

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
“CAROL DAVILA” BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**

*Analiza profilului epidemiologic al infecțiilor intra-
abdominale la pacienții chirurgicali*

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. POPA MIRCEA IOAN

Student-doctorand:

TOMA ELENA-ADELINA

ANUL 2026

Cuprins

INTRODUCERE

I. PARTEA GENERALĂ

1. Fiziopatologia și clasificarea infecțiilor intra-abdominale	2
1.1. Mecanismele de apărare peritoneală	2
1.2. Clasificarea în funcție de sursă și căi de transmitere	3
1.2.1. Infecții intra-abdominale necomplicate vs. complicate	3
1.2.2. Infecții comunitare vs. infecții asociate asistenței medicale	3
1.3. Clasificarea peritonitelor	4
1.4. Peritonita secundară: microbiologie și tipare de rezistență	4
1.4.1. Peritonita secundară comunitară (CA-SP)	5
1.4.2. Peritonită secundară dobândită în spital (HA-SP)	6
1.5. Germeni oportuniști	7
2. Diagnosticul și tratamentul patogenilor implicați în infecțiile intra-abdominale	8
2.1. Selectarea antibioterapiei empirice	8
2.2. Recoltarea probelor pentru culturi bacteriene	13
2.3. Dezescaladarea antibioterapiei	14
3. Perspective și strategii viitoare	17
3.1. Strategii internaționale pentru gestionarea antimicrobiană și amenințarea rezistenței antimicrobiene: perspective globale, europene și naționale	17
3.1.1. Planul de acțiune al OMS privind rezistența la antimicrobiene	17
3.1.2. Strategii și inițiative ale Uniunii Europene	18
3.1.3. Combaterea rezistenței antimicrobiene în România	21
3.2. Gestionarea administrării antibioticelor, prevenția și controlul în infecțiile intra-abdominale	22
3.3. Diagnostic molecular avansat - secvențiere de ultimă generație (Next Generation Sequencing) și paneluri PCR multiplex	24
3.3.1. PCR multiplex	25
3.3.2. Next Generation Sequencing	26
3.3.3. Limitări	27
3.4. Antibiotice și agenți antimicrobieni combinați de generație nouă	28
3.5. Alternative la terapiile clasice cu antibiotice	30
3.5.1. Nanoparticule	31

3.5.2. Peptide antimicrobiene	31
3.5.3. Bacteriofagi	32
3.5.4. Sisteme CRISPR/Cas	32
3.5.5. Probiotice	33
II. PARTEA ORIGINALĂ	
4. Ipoteza de lucru și obiectivele generale	35
4.1. Ipoteza de lucru	35
4.2. Obiective	36
5. Metodologia generală a cercetării	38
6. Profilul patogenilor prezenți la nivelul arborelui biliar intra și extra-hepatic	42
6.1. Evoluția microbiologiei și a rezistenței antimicrobiene în peritonita de origine biliară	42
6.1.1. Introducere	42
6.1.2. Metodologie	44
6.1.3. Peisajul microbiologic al infecțiilor tractului biliar	44
6.1.4. Modele în evoluția rezistenței antimicrobiene	47
6.1.5. Implicații pentru gestionarea antimicrobiană și practica clinică	50
6.2. Sindromul abscesului hepatic invaziv cauzat de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	53
6.2.1. Introducere	53
6.2.2. Materiale și metode	54
6.2.3. Rezultate	54
6.2.4. Discuții	58
6.2.5. Concluzii	64
6.2.6. Limitări	64
7. Profilul epidemiologic al peritonitelor secundare perforațiilor de tub digestiv	65
7.1. Patogenii implicați în diverticulita acută complicată	65
7.1.1. Introducere	65
7.1.2. Materiale și metode	66
7.1.3. Rezultate	67
7.1.4. Discuții	77
7.1.5. Concluzii	79
7.1.6. Limitări	79
7.2. Peritonita secundară generalizată: germeni comunitari versus germeni asociați asistenței medicale	80
7.2.1. Introducere	80

7.2.2. Materiale și metode	82
7.2.3. Rezultate	83
7.2.4. Discuții	119
7.2.5. Concluzii și implicații clinice	127
7.2.6. Limitări	128
8. Concluzii și contribuții personale	130
BIBLIOGRAFIE	135

