

TRATAMENTUL ANTIBACTERIAN SECVENȚIAL AL INFECȚIILOR URONEFROLOGICE

SEQUENTIAL TREATMENT OF UROLOGICAL AND NEPHROLOGICAL INFECTIONS

Petru Cepoida, Constantin Lupașco, Adrian Tănase

Secția Urologie, IMSP Spitalul Clinic Republican

Catedra Urologie și Nefrologie Chirurgicală, USMF „N. Testemițanu”

Summary

The concept of SIRS, which propose an evidence based approach to the infections' severity evaluation independent on their primary localization can be used for further stratification of the patients depending on lethal risk from infectious cause. This stratification was used in order to determine 3 grades of urinary infection's severity: mild (local infectious process in absence of SIRS), moderate (local infection associated with SIRS) and severe (generalized infection: septic shock, severe sepsis, polyorganic failure). Therefore with the new classification of urinary infections' severity, which was carried out basing on SIRS concept, an original approach to standardized antibacterial treatment was proposed.

Introducere

Conform datelor OMS, infecțiile urinare se plasează pe locul II în patologia infecțioasă umană, după infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare. În funcție de vârstă și sex morbiditatea din cauza infecțiilor urinare variază de la 0,3% până la 30% cu media generală în populație aproximativ 5-7%; pielonefrita cronică se dezvoltă la 1/3 din pacienții cu infecții urinare [1, 2]. Pierderi totale anuale, asociate cu infecții urinare în SUA, se apreciază la nivelul 1,6 mlrd dolari, pielonefritei este atribuită cel puțin 50% din ele [3].

Tratamentul antibacterian reprezintă una din mijloacele cele mai eficiente ale medicinei moderne. Creșterea considerabilă a longevității după cel de al doilea război mondial este în marea parte legată cu succesele antibioticoterapiei: încă în 1939 pneumonia a fost cauza numărul 1 de letalitate în Statele Unite ale Americii. Cu timpul valoarea administrării antibioticoterapiei adecvate este în creștere din cauza antibioticorezistenței și costului sporit al preparatelor. Aceste probleme sunt valabile și pentru infecțiile tractului urinar [4, 5].

Obiective

Prezentarea și fundamentare științifică a clasificării infecțiilor tractului urinar (ITU) conform severității. Elaborarea schemei de tratament antibacterian conform clasificării propuse.

Material și metode

Revista literaturii de specialitate a fost completată de căutarea în baza de date medicale PubMed cu formula (sepsis OR „urinary infection” OR „urinary tract infection” OR pyelonephritis) AND (urology OR nephrology OR urological OR nephrological) AND (antibacterial OR antibiotic) cu restricțiile „Human” și „Title/Abstract”. Au fost depistate 132 de abstracte, printre care am evidențiat 19 articole relevante temei propuse pentru studiu.

Rezultate

Alegerea preparatului antibacterian, dozei și modului de administrare este o problemă neordinară luând în considerare

caracterul empiric al antibioticoterapiei inițiale. În astfel de condiții clinicianul necesită repere clare pentru fundamentarea schemei de tratament selectate. Situația se mai complică și prin intervenția factorului farmaco-economic: administrarea nefundamentată a dozelor mari sau parenteral a unui preparat antibacterian puternic și costisitor la un pacient cu infecție ușoară sau invers, a unui remediu antibacterian slab, în doze insuficiente sau per os, are consecințele nefaste atât pentru medic cât și pentru pacient. Conceptul SIRS reprezintă unica abordare a procesului infecțios, fundamentată pe medicina, bazată pe dovezi, care permite gradarea veridică a infecției conform severității. Acest concept a fost lansat de R. Bone în 1992 și dezvoltat în continuare de reanimatori și chirurghi, fiind aplicat în toate compartimentele medicinei moderne.

Conceptul SIRS se bazează pe un număr de noțiuni clar definite, inclusiv sindromul răspunsului inflamator de sistem, sepsis, sindromul insuficienței poliorganice, sepsis sever, instabilitatea hemodinamică, șoc septic și șoc septic refractar.

Sepsisul reprezintă o reacție sistemică inflamatorie a macroorganismului la agent/ agenți infecțioși [7,8]. **Bacteriemie:** prezența agentului patogen în sânge. **Sindromul răspunsului inflamator de sistem (SIRS):** ≥ 2 semne (Tabelul 1). **SIRS + prezența procesului infecțios** actualmente se percepe ca echivalent cu termenul „sepsis” [7,8]. **Sepsis sever:** SIRS + disfuncția cel puțin a unui organ sau sistem (Tabelul 2). **Sindromul insuficienței poliorganice (MODS):** disfuncția a 2 sau mai multe organe/ sisteme [7,8]. **Șoc septic:** sepsis sever + semnele de hipoperfuzie periferică (în primul semnele de instabilitate hemodinamică), incorijabile la suplینire volemică adecvată [8,9]. **Instabilitate hemodinamică (hipotensiune arterială):** TA sistolică < 90 mm Hg sau TA medie < 70 mm Hg sau diminuarea TA sistolice cu 40 mm Hg sau cu 2 DS conform vârstei de la valorile inițiale [7,9]. **Șoc septic refractar:** șoc septic cu persistența hipotensiunii arteriale pe fondalul unei terapii vasoconstrictoare, inotrope și transfuzionale adecvate [7,9].

Criteriile SIRS sunt prezentate în Tabelul 1.

Tabelul 1

Criteriile SIRS (1992, cu modificări din 2008) [7-10]

Variabile	Simptoame de bază	
	Adulți	Copii
Temperatura corpului	> 38,3oC sau < 36oC	> 38,5oC sau < 35oC (rectală, cateter Foley) (criteriu obligatoriu la copii)
Tahicardia	FCC ≥ 90/ min	FCC > 2DS conform normei de vîrstă timp ≥ 30 min (în absența medicației cu efect cronotrop pozitiv, durerii); FCC < 10 procentile ale normei de vîrstă la nou-născuți timp ≥ 30 min (în absența stimulației vagale, medicației cronotrop negative)
Tahipneea	FR ≥ 20/ min și/sau hiper-ventilație cu hipocapnie PaCO ₂ ≤ 32 mm Hg	FR > 2DS conform normei de vîrstă sau necesitatea în respirație asistată (în absența unei suferințe musculare sau anesteziei)
Formula leucocitară	Leucocitoză ≥ 12 x 10 ⁹ /l sau leucopenie ≤ 4 x 10 ⁹ /l sau forme tinere > 10%	Leucocitoza sau leucopenie conform normelor vîrstnice sau forme tinere ale neutrofilelor > 10%

Criteriile diagnosticului pozitiv al SIRS propriu-zis, precum și a altor noțiuni ce aparțin acestui concept științific, se caracterizează prin simplitatea determinării și lipsa necesității aparatului special sau tehnologiilor sofisticate pentru diagnosticul lor pozitiv. Practic, totul necesar pentru determinarea prezenței oricărei din stările patologice sus-menționate (sindromul răspunsului inflamator de sistem, sepsis, sindromul insuficienței poliorganice, sepsisul sever, instabilitatea hemodinamică, șoc septic și șoc septic refractar) este la îndemâna oricărui medic terapeut sau chirurg, și prezența sau absența acestor stări patologice poate fi în majoritatea cazurilor determinată la patul pacientului. Analizele și investigațiile recomandate pot fi efectuate pe urgență, timp de 1-2 ore. Aceeași simplitate a determinării și accesibilitatea sporită sunt caracteristice și pentru criteriile SOFA, care caracterizează insuficiența anumitor organe și sisteme în cadrul sepsisului. În 2008 criteriile existente ale SOFA au fost completate de un număr de precizări, care au acoperit anumite situații particulare, și, astfel a ridicat și mai mult sensibilitatea și specificitatea lor. În acest context este important de subliniat faptul, că atât criteriile SIRS, cât și SOFA sunt aplicabile nu numai la adulți, dar și la copii, ceea ce lărgeste semnificativ câmpul de aplicare a clasificării propuse gravității infecțiilor uronefrologice.

Criteriile insuficienței poliorganice în cadrul procesului septic sunt prezentate în Tabelul 2.

Aplicabilitatea universală și caracterul științific fundamentat al conceptului SIRS ne permite să-l utilizăm pentru gradarea severității infecțiilor urinare (Tabelul 3). Abordarea similară, a problemei gradării severității infecțiilor pulmonologice a fost validată cu succes în lucrarea lui Eweg S. (2004) [11].

În baza clasificării prezentate a severității infecțiilor urinare propunem terapia antibacteriană în infecțiile urinare acute/ cronice în acutizare. Medicație empirică este selectată în baza recomandărilor literaturii de specialitate [1,2,4,5,12]. Deoarece chiar în caz de utilizare a metodelor de diagnostic

Tabelul 2

Criteriile SOFA (septic organ function alteration) (2000, revizuite în 2008) [6-10]

Sistem/ organ	Criterii clinice și de laborator
Sistemul cardiovascular	TA medie ≤ 70 mm Hg sau TA sistolică ≤ 90 mm Hg sau diminuarea TA sistolice cu 40 mm Hg sau cu 2DS conform vârstei de la valorile inițiale timp ≥ 1 oră (VSC N)
Sistemul uropoetic	DU ≤ 0,5 ml/kg/oră sau Creatinină plasmatică 2N sau creșterea creatininei cu ≥ 44,2 μmol/l
Sistemul respirator	Necesitatea RA sau infiltrate bilaterale pe radiografia pulmonară sau IR (raportul PaO ₂ /FiO ₂) ≤ 250
Afectarea TGI	Transaminaze (ALT sau AST) 2N sau Bilirubină (totală) ≥ 34 μmol/l (timp ≥ 2 zile) sau Ileus funcțional
Sistemul de hemostază	Trombocitopenie ≤ 100,000 x 10 ⁹ /l sau 50% inițiale (≥3 zile) sau INR ≥ 1,5 sau TAPT ≥ 60 sec
Disfuncție metabolică și modificări inflamatorii	pH ≤ 7,3 sau BE 5,0 μmol/L sau creșterea concentrației lactatului 1,5 N sau „tegumentele în marmură” (dereglările perfuziei la nivelul capilarelor) sau hiperglicemie (> 7,7 mmol/l) în absența diabetului zaharat sau creșterea PCR sau procalcitoninei ≥ 2 DS
Sistemul nervos central	Scara Glasgow ≥ 15 (agitație, confuzie, comă)

Notă: N – normă, IR – insuficiență respiratorie, RA – respirație asistată, VSC – volumul sângelui circulant, pH – aciditatea sîngelui, BE – deficitul bazelor, DU – debit urinar; PCR – proteina C reactivă, TA – tensiune arterială, INR – raportul internațional normalizat, TAPT – timpul activării parțiale a tromboplastinei. Criteriile adăugate conform reviziei din 2008 sunt date în italic. Criteriile SOFA (2008) sunt considerate echivalente criteriilor SIRS (2008).

Tabelul 3

Clasificarea riscului letal din cauza complicațiilor infecțioase la pacienții cu ITU

Indice/ Risc	Risc scăzut	Risc moderat	Risc sporit
SIRS	Lipsa SIRS (numai un proces infecțios local)	SIRS + proces infecțios (= sepsis)	sepsis sever, șoc septic, insuficiență poliorganică
Echivalent pentru infecția tractului urinar	Forma ușoară	Forma medie	Forma gravă

Notă: Prezența complicațiilor purulente sau necrotice ale infecției tractului urinar imediat o clasifică ca forma gravă indiferent de severitatea manifestărilor SIRS

expres, depistarea germentului bacterian durează cel puțin 24 de ore, iar determinarea antibioticosenibilității și mai mult timp, tratamentul antibacterian este inițiat empiric, iar în continuare este modificat conform antibioticosenibilității germentului bacterian depistat. Eficacitatea tratamentului se apreciază fiecare 24 de ore, iar în caz de ineficacitate timp de 48-72 de ore se recomandă trecere la altă opțiune de tratament antibacterian din cele propuse pentru același grad de risc letal din cauză infecțioasă. Dacă starea pacientului se agravează, atunci strategia de tratament poate fi reevaluată cu administrarea tratamentului corespunzător riscului letal sporit din cauza infecțioasă. De asemenea, este important de subliniat

caracterul interschimbabil al antibioticelor dintr-o grupă medicamentoasă: ex. Norfloxacină / Ofloxacină / Ciprofloxacina sau Cefuroxim/ Cefotaxim sau Gentamicină / Tobramicină etc.

Infecțiile uronefrologice, forma ușoară primară, necomplicată, fără SIRS. Durata tratamentului 7-10 zile.

- Se recomandă monoterapia cu formele tablete de Ciprofloxacina (500 mg x 2 ori/zi) (sau alt fluorochinolon) sau Trimetoprim/ Sulfametoxazol (160/800 mg x 2 ori/zi) sau Amoxicilină/ Acid clavulanic (500/125 mg x 3 ori/zi) (sau altă penicilină sau cefalosporină în asociere cu inhibitorii penicilinazelor sau fără ele). Formele tablete pot fi administrate în cadrul tratamentului ambulator.
- Aceleași preparate în ½ de doză se recomandă a fi administrate cu scop profilactic.
- În caz de spitalizare a pacienților, în funcție de prezența patologiei asociate sau din altă cauză, acești pacienți pot fi supuși tratamentului cu formele parenterale acestor preparate. Se recomandă monoterapie cu forme parenterale sau eventual biterapie (al 2-lea preparat poate fi sub formă de comprimate anterior citate) (dacă este prezent unul din semnele SIRS): Ampicilină 1,0 x 4 ori/zi sau Cefazolină 1,0 x 4 ori/zi sau Amoxicilină 1,0 x 4 ori/zi sau Ciprofloxacina 200 mg dizolvate pe 200 ml clorură de Sodiu 0,9% sau Ceftriaxon 1,0 x 2 ori/zi ± formele tablete sus-enumerate.

Infecțiile uronefrologice, forma medie, cu risc letal moderat. Durata tratamentului ≥ 14 zile. Se recomandă biterapie sau triterapie parenterală:

- Ampicilină 2,0 x 3-4 ori/zi sau Cefazolină 1,0 x 4 ori/zi sau Amoxicilină 1,0 x 4 ori/zi sau Ceftriaxon 1,0 x 2 ori/zi sau Ceftazidim (1,0) x 2 ori/zi + Ciprofloxacina 200 mg dizolvate pe 200 ml clorură de Sodiu 0,9% sau Amikacină 0,25 x 3 ori/zi sau Gentamicină 3-5 mg/kg într-o infuzie unică.

Infecțiile uronefrologice, forma gravă, cu risc letal sporit. Durata tratamentului ≥ 21-28 de zile. Se recomandă tratamentul chirurgical în caz de bloc renal sau existența unui

fozar purulent clar exprimat. Schemele recomandate de tratament antibacterian cuprind:

- Ceftazidim 2,0 x 2 ori/zi sau Ceftriaxonă 2,0 x 2 ori/zi + Ciprofloxacina 200 mg sau 400 mg dizolvate în 200 ml clorură de Sodiu 0,9%;
- Imipenem + Cilastină 0,5 + 0,5 – soluție pentru infuzii x 4 ori/zi;
- Amoxicilină / Acid clavulanic 1000 mg / 200 mg x 4 ori/zi sau Ceftazidim 2,0 x 2 ori/zi + Amikacină 0,25 x 3 ori/zi sau Gentamicină 3-5 mg/kg.

Germeii bacterieni particulari (în caz de risc sporit de infectare sau manifestările clinice caracteristice):

- Coci gram-pozitivi rezistenți la metilicilină (oxacilină): Vancomicină, infuzii pe 200 ml clorură de Sodiu 0,9% câte 0,5 - 1,0 x 2 ori/zi;
- Pseudomonas aeruginosa: Cefipim sol. i.v. până la 4 g/zi sau Imipenem + Cilastină 0,5 + 0,5) x 4 ori/zi sau combinația Amikacină 0,25 x 3 ori/zi + Aminopeniciline protejate (ex. Amoxicilină + Acid clavulanic, 1000 mg + 200 mg) x 4 ori/zi;
- Anaerobi: asociere la regimul terapeutic a Sol. Metronidazol 0,5 – 100 ml x 2 ori/zi.

Obligatoriu se efectuează profilaxia infecției cu Candida: Ketokonazol 200 mg x 2 ori/zi sau Fluconazol 100 mg o dată în 3 zile.

Concluzii

Conceptul SIRS, care propune o gradare științific fundamentată a infecțiilor de orice localizare conform severității, permite stratificarea pacienților conform riscului letal din cauza infecțioasă. Această gradare a fost utilizată pentru determinarea celor 3 grade de severitate a infecției urinare: ușoară (procesul infecțios local în lipsa SIRS), medie (procesul infecțios asociat cu SIRS) și gravă (procesul infecțios complicat cu șoc septic, sepsis sever, insuficiență poliorganică). Astfel, conform clasificării noi a infecțiilor urinare, elaborate în baza conceptului SIRS, a fost propusă o abordare originală a tratamentului lor antibacterian empiric.

Bibliografie

1. CIOCĂLTEU A., MĂNESCU M., RĂDULESCU D., Infecțiile tractului urinar // "Nefrologie" sub redacția A.Ciocălțu, Editura Infomedica, București, 2001, pp. 443-523.
2. COSTICA I., Infecțiile tractului urinar // „Medicină Internă”, bolile aparatului renal, sub redacția L. Gherasim, Editura Medicală, București, 2002, pp. 243-261.
3. FOXMAN B., Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs // Am. J. Med., 2002 Jul 8;113 Suppl 1A:5S-13S.
4. NICKEL J., Management of urinary tract infections: historical perspective and current strategies: part 2 – modern management. // J. Urol., 2005;173:27–32.
5. NICOLLE L., Urinary tract infections: traditional pharmacologic therapies. // Am. J. Med., 2002;113(1A):35S–44S.
6. ABRAHAM E., SINGER M., Mecanisms of sepsis-induced organ dysfunction // Crit. Care Med., 2007; 35 (10): 2408–16.
7. BONE R., BALK R., CERRA F. ET AL., Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/ SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine // Chest, 1992; 101 (6): 1644–55
8. BONE R., GRODZIN C., BALK R., Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest 1997: 112:235-243.
9. DELLINGER R.P., LEVY M.M., CARLET J.M., ET AL., Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // Crit. Care. Med. 2008; 36:296–327.
10. GOLDSTEIN B., GIROIR B., RANDOLPH A., International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics // Pediatr. Crit. Care Med., 2005; 6 (1): 2–8.
11. EWIG S., DE ROUX A., BAUERT, GARCIA E., MENSA J., NIEDERMAN M., TORRES A., Validation of predictive rules and indices of severity for community acquired pneumonia // Thorax 2004: 59: 421-7.
12. GRABE M., BISHOP M., BJERKLUND-JOHANSEN T., BOTTO H., CEK M., LOBEL B., NABER K., PALOU J., TENKE P., The management of urinary and man genital tract infections // European Association of Urology official guideline pp. 1-76.