuzitei acute bacteriene și cronice suprainfectată bacterian va fi analizată atât prin prisma datelor oficiale, dar și cu ajutorul rezultatelor obținute.

II.CONTRIBUȚII PERSONALE

4. Ipoteza de lucru

Ipoteza de lucru a cercetării noastre a pornit după analiza atentă a ultimelor studii care vizează rinosinuzita. Acestea comunică modificarea spectrului bacterian în rinosinuzitele acute și cronice în SUA și UE. Există o lipsă de informații în ceea ce privește acest subiect în țara noastră. De asemenea, conform statisticilor, România se aliniază tendinței de creștere a rezistenței la antibiotice și mai mult decât atât, se plasează printre primele țări din UE în acest sens.

5. Obiective generale

Având în vedere cele expuse anterior, prezenta lucrare are următoarele obiective generale:

1. Identificarea speciilor bacteriene implicate în etiologia rinosinuzitelor acute bacteriene și cronice în populația României
2. Identificarea tulpinilor microbiene rezistente la antibioterapia clasică în rinosinuzitele acute bacteriene și cronice și stabilirea unor noi strategii terapeutice pornind de la aceste rezultate
3. Validarea metodei de recoltare a materialului pentru examenul microbiologic de la nivelul meatului nazal mijlociu sau superior sub control endoscopic – având în vedere disponibilitatea și caracterul neinvaziv al acesteia.

6. Metodologia generală a cercetării

În perioada ianuarie 2014 - decembrie 2017 am realizat un studiu prospectiv pe un lot de 100 de pacienți selectați din Clinica de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială și Ambulatoriul de specialitate ale Spitalului Clinic “Sfânta Maria” din București.

Dintre cei 100 de pacienți incluși în studiu

- ✓ 51 de pacienți au fost diagnosticați cu rinosinuzită acută bacteriană
- ✓ 49 de pacienți au fost diagnosticați cu rinosinuzită cronică suprainfectată bacterian.

Au fost incluși în studiu pacienți de sex feminin sau masculin cu vârsta peste 18 ani diagnosticați cu rinosinuzită acută sau cronică (suprainfectată bacterian).

Studiul a presupus 3 sau 4 vizite, în funcție de evoluție. Astfel, **prima vizită** a fost cea în care s-a stabilit și includerea în studiu a pacienților (accept completat și semnat de către aceștia). De asemenea, li s-a cerut să completeze un chestionar care cuprinde o scală analog-vizuală referitoare la simptomatologia pe care aceștia o acuzau. Pacienților li s-a făcut o anamneză minuțioasă, examen clinic ORL, examen endoscopic nazal (înainte și după anemizarea mucoasei nazale cu meșe cu vasoconstrictor). Recoltarea materialului pentru examenul bacteriologic s-a făcut în timpul celui de-al doilea examen endoscopic. De asemenea, pacientul a efectuat examen computer tomograf pentru susținerea și confirmarea diagnosticului stabilit clinic. După efectuarea acestor investigații, pacienții au fost evaluați de către un medic anestezișt în vederea efectuării unei sinusoscopii cu anestezie potentate i.v. care să permită recoltarea secreției patologice de la nivel sinusal. Pacienții diagnosticați cu rinosinuzită acută au primit tratament simptomatic.

Cea de-**a doua vizită** a fost stabilită la 72 de ore după prima vizită. În această vizită s-au analizat rezultatele examenului bacteriologic și antibiogrammei și s-a stabilit tratamentul antibiotic atât în cazul rinosinuzitelor acute (cu durată de 10 zile), cât și în cazul celor cronice (cu durată de 14 zile). S-a optat pentru antibioticul cu cea mai mică concentrație minimă inhibitorie dintre cele frecvent utilizate în țara noastră pentru tratamentul rinosinuzitelor. În cazul pacienților cu rinosinuzită cronică, tratamentul a fost completat și de alte principii terapeutice conform ghidurilor internaționale.

A treia vizită este prevăzută la 10 zile de la începerea tratamentului antibiotic în cazul pacienților diagnosticați cu RSAB și la 14 zile pentru pacienții cu RSC cu sau fără polipi nazali. În această vizită fiecare pacient a primit din nou fișa cu scala analog-vizuală în vederea evaluării clinice subiective. De asemenea, eficacitatea clinică a tratamentului a fost evaluată prin examenul clinic și examenul endoscopic. Eficacitatea tratamentului antibiotic a fost reevaluată prin recoltarea secreției rinosinusale sub control endoscopic de la același nivel de la care s-a recoltat și la vizita I.

În cazul în care examenul microbiologic s-a negativat, s-au luat în considerare două situații:

- pacienții care au avut examen bacteriologic negativ și care au avut un scor VAS mai mic decât cel dela vizita I – pentru aceștia studiul s-a încheiat.

- pacienții care au avut examen bacteriologic negativ, dar care la această vizită au avut un scor VAS mai mare sau egal cu cel precedent:
- ❖ pacienților cu RSAB li s-a completat schema terapeutică cu corticosteroid sistemic sau s-a luat în considerare tratamentul chirurgical
- ❖ pacienții cu RSC continua tratamentul cu corticosteroid intranazal până la 3 luni când vor fi reevaluați în afara studiului
- pacienții cu examen microbiologic pozitiv au primit tratament antibiotic conform celei de-a doua antibiograme, în cazul RSAB : 10 zile, iar în cazul RSC: 14 zile.

Cea de-a **4-a vizită** a fost prevăzută pentru pacienții care la vizita anterioară au avut examen bacteriologic pozitiv sau care în ciuda vindecării din punct de vedere bacteriologic au avut un VAS egal sau mai mare comparativ cu prima vizită a studiului. În această vizită este, practic, repetat protocolul vizitei anterioare. Astfel, pacienții la care examenul microbiologic al secrețiilor rinosinusale a confirmat vindecarea bacteriologică și au avut un VAS mai mic comparativ cu vizita III au încheiat studiul. Pentru pacienții cu examen bacteriologic pozitiv (nu au existat cazuri în studiul nostru) era prevăzută o evaluare clinic-paraclinică de specialitate în cadrul Institutului Național de Boli Infecțioase “Prof. Matei Balș”. Pacienții cu un VAS crescut sau nesemnificativ diminuat comparativ cu cel precedent au fost internați în Clinica de Otorinolaringologie și Chirurgie Cervico-Facială a Spitalului Clinic “Sfânta Maria” în vederea tratamentului chirurgical de specialitate.

7. Rezultatele studiului

7.1. Identificarea fenotipurilor bacteriene rezistente la antibioterapie implicate în patogeneza rinosinuzitelor acute bacteriene

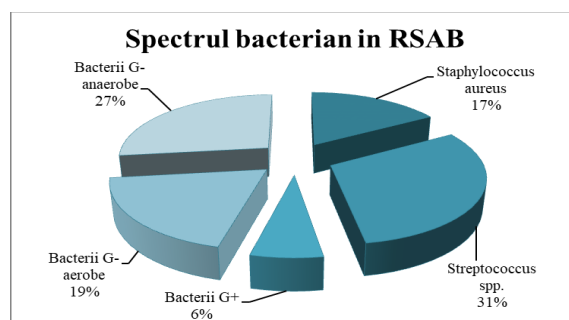
Primul studiu al cercetării noastre s-a desfășurat pe un lot de pacienți diagnosticați cu rinosinuzită acută bacteriană. Lotul a fost alcătuit din 51 de pacienți adulți, 28 de sex feminin și 23 de sex masculin. Aceștia au avut vârste cuprinse între 22 și 87 de ani. Majoritatea pacienților (84,31%) au provenit din mediul urban, având în vedere că

aceștia au fost selectați dintre pacienții care s-au prezentat în ambulatoriul de specialitate ORL al Spitalului Clinic “Sfânta Maria” din București.

7.1.1. Spectrul bacterian în rinosinuzitele acute bacteriene

În ceea ce privește microorganismele identificate în RSAB, la 51 de pacienți s-au identificat 26 de tipuri diferite de bacterii.

Pentru ilustrarea spectrului bacterian s-a recurs la clasificarea bacteriilor astfel: specii de streptococi, *Staphylococcus aureus*, bacterii Gram pozitive, bacterii Gram negative aerobe, bacterii Gram negative anaerobe.



S-au înregistrat 21 de culturi polimicrobiene, cu 2,3,4 sau chiar 5 bacterii.

7.1.2. Analiza statistică a metodelor de recoltare a secreției rinosinusale. Validarea metodei de recoltare de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic.

Secrețiile pentru culturi, au fost colectate prin două metode: sub control endoscopic de la nivelul meatului nazal și prin sinuscopie diameatică.

Procentul de sensibilitate al recoltării de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic în studiul nostru este de 91,84%, ceea ce îi oferă un grad înalt de siguranță.

7.1.3. Testarea sensibilității la antibiotice – identificarea bacteriilor rezistente la antibioterapie în RSAB

❖ Sensibilitatea generală la Amoxicilină-acid clavulanic:

Conform așteptărilor, procentul general de rezistență al bacteriilor studiate la Amoxicilină-acid clavulanic depășește 50%.

❖ Sensibilitatea generală la Cefiximă:

Antibiogramele efectuate au arătat ca aproximativ un sfert dintre tulpinile testate au fost sensibile la cefiximă.

❖ Sensibilitatea generală la Claritromicină :

În studiul nostru procentul cazurilor în care bacteriile au fost rezistente la Claritromicină a fost 52,06%.

❖ Sensibilitatea generală la Levofloxacină :

În studiul nostru sensibilitatea bacteriilor la Levofloxacină a fost de 96,25%.

În continuare s-a investigat sensibilitatea fiecărui grup de specii bacteriene (așa cum au fost grupate în vederea analizei statistice) la antibioticele considerate.

➤ Analiza pentru Streptococi :

Levofloxacina a fost cea mai eficientă, sensibilitatea streptococilor la acest antibiotic fiind mai mare față de restul antibioticelor (în toate cazurile, $p < 0.01$). Claritromicina, la randul ei, este superioară Cefiximei ($p < 0.05$) și Amoxicilinei-acid clavulanic ($p = 0.09$).

➤ Analiza pentru Gram negativi aerobi

Observăm că Levofloxacina a fost cea mai eficientă, sensibilitatea bacteriilor Gram negative aerobe la acest antibiotic fiind mai mare față de restul antibioticelor (în toate cazurile, $p < 0.01$). De asemenea, Amoxicilina-acid clavulanic este superioară Cefiximei.

➤ Analiza pentru Gram negativi anaerobi :

Amoxicilina-acid clavulanic și Levofloxacina au fost cele mai eficiente antibiotice ($p < 0.01$ sau $p < 0.05$), fără a fi decelate diferențe între eficiența lor ($p > 0.05$). Nu s-au observat diferențe de eficiență între Cefiximă și Claritromicină ($p > 0.05$).

➤ **Analiza pentru Stafilococi :**

Cele mai eficiente antibiotice au fost Levofloxacina și Claritromicina ($p < 0.01$), cu Levofloxacina mai eficientă decât Claritromicina ($p < 0.05$). Amoxicilina-acid clavulanic și Cefixima au avut eficiență nesatisfăcătoare, între ele neexistând diferențe din acest punct de vedere ($p > 0.05$).

7.1.4. Testarea eficacității clinice

Testarea eficacității clinice s-a făcut atât subiectiv – evaluare comunicată de către pacient prin intermediul VAS-ului comunicat medicului curant, cât și obiectiv – cu ajutorul examenului endoscopic nazal și stabilirea scorului endoscopic înainte și după tratamentul antibiotic al RSAB.

S-au comparat rezultatele înregistrate la vizitele I, respectiv III.

S-a analizat evoluția VAS-ului global, dar și pentru fiecare simptom individual (obstrucție nazală, rinoree, presiune facială/cefalee, hiposmie). Valoarea medie a VAS-ului a scăzut în fiecare caz cu peste 50%.

Evaluarea endoscopică și întocmirea scorului endoscopic s-au făcut la vizitele I și III. S-a putut determina, în mod obiectiv, eficacitatea tratamentului. Astfel, au fost analizate mucoasa nazală, aspectul și cantitatea secrețiilor rinosinusale, dar și prezența polipilor (nu a fost cazul; mucoasa cu edem important, transformată pseudopolipoid, dar fără polipi constituiți propriu-zis a fost considerate și notată cu 1 punct).

Valorile obținute la cea de-a 3-a vizită sunt cu cel puțin 50% mai mici comparativ cu cele obținute de pacienți la prima vizită.

7.2. Identificarea fenotipurilor bacteriene rezistente la antibioterapie implicate în patogeneza rinosinuzitelor cronice

Cel de-al doilea studiu s-a desfășurat concomitent cu primul. Au fost admiși în acest studiu pacienți adulți diagnosticați clinic (pentru prima oară) cu rinosinuzită cronică cu sau fără polipi nazali cu examen bacteriologic pozitiv.

Lotul este alcătuit din 49 de pacienți, 25 de sex feminin și 24 de sex masculin. Pacienții au avut vârste cuprinse între 19 și 72 de ani.

22 dintre pacienți au fost diagnosticați cu RSC cu polipi nazali și 27 cu RSC fără polipi nazali.

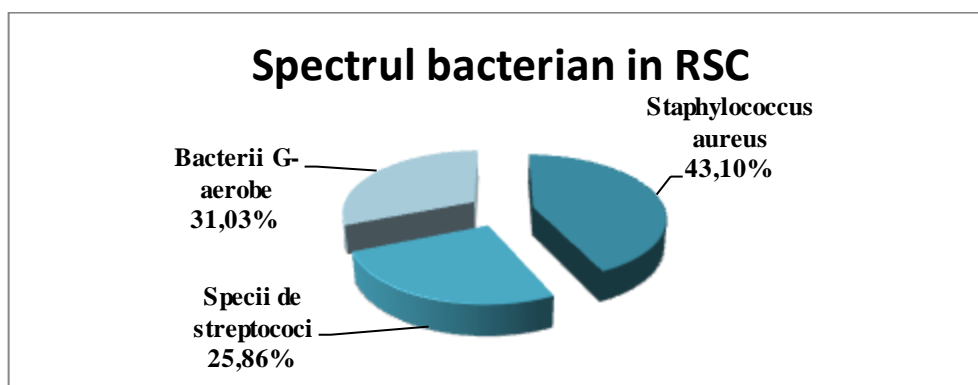
7.2.1. Spectrul bacterian în rinosinuzita cronică

S-au identificat 58 de tulpini aparținând a 10 specii.

Staphylococcus aureus a fost bacteria cel mai des rezultată în urma examenului bacteriologic.

Diverse specii de streptococi (*pneumoniae*, *constellatus*, *pyogenes*) s-au identificat într-o proporție de 25,86%.

31,03% dintre germeni au fost Gram negativi aerobi.



În ceea ce privește procentul culturilor polimicrobiene în cazul probelor recoltate de la pacienții diagnosticați cu RSC cu sau fără polipi nazali, acesta este de 16,32% (8 culturi).

7.2.2. Validarea metodei de recoltare a secreției nazale – de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic

Metoda probată a avut o specificitate de 97.83 % și o sensibilitate de 95.65%.

7.2.3. Testarea sensibilității la antibiotice – identificarea bacteriilor rezistente la antibioterapie în RSC

❖ Testarea sensibilității la Amoxicilină-acid clavulanic:

Se observă o rată a rezistenței antimicrobiene la Amoxicilină-acid clavulanic mai mare (61,54%) decât cea obținută în cazul bacteriilor implicate în RSAB (55%).

❖ Sensibilitatea la Claritromicină:

Rezistența in vitro a bacteriilor identificate la examenul microbiologic s-a dovedit a fi mai mare de 50%.

❖ Sensibilitatea la Cefiximă

În studiul nostru, tulpinile testate s-au dovedit a fi în proporție de peste 71% rezistente la Cefiximă.

❖ Sensibilitatea la Levofloxacină

În ceea ce privește sensibilitatea agenților microbieni la Levofloxacină, ca și în cazul RSAB, acesta și-a dovedit superioritatea față de celelalte antibiotice analizate în studiul nostru, procentul acesteia fiind de aproape 94%.

Am analizat, de asemenea, sensibilitatea fiecărui grup de specii bacteriene pentru fiecare antibiotic.

➤ Analiza pentru Stafilococcus aureus:

Rezultatele confirmă rata de rezistență a Stilococului la macrolide (>50%) și oferă ca opțiune terapeutică aproape sigură Levofloxacina. Procentele de rezistență ale bacteriei la Cefiximă (70%) și Amoxicilină-acid clavulanic (88%) prezintă un risc crescut de eșec terapeutic.

➤ **Analiza pentru Gram negativi aerobi:**

În ceea ce privește sensibilitatea germenilor Gram negativi aerobi la antibioticele testate, putem considera Levofloxacină ca fiind opțiunea ce oferă cea mai mare rată de succes (100% în lotul nostru), dar procentul de 87,5% al Cefiximei, face ca aceasta să devină o variantă de tratament cu un profil de siguranță ridicat. Amoxicilina-acid clavulanic și Claritromicina în aproximativ jumătate dintre cazuri se pot dovedi ca fiind ineficiente.

➤ **Analiza pentru Streptococi:**

Testarea sensibilității streptococilor la cele 4 antibiotice a arătat, de asemenea, că Levofloxacină și Cefiximă reprezintă opțiuni terapeutice cu un profil înalt de siguranță, dar și Claritromicina și Amoxicilina-acid clavulanic sunt eficiente în 60-70% din cazuri, ceea ce îi oferă medicului curant o libertate mai mare în alegerea agentului antimicrobian.

7.2.4. Testarea eficacității clinice a tratamentului în RSC cu sau fără polipi nazali

S-a făcut o analiză a scorurilor pentru scalele vizuale (VAS) pentru diferite simptome (metodologia a fost identică cu cea de la pacienții cu RSAB).

Analiza statistică a relevat faptul că obstrucția nazală, rinoreea și presiunea facială au fost simptomele care au răspuns cel mai bine la tratament, înregistrând o scădere a valorii medii a VAS-ului cu aproximativ 50%.

Analiza statistică a scorului endoscopic înregistrat la vizitele 1,3 și 4 a arătat faptul că acesta se corelează cu VAS-ul, dar și cu examenul microbiologic. Astfel, s-au înregistrat scăderi ne semnificative sau stagnări în ceea ce privește scorul endoscopic în cazul infecțiilor care nu au răspuns la tratamentul antibiotic. Bineînțeles, valori mai mici, dar semnificative din punct de vedere statistic s-au obținut în cazul rinosinuzitelor cronice cu polipi nazali.

8. Concluzii

8.1. Spectrul bacterian în rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

Studiul spectrului bacterian în cazul **rinosinuzitelor acute bacteriene** a relevat următoarele:

- ❖ În rinosinuzita acută bacteriană spectrul bacterian identificat diferă de cel cunoscut în mod tradițional.
- ❖ Infecțiile rinosinusale acute bacteriene care au ca agent patogen un germeni anaerob pot fi puse în legătură cu patologia dentară.
- ❖ *Staphylococcus aureus* a fost identificat în secrețiile analizate în 13 culturi din 51, ceea ce îl plasează printre patogenii importanți care determină această afecțiune.
- ❖ De asemenea, un rezultat surprinzător a fost acela conform căruia 21 de culturi din cele 51 au fost polimicrobiene, cu 2,3,4 sau chiar 5 patogeni.

În cazul **rinosinuzitelor cronice** aspectele demne de menționat

- ❖ În ceea ce privește spectrul bacterian al rinosinuzitei cronice cu sau fără polipi nazali, în studiul nostru am identificat:
 - ✓ *Staphylococcus aureus* în proporție de 43,10%
 - ✓ specii de streptococi în 25,86%
 - ✓ bacterii Gram negative aerobe – în peste 30% din culturi.
- ❖ Astfel, *Staphylococcus aureus* se menține și în studiul nostru cel mai frecvent agent microbial implicat în patologia rinosinusală cronică cu sau fără polipi nazali.

Diverse specii de streptococi și bacterii Gram negative aerobe completează spectrul bacterian.

8.2. Tulpinile rezistente la antibioterapie și identificarea tratamentului antibiotic corect în rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică cu sau fără polipi nazali

În cazul RSAB, rezistența tulpinilor identificate ca fiind patogene, au fost rezistente la cele 4 antibiotice selectate astfel:

- Amoxicilă-acid clavulanic: 55%
- Cefiximă: 52%
- Claritromicină: 38%
- Levofloxacină: 3,75%

În funcție de agentul bacterian, rezistența la antibiotice are următoarele coordonate:

- ❖ Streptococii s-au dovedit a fi rezistenți în peste 60% din cazuri la Cefiximă, 57% la Amoxicilă-acid clavulanic și în aproape 35% din cazuri la Claritromicină.
- ❖ *Staphylococcus aureus* a fost rezistent la Amoxicilă-acid clavulanic în proporție de peste 90%.
- ❖ În aproximativ o treime din cazuri, tulpinile de *Staphylococcus aureus* implicate în RSAB sunt rezistente la Claritromicină.
- ❖ În tratamentul RSAB provocate de tulpini bacteriene Gram negative anaerobe Amoxicilina-acid clauvulanic este eficientă în peste 78% din cazuri, în schimb, Cefixima și Claritromicina nu reprezintă opțiuni terapeutice agreate, procentul de rezistență la acestea fiind crescut (peste 66%, respectiv 75%).
- ❖ Levofloxacina și-a dovedit superioritatea terapeutică față de restul antibioticelor, sensibilitatea speciilor bacteriene identificate în studiul nostru, fiind de peste 96%.

În RSC cu sau fără polipi nazali, situația rezistenței bacteriilor la antibiotice este următoarea:

- Amoxilina-acid clavulanic a avut o rată de rezistență de 61,54%
- Claritromicina – 51,06%
- Cefixima – 71,05%
- Levofloxacina – 6,12%
- ❖ *Staphylococcus aureus* este un patogen redutabil atunci când acesta intră în patogeneză rinosinuzitei cronice cu sau fără polipi nazali, având rate de rezistență la Claritromicină, Cefiximă și Amoxicilă-acid clavulanic ce depășesc 50%, 70%, respectiv 88%.

- ❖ Levofloxacină reprezintă agentul antibacterian cu profilul de siguranță cel mai înalt în cazul RSC cu examen bacteriologic pozitiv pentru *Staphylococcus aureus*.
- ❖ În cazul RSC cu sau fără polipi nazali în care s-a confirmat suprainfecția bacteriană cu un germeni Gram negativ aerob, Cefiximă și Levofloxacină reprezintă opțiuni terapeutice eficiente.
- ❖ Tulpinile bacteriilor Gram negative implicate în RSC sunt rezistente în proporție de peste 50% la Amoxicilă-acid clavulanic și Claritromicină.

8.3. Validarea metodei de recoltare a secreției nazale de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic

- ❖ În urma analizei statistice, s-a stabilit faptul că rezultatele examenului microbiologic în urma recoltării secreției rinosinusale de la nivelul meatului nazal sub control endoscopic se corelează în proporție de peste 90% cu cele obținute în urma recoltării de la nivel sinusal prin sinusoscopie.
- ❖ S-a observat faptul că inexactitățile s-au înregistrat în cazul culturilor polimicrobiene.
- ❖ Metoda a fost eficientă în cazul culturilor monomicrobiene
- ❖ Speciile neidentificate au fost, atât în cazul RSAB, cât și în cazul RSC, specii de germeni Gram negativ anaerobi, ceea ce sugerează că bacteriile anaerobe sunt mai greu de detectat.

8.4. Observații clinice privind evoluția rinosinuzita acută bacteriană și rinosinuzita cronică

Rinosinuzita acută bacteriană

- ❖ Tratamentul antibiotic corect ales și administrat pe o perioadă suficientă asigură vindecarea microbiologică și clinică, cu ameliorarea semnificativă a simptomatologiei specifice sau remiterea acesteia (fapt confirmat de VAS și cuantificabil în urma examenului endoscopic nazal).
- ❖ RSAB care au ca agent etiologic una sau mai multe bacterii anaerobe se asociază cu forme mai severe ale afecțiunii.

- ❖ Evoluția RSAB determinate de mai multe tulpini bacteriene au o evoluție trenantă, cu ameliorarea mai puțin semnificativă a simptomelor; remiterea acestora necesită timp suplimentar după vindecarea microbiologică.

Rinosinuzita cronică

- ❖ Obstrucția nazală și rinoreea sunt simptomele care înregistrează o ameliorare semnificativă în urma tratamentului antibiotic în RSC.
- ❖ Culturile polimicrobiene influențează severitatea clinică a RSC cu sau fără polipi nazali.
- ❖ *Staphylococcus aureus* reprezintă agentul bacterian care se asociază cel mai frecvent cu RSC rebele la tratament.

9. Bibliografie selectivă

1. Anju T. Peters, Mark D Scarupa, Michael A. Kaliner. Rhinosinusitis: Synopsis. World Allergy Organization; 2015
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert G, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012. European Paper Position on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 50 (Suppl 23); 1-298; 2012
3. Gwaltney JM Jr, Wiesinger BA, Patrie JT. Acute community acquired bacterial sinusitis: the value of antimicrobial treatment and the natural history. *Clin Infect Dis* 2004; 38:227-233.
4. Wang DY, Wardani RS, Singh K, Thanaviratananich S, Vicente G, Xu G, et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology*. 2011 Sep;49(3):264-71.
5. Anon JB, Jacobs MR, Poole MD, Ambrose PG, Benninger MS, Hadley JA, et al. Antimicrobial treatment guidelines for acute bacterial rhinosinusitis. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2004 130(1 Suppl):1-45.
6. Ahovuo-Saloranta A, Borisenko OV, Kovanen N, Varonen H, Rautakorpi UM, Williams JW Jr, et al. Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2008;16(2):CD000243.
7. Young J, De Sutter A, Merenstein D, van Essen GA, Kaiser L, Varonen H, et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a metaanalysis of individual patient data. *Lancet*. 2008;371(9616):908-14
8. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy*. 2012 Jan;67(1):91-8.
9. Lal D, Scianna JM, Stankiewicz JA. Efficacy of targeted medical therapy in chronic rhinosinusitis, and predictors of failure. *American journal of rhinology & allergy*. [Comparative Study]. 2009 JulAug;23(4):396-400
10. Sarafoleanu C. *Tratat de Chirurgie*. Editura Academiei Române. București. 2012, 15-76