PARTEA GENERALĂ

Infecțiile intra-abdominale (IIA) reprezintă patologii grave, importante, care contribuie în mod semnificativ la morbiditate și mortalitate în rândul pacienților chirurgicali. Diagnosticul prompt, resuscitarea adecvată, inițierea timpurie a tratamentului antimicrobian, controlul timpuriu și eficient al sursei și evaluările frecvente ale răspunsului clinic al pacientului pentru a modifica planul de management sunt componentele cheie ale unui tratament eficient al IIA [1]. O clasificare riguroasă a infecțiilor intra-abdominale trebuie să includă sursa primară a infecției, extensia anatomică, agenții patogeni suspectați, factorii de risc pentru principalele tipuri de rezistență, precum și statusul clinic al pacientului. Dezvoltarea unei clasificări universal acceptate, care să permită stratificarea pacienților în funcție de riscul unui prognostic nefavorabil, este esențială pentru optimizarea conduitelor terapeutice. Înțelegerea microbiologiei IIA necesită o cunoaștere fundamentală a fiziopatologiei care guvernează translocarea microbiană, proliferarea și răspunsul imun al gazdei în cavitatea peritoneală.

Infecțiile intra-abdominale comunitare (CA-IIA) apar la pacienții care nu au fost spitalizați sau au fost spitalizați pentru mai puțin de 48 de ore. Istoric, acestea implică o floră predictibilă, susceptibilă la antibiotice standard cu spectru relativ îngust.

Infecțiile intra-abdominale asociate asistenței medicale (HA-IIA) includ toate infecțiile dobândite în timpul primirii asistenței medicale. HA-IIA includ infecțiile dobândite în spital (nosocomiale), în cămine de îngrijire pentru pacienți instituționalizați, asociate îngrijirii pe termen lung, asociate îngrijirii ambulatorii (cum ar fi pentru dializă sau chimioterapie), investigațiilor invazive desfășurate în regim ambulator (ecocardiografie transesofagiană, endoscopii digestive superioare și inferioare) și, în final, infecțiile asociate îngrijirii la domiciliu (cum ar fi terapia intravenoasă). În contextul IIA, există relativ puține date privind conceptul de infecții asociate asistenței medicale extra-spitalicești. Sunt de asemenea considerate infecții asociate asistenței medicale acele infecții care se dezvoltă la mai mult de 48 de ore după internare. Acestea sunt asociate cu o schimbare microbiologică produsă de agenți patogeni cu rezistență la multiple medicamente antimicrobiene (multidrug-resistant / MDR) și cu o mortalitate mai mare.

Obținerea rezultatelor microbiologice (bacteriene și fungice) din focarul infecțios oferă două beneficii majore [2]:

- posibilitatea extinderii regimului antimicrobian dacă opțiunea inițială a fost insuficientă;
- reducerea spectrului terapiei antimicrobiene dacă regimul empiric a fost cu spectru prea

larg.

Recoltarea probelor intra-peritoneale pentru evaluarea microbiologică este întotdeauna recomandată la pacienții cu HA-IIA sau CA-IIA cu risc de agenți patogeni rezistenți (de exemplu, terapie antimicrobiană anterioară), precum și la cei în stare critică [2-5].

Deși identificarea pe medii de cultură constituie standardul de aur, caracterizarea completă a microorganismelor anaerobe este frecvent limitată de dificultăți tehnice prezente în numeroase laboratoare clinice [3]. Integrarea diagnosticului molecular rapid cu metodele convenționale poate contribui semnificativ la detecția promptă a factorilor care determină rezistența antimicrobiană [6]. Rețelele de supraveghere, cum ar fi *European Antimicrobial Resistance Surveillance Network* (EARS-NET) și *European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network* (ESAC-NET), agregă datele privind rezistența din toate regiunile continentului, dar este posibil să nu surprindă toate tendințele specifice IIA, deoarece se concentrează pe tulpini izolate din infecții invazive (de exemplu, prin hemoculturi) [7].

Terapia antimicrobiană inițială inadecvată se corelează cu o creștere a mortalității, prelungirea duratei de spitalizare și majorarea costurilor aferente serviciilor medicale [8]. Aplicarea unei terapii empirice fundamentate pe date locale de rezistență bacteriană, urmată de reevaluarea imediată la primirea rezultatelor microbiologice, conduce la optimizarea prognosticului pacientului. Identificarea exactă a agenților patogeni implicați și a profilurilor acestora de rezistență reprezintă o etapă fundamentală în optimizarea strategiei terapeutice [9].

Rezistența la antimicrobiene a atins niveluri alarmante la nivel global, amenințând însăși esența medicinei moderne. În Uniunea Europeană și Spațiul Economic European (UE/SEE), peste 35.000 de persoane mor anual ca urmare directă a infecțiilor cauzate de bacterii rezistente la antibiotice – un impact asupra sănătății comparabil cu cel al gripei, tuberculozei și HIV/SIDA combinate [10]. Același raport, precum și cel axat pe consumul de antibiotice la nivelul UE/SEE constata o creștere a consumului anual total de antibiotice în ultimii 5 ani, iar proporția de antibiotice consumate din grupul „Access” al clasificării AWaRe, care include antibiotice de primă linie eficiente pentru majoritatea infecțiilor dobândite în comunitate, a stagnat la aproximativ 60% din 2019 [10-13]. Impactul economic este la fel de grav, infecțiile rezistente la antibiotice generând costuri suplimentare pentru sistemul de sănătate și pierderi care depășesc 1,5 miliarde de euro anual la nivel continental [14]. Natura interconectată a rezistenței antimicrobiene – care acoperă medicina umană, practica veterinară, utilizarea în agricultură și rezervoarele de mediu – a necesitat răspunsuri internaționale coordonate, bazate pe principiul „*One Health*” (O singură sănătate) [15].

România se confruntă cu provocări semnificative în materie de rezistență la

antimicrobiene, care reflectă tendințe regionale mai largi, prezentând în același timp caracteristici specifice țării, care necesită răspunsuri adaptate. Țara a fost caracterizată ca fiind „în zona roșie” atât în ceea ce privește consumul excesiv de antibiotice, cât și prevalența bacteriilor rezistente la antibiotice [16]. Această desemnare reflectă mai mulți indicatori îngrijorători: rate ridicate de Enterobacterales producătoare de ESBL în mediul clinic, printre cele mai ridicate rate de rezistență la carbapeneme din Europa ale *Acinetobacter baumannii*, rezistență crescută la carbapeneme pentru *Pseudomonas aeruginosa* și *Klebsiella pneumoniae* și rate de consum de antibiotice substanțial peste mediile europene, în special în mediul ambulatoriu [17]. Studiile de epidemiologie moleculară au relevat diverse tipuri de carbapenemază care circulă în unitățile medicale din România, inclusiv variantele KPC, NDM, OXA-48 și VIM, indicând multiple lanțuri de transmitere și tipare independente de rezistență [18].

Prevenirea și controlul infecțiilor și gestionarea antimicrobienei reprezintă strategii complementare pentru combaterea rezistenței la antimicrobiene, iar integrarea acestora a fost tot mai mult subliniată în ghidurile și recomandările societăților și organizațiilor internaționale [19, 20].

Hemoculturile, deși esențiale pentru detectarea bacteriemiei secundare, demonstrează rate de sensibilitate de numai 30-40% în cazul sepsisului asociat cu IIA [21]. Biomarkerii precum procalcitonina și proteina C reactivă oferă dovezi indirecte ale infecției, dar nu sunt specifici pentru anumiți agenți patogeni, și nu pot indica nici măcar o probabilitate crescută a prezenței infecțiilor polimicrobiene. Aceste lacune diagnostice creează o nevoie clinică imperioasă de abordări moleculare rapide, sensibile și cuprinzătoare în contextul amenințării RAM. Apariția tehnologiilor de diagnostic molecular, în special a panelurilor multiplex de reacție în lanț a polimerazei (mPCR) și a secvențierii de nouă generație (NGS), a transformat fundamental paradigma diagnosticului bolilor infecțioase [22]. Aceste platforme oferă posibilitatea identificării agenților patogeni în aceeași zi sau în ziua următoare, testarea directă a probelor, detectarea simultană a mai multor organisme și identificarea factorilor determinanți ai rezistenței antimicrobiene [23-25]. Secvențierea de nouă generație (NGS) cuprinde o serie de tehnologii de secvențiere paralelă masivă capabile să interogheze simultan milioane de fragmente de ADN sau ARN. În diagnosticul bolilor infecțioase, se utilizează două strategii principale NGS: secvențierea ampliconului țintit (de exemplu, secvențierea genei 16S rRNA pentru bacterii, secvențierea ITS pentru fungi) și NGS metagenomic imparțial (mNGS), care secvențiază toți acizii nucleici dintr-o probă clinică fără ipoteze a priori despre agenții patogeni prezenți [24, 26].

Evoluția rapidă a rezistenței la antibioticele de ultimă generație, corelată cu ritmul încetinit al identificării unor noi clase de antibiotice, subliniază necesitatea dezvoltării unor abordări terapeutice inovatoare. Pentru diminuarea riscului de apariție a rezistenței bacteriene, sunt analizate diverse adății la tratamentele antimicrobiene, precum nanoparticulele (NP), peptidele antimicrobiene (AMP), bacteriofagii, sistemul CRISPR/Cas și probioticele. În acest scop, în ultimii 25 de ani, au fost lansate la nivel mondial peste 25 de antibiotice sau compuși cu activitate antibacteriană noi [27-29].

PARTEA ORIGINALĂ

Ipoteză fundamentală și obiective

Prezenta cercetare doctorală se bazează pe următoarea ipoteză de lucru: profilul epidemiologic al infecțiilor intra-abdominale complicate la pacienții chirurgicali este caracterizat de o prevalență ridicată a organismelor multirezistente, cu modele de rezistență influențate în mod semnificativ de mediul în care se dobândește infecția, sursa anatomică a infecției, și adecvarea controlului sursei; în plus, prezența agenților patogeni rezistenți este asociată cu rate mai mari de eșec al tratamentului, spitalizare prelungită, precum și o mortalitate globală mai mare, ceea ce necesită o reevaluare a protocoalelor antimicrobiene empirice actuale în lumina datelor microbiologice și epidemiologice obținute la nivel local.

Pentru a testa ipoteza de lucru menționată mai sus, au fost formulate următoarele obiective generale și specifice:

- Determinarea caracteristicilor demografice, clinice și chirurgicale ale pacienților cu infecții intra-abdominale complicate, inclusiv vârstă, sex, comorbidități și severitate;
- Identificarea spectrului microbiologic și a frecvenței culturilor mono- versus polimicrobiene, precum și prevalența agenților aerobi, anaerobi, Gram-negativi, Gram-pozitivi și fungici;
- Compararea profilurilor microbiologice și rezistenței între infecțiile dobândite în comunitate și cele asociate spitalizării, evidențiind factorii de risc pentru organisme multirezistente;
- Analiza efectelor rezistenței antimicrobiene și terapiei inadecvate asupra rezultatului clinic (eșec terapeutic, durată internare, mortalitate);
- Furnizarea de date epidemiologice locale pentru elaborarea algoritmilor instituționali de tratament empiric și recomandări de gestionare antimicrobiană.

Metodologia cercetării

Pentru îndeplinirea scopului și obiectivelor menționate anterior, am desfășurat un studiu observațional, prospectiv, tip cohortă, pe pacienți cu vârsta peste 18 ani, internați în cadrul Clinicii de Chirurgie a Spitalului Universitar de Urgență Elias, diagnosticați la internare sau postoperator (până la 30 zile) cu infecții intra-abdominale, care au necesitat intervenții chirurgicale pentru aceste patologii, în regim de urgență (imediată sau amânată).

Criterii de includere: vârsta peste 18 ani, infecție intra-abdominală complicată cu

peritonită (localizată/generalizată) și control chirurgical al sursei, reinternări în 30 zile sau reintervenții pentru infecții asociate asistenței medicale complicate cu peritonită, culturi intraoperatorii pozitive (lichid peritoneal/abces) pentru bacterii sau fungi.

Criterii de excludere: peritonită bacteriană spontană, infecții tratate conservator sau intervențional, prelevate negative pentru bacterii/fungi, co-infecție SARS-CoV-2.

Au fost incluse în analiza statistică date individuale, parametrii biologici, și datele microbiologice. Pragul pentru nivelul de semnificație pentru toate testele statistice efectuate a fost $\alpha = 0,05$.

Studiul 1 - Evoluția microbiologiei și a rezistenței antimicrobiene în peritonita de origine biliară

Analiza extensivă a tiparelor de rezistență pentru microorganisme implicate în infecțiile arborelui biliar intra și extrahepatic, precum și a celor responsabile pentru peritonite secundare perforațiilor de tub digestiv, au permis conturarea unei imagini complexe a tiparelor de rezistență, factorilor de risc pentru MDR, tratament inefficient, și mortalitate.

Microbiologia peritonitei biliare reflectă direct infecția primară de tract biliar și variază în funcție de istoricul pacientului. Flora patogenă devine tot mai complexă și rezistentă, predominând *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp. și bacteriile MDR, în special în infecțiile asociate asistenței medicale. Rezistența la antibiotice uzuale crește, inclusiv la cefalosporinele de generația a treia, fluorochinolone și piperacilină-tazobactam. Apariția Enterobacterales producătoare de ESBL, CRE și VRE complică tratamentul și impune o strategie clinică personalizată ce include evaluarea riscului de organisme rezistente, nu doar severitatea bolii.

În ciuda multitudinii de date privind infecțiile de tract biliar (BTI), încă există lacune semnificative în ceea ce privește peritonita biliară. Sunt necesare studii prospective, multicentrice, care să analizeze în mod specific microbiologia, modelele de rezistență antimicrobiană și rezultatele clinice ale peritonitei biliare ca entitate clinică distinctă. Impactul clinic și gestionarea optimă a infecțiilor biliare fungice, în special a celor cauzate de speciile *Candida*, nu sunt bine definite. Mai mult, deși sunt disponibile antibiotice mai noi cu activitate împotriva organismelor MDR, eficacitatea, siguranța și locul optim al acestora în tratamentul infecțiilor biliare severe și rezistente necesită evaluare în cadrul unor studii clinice dedicate.

Tabelul 1 sintetizează această analiză într-un instrument clinic aplicabil, oferind recomandări empirice privind antibioticele, stratificate în funcție de risc.

Tabelul 1. Regimuri antibiotice empirice pentru infecții biliare în funcție de gravitate și risc de rezistență

	Gravitate ușoară până la moderată (gradul I/II Tokyo)	Severitate înaltă/șoc septic (gradul III Tokyo)
Risc scăzut de rezistență (dobândit în comunitate, fără intervenții/antibiotice recente, fără spitalizare recentă)	Prima linie: Ceftriaxonă SAU Ampicilină/Sulbactam. Justificare: Acoperă agenții patogeni comuni din comunitate (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella pneumoniae</i>). Considerații: Adăugați Metronidazol dacă este prezentă o anastomoză bilioenterică. Verificați ratele locale de rezistență la Ceftriaxonă.	Prima linie: Cefmetazol SAU Piperacilină/Tazobactam. Justificare: Spectru mai larg care acoperă agenții patogeni comuni plus unele <i>Pseudomonas</i> și anaerobe. Poate acoperi, de asemenea, agenții patogeni producători de ESBL în zonele cu rate ridicate de rezistență comunitară. Considerații: Oferă o acoperire mai fiabilă decât cefalosporinele la pacienții în stare mai gravă sau în zonele cu prevalență mai mare a producătorilor de ESBL.
Risc ridicat de rezistență (asociat asistenței medicale, intervenție biliară anterioară, antibiotice recente, colonizare MDR cunoscută)	Prima linie: Cefmetazol SAU Piperacilină/Tazobactam SAU Meropenem. Justificare: Acoperire largă necesară pentru <i>Pseudomonas</i>, <i>Enterococcus</i> și Enterobacterales potențial rezistente. Considerații: Chiar și în cazul semnelor „ușoare”, riscul unui agent patogen rezistent este ridicat. Se poate lua în considerare un carbapenem	Prima linie: Meropenem SAU Imipenem/Cilastatin. Justificare: Oferă cea mai largă acoperire empirică pentru producătorii de ESBL și majoritatea celorlalți agenți patogeni rezistenți. Considerații: Adăugați Linezolid SAU Daptomicină dacă pacientul este un purtător cunoscut de VRE sau se află într-un mediu cu prevalență ridicată a VRE.

(Meropenem) dacă rezistența locală la piperacilină-tazobactam este ridicată (>15-20%) sau dacă pacientul este un purtător cunoscut de ESBL.	Consultați un specialist în boli infecțioase pentru utilizarea potențială a agenților noi dacă există suspiciuni puternice de CRE.
---	--

Studiul 2 - Sindromul abscesului hepatic invaziv cauzat de *Klebsiella pneumoniae*

Studiul care a vizat KLAS reprezintă prima serie de cazuri care descrie pacienții cu această patologie din România și evidențiază amenințarea emergentă a tulpinilor hipervirulente de *K. pneumoniae* în contextul european, dincolo de epicentrul tradițional al sindromului din Asia de Sud-Est, subliniind necesitatea unui diagnostic prompt, a unui management agresiv al sepsisului și a unei gestionări antimicrobiene ghidate de profilurile locale de rezistență.

Au fost incluși în studiu 57 de pacienți, dintre care 20 au necesitat intervenții chirurgicale pentru drenajul abceselor, și au avut confirmare microbiologică a diagnosticului. Mortalitatea în această cohortă a fost considerabilă, de 25%. Necesitatea drenajului deschis și apariția complicațiilor intraspitalicești s-au dovedit a fi factori predictivi semnificativi ai decesului, în timp ce alți factori de risc independenți, precum diabetul zaharat, nivelurile ridicate ale glicemiei la internare, șocul septic la internare și tulpinile ESBL-pozitive, au indicat o tendință către rezultate nefavorabile. O constatare critică a studiului nostru a fost asocierea semnificativă între pozitivitatea ESBL și mortalitate ($p = 0,026$), pacienții ESBL-pozitivi având evoluție nefavorabilă, soldată cu deces. Deși au fost identificate doar două cazuri, această constatare este în concordanță cu preocuparea globală crescândă privind rezistența antimicrobiană la agenții patogeni care cauzează KLAS [30]. În singurul caz din studiul nostru în care probele au fost analizate fenotipic, a fost identificat serotipul K1. Nu am găsit niciun articol până la acest moment la nivel național care să raporteze serotipul K2, mai agresiv.

Aceste constatări subliniază importanța gestionării agresive a sepsisului și a abordării rezistenței la antimicrobiene. Rezultatele contradictorii privind semnificația statistică a factorilor de risc independenți, din cauza dimensiunii limitate a eșantionului, evidențiază necesitatea unor studii mai ample pentru a confirma aceste rezultate.

Studiul 3 - Patogenii implicați în diverticulita acută complicată

Studiul despre diverticulita acută complicată este unul dintre puținele studii observaționale prospective existente la nivel global care au analizat tulpinile bacteriene implicate în această patologie. Au fost incluși în studiu 69 de pacienți, iar rezultatele au relevat

rate alarmant de ridicate de rezistență la antimicrobiene în rândul agenților patogeni intra-abdominali dobândiți în comunitate. *Escherichia coli*, organismul cel mai frecvent izolat, era multirezistent în aproape jumătate dintre cazuri, și producător de ESBL în aproximativ 24% dintre cazuri, în timp ce *Klebsiella pneumoniae* a prezentat profiluri și mai îngrijorătoare, 80% din tulpini fiind atât ESBL-pozitive, cât și MDR. Peste jumătate din izolatele de *Enterococcus* spp. au fost rezistente la vancomicină (Tabelul 2).

Tabelul 2. Distribuția pacienților cu agenți patogeni identificați în funcție de rezistența bacteriană

Profilul de rezistență	Valoare (Nr., % din total)
Gram negative	
<i>Escherichia coli</i> – rezistență la 1 clasă de ATB	5 (12,2%)
<i>Escherichia coli</i> – ESBL+ve	10 (24,4%)
<i>Escherichia coli</i> – MDR (inclusiv ESBL+ve)	18 (43,9%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL+ve/MDR	8 (80%)
Gram pozitive	
<i>Enterococcus</i> VRE	4 (57,14%)

Mai mult, datele au arătat că diverticulita Hinchey III/IV crește șansele de a avea agenți patogeni ESBL/VRE de 8,339 ori, iar existența infecțiilor polimicrobiene în lichidul peritoneal sau în abcese crește probabilitatea de a avea tulpini ESBL/VRE de 7,459 ori (Tabelul 3).

Tabelul 3. Modele de regresie logistică binomială univariată și multivariată utilizate în predicția rezistenței la ESBL/VRE utilizând parametrii analizați.

Parametru	Analiză univariată		Analiză multivariată	
	OR (95% C.I.)	<i>p</i>	OR (95% C.I.)	<i>p</i>
Vârsta $\geq 50,5$ ani	14,25 (1,667–121,8)	0,01	6,659 (0,676–65,58)	0,104
Clasa Hinchey III/IV	8,556 (2,297–31,871)	0,001	8,339 (1,72–40,43)	0,008
Agenți patogeni multipli	6,818 (1,542–30,152)	0,011	7,459 (1,19–46,76)	0,032
Terapie AB inadecvată	13 (2,413–70,051)	0,003	-	-

Sunt necesare studii prospective în regiuni cu profiluri variate de rezistență la

antimicrobiene pentru a elabora ghiduri empirice specifice regiunii privind utilizarea antibioticelor în cazul diverticulitei acute complicate. În plus, studiile ar trebui să exploreze rolul agenților patogeni emergenți, precum *Fusobacterium nucleatum*, în infecțiile intra-abdominale secundare diverticulitei, având în vedere potențialul său patogen din ce în ce mai recunoscut dincolo de cavitatea bucală. De asemenea, impactul variabilelor care nu au fost surprinse în acest studiu cum ar fi obezitatea, fumatul și infecția anterioară cu SARS-CoV-2 justifică investigarea suplimentară, deoarece acești factori pot influența în mod independent atât modelele de rezistență antimicrobiană, cât și rezultatele chirurgicale la această populație de pacienți.

Studiul 4 – Peritonita secundară generalizată: germeni comunitari versus germeni asociați asistenței medicale

Studiul privind peritonitele secundare și patogenii implicați în aceste urgențe cu potențial fatal crescut aduce o contribuție relevantă prin confirmarea, într-o cohortă contemporană de 150 de pacienți (100 cu CAI și 50 cu HAI), a rolului central al vârstei și al procalcitoninei ca predictori independenți ai mortalității, rezultate care sunt în acord cu concluziile unor studii multicentrice recente de referință [31-33]. Totodată, un element de noutate al prezentului studiu îl constituie analiza diferențiată a predictorilor mortalității în funcție de originea infecției, comunitară versus asociată asistenței medicale, o distincție încă insuficient explorată în literatura de specialitate, dar cu implicații terapeutice majore, având în vedere diferențele semnificative de spectru microbiologic, de profil de rezistență și de mecanisme fiziopatologice între cele două categorii.

Discrepanța semnificativă de supraviețuire între pacienții cu și fără rezistență bacteriană confirmă faptul că rezistența antimicrobiană nu este doar o provocare microbiologică abstractă, ci un factor cu impact direct și măsurabil asupra mortalității și morbidității pacienților chirurgicali, justificând investiții susținute în cercetarea de noi strategii terapeutice, în dezvoltarea de teste rapide de diagnostic microbiologic și în implementarea sistematică a programelor de supraveghere și control al rezistenței antimicrobiene la nivel instituțional și național. Pacienții cu vârsta mai mare sau egală cu 70,5 ani au prezentat un risc de deces de aproximativ patru ori mai mare comparativ cu pacienții mai tineri, confirmând astfel rolul determinant al vârstei înaintate ca factor de risc independent pentru evoluția nefavorabilă a pacienților cu peritonită. Procalcitonina s-a dovedit un predictor independent de importanță comparabilă, pacienții cu valori ale PCT mai mari sau egale cu 3,49 ng/mL prezentând un risc de deces de 3,63 ori mai crescut față de cei cu valori sub acest prag (Figura 1 și Tabelul 4).

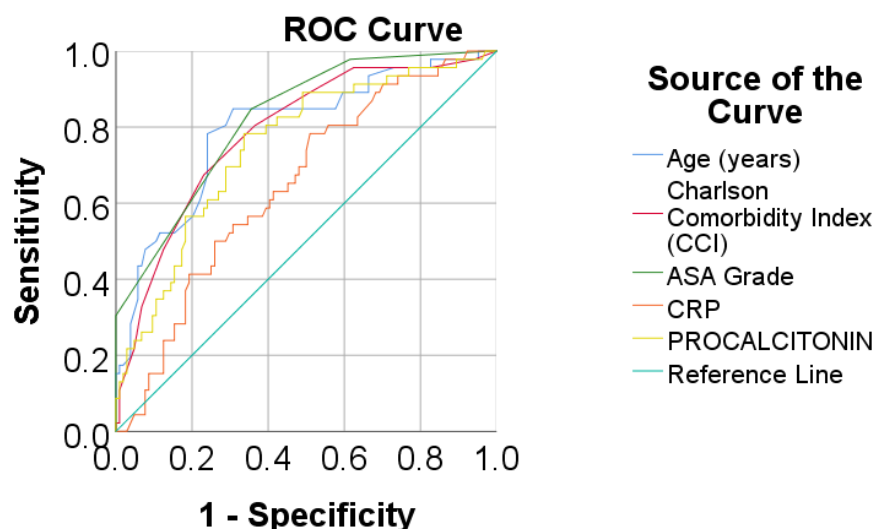


Figura 1. Analiza curbei ROC pentru predicția mortalității

Tabelul 4. Modele de regresie a hazardului proporțional Cox univariate și multivariate folosite pentru predicția mortalității

Parametru	Univariat		Multivariat	
	HR (95% C.I.)	<i>p</i>	HR (95% C.I.)	<i>p</i>
Vârsta $\geq 70,5$	6.97 (3.33-14.60)	<0,001	4.12 (1.81-9.41)	0.001
CCI ≥ 6.5	4.03 (2.13-7.60)	<0,001	1.23 (0.57-2.64)	0.598
ASA ≥ 3.5	4.41 (1.96-9.92)	<0,001	2.16 (0.88-5.33)	0.093
PCT ≥ 3.49	3.88 (1.92-7.85)	<0,001	3.63 (1.74-7.57)	0.001
Patogeni multipli	1.81 (0.99-3.32)	0.053	-	-
RAM	3.06 (1.09-8.56)	0.033	2.65 (0.91-7.69)	0.073

Identificarea scorului ASA și a polimicrobismului ca predictorii independenți ai rezistenței bacteriene aduce o contribuție originală literaturii de specialitate, în care factorii de risc pentru rezistența antimicrobiană în peritonitele secundare au fost insuficient explorați prin prisma modelelor multivariate riguroase (Tabelul 5). Rolul scorului ASA ca predictor al rezistenței antimicrobiene reprezintă o observație relativ nouă, care deschide perspective interesante pentru cercetarea viitoare privind interacțiunea dintre fragilitatea pacientului, expunerea la sistemul de sănătate și ecologia microbiană.

Tabelul 5. Modele de regresie binomială univariată și multivariată utilizate în predicția existenței rezistenței bacteriene

Parametru	Univariată		Multivariată*	
	OR (95% C.I.)	<i>p</i>	OR (95% C.I.)	<i>p</i>
CCI	1.15 (1.01-1.32)	0.032	-	-
Grad ASA	1.67 (1.13-2.49)	0.010	1.57 (1.04-2.36)	0.030
Patogeni multipli	4.53 (1.63-12.55)	0.004	4.14 (1.47-11.60)	0.007

*Model de regresie logistică binomială Wald multivariată, pas cu pas, în sens ascendent

De asemenea, observația privind diseminarea mecanismelor ESBL în mediul comunitar se aliniază unei tendințe globale bine documentate, care a evidențiat estomparea progresivă a graniței tradiționale dintre rezistența antimicrobiană nosocomială și cea comunitară (Tabelul 6). Rezultatele prezentului studiu sugerează că această dihotomie terapeutică devine din ce în ce mai inadecvată în contextul epidemiologic actual și că este necesară o abordare mai nuanțată, bazată pe evaluarea individualizată a factorilor de risc pentru rezistență, inclusiv a celor identificați în prezentul studiu.

Tabelul 6. Distribuția pacienților în funcție de tipul de infecții și tipul mecanismelor de rezistență antimicrobiană

Parametru	Total	CAI	HAI	<i>p</i>
Mecanisme speciale de RAM	38 (25.3%)	21 (21%)	17 (34%)	0.111
Tip de mecanism RAM				
<i>E. coli</i> ESBL	17 (44.7%)	10 (47.6%)	7 (41.2%)	0.002
<i>K. pneumoniae</i> ESBL	7 (18.4%)	6 (28.6%)	1 (5.9%)	
<i>E. coli</i> ESBL și <i>K. pn.</i> ESBL	5 (13.2%)	5 (23.8%)	0 (0%)	
KPC	3 (7.9%)	0 (0%)	3 (17.6%)	
OXA48	2 (5.3%)	0 (0%)	2 (11.8%)	
OXA-48+NDM	2 (5.3%)	0 (0%)	2 (11.8%)	
VRE	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (5.9%)	
VRE și OXA48+NDM	1 (2.6%)	0 (0%)	1 (5.9%)	
Antifungigramă				
Sensibil	22 (81.5%)	5 (83.3%)	17 (81%)	1.000*
Rezistent la fluconazol	5 (18.5%)	1 (16.7%)	4 (19%)	

Nu în ultimul rând, prevalența ridicată a infecțiilor fungice la pacienții cu infecții intra-abdominale asociate asistenței medicale și rata alarmant de scăzută a adecvării antibioterapiei empirice în infecțiile nosocomiale reprezintă constatări care indică necesitatea integrării terapiei antifungice în protocoalele empirice destinate infecțiilor intra-abdominale severe și optimizarea programelor de *stewardship* antimicrobian.

Rezistența antimicrobiană în peritonitele secundare, în special în infecțiile nosocomiale, unde afectează peste 90% din cazuri și reduce de peste trei ori supraviețuirea globală, nu mai poate fi considerată o excepție clinică ci o realitate epidemiologică dominantă care impune abandonarea schemelor terapeutice empirice convenționale în favoarea unor strategii individualizate, ghidate de factori predictivi accesibili precum scorul ASA și caracterul polimicrobian al infecției, capabile să anticipeze rezistența și să orienteze decizia terapeutică înainte de confirmarea microbiologică.

Concluzii și contribuții personale

Constatările acestui studiu se înscriu într-un corp tot mai amplu de dovezi științifice care documentează escaladarea globală a rezistenței antimicrobiene în infecțiile intra-abdominale, un fenomen recunoscut de Organizația Mondială a Sănătății drept una dintre cele mai presante amenințări la adresa sănătății publice mondiale [11, 34-36]. Într-un peisaj al cercetării medicale în care studiile internaționale de amploare au trasat coordonatele epidemiologice și microbiologice ale infecțiilor intra-abdominale la nivel global, prezentul studiu aduce o contribuție valoroasă prin caracterizarea detaliată a realităților locale, oferind date specifice populației studiate care completează și nuanțează imaginea oferită de studiile multinaționale [31, 37-40]. Epidemiologia rezistenței antimicrobiene prezintă variații geografice considerabile, determinate de diferențe în politicile de utilizare a antibioticelor, în structura sistemelor de sănătate, în practicile de control al infecțiilor și în prevalența locală a clonelor bacteriene rezistente, motiv pentru care datele locale sunt indispensabile pentru fundamentarea deciziilor terapeutice și a politicilor de sănătate publică la nivel regional.

Datele celor patru studii incluse în studiul doctoral confirmă ipoteza de lucru pe baza căreia s-au făcut demersurile de cercetare. Profilul epidemiologic al infecțiilor intra-abdominale complicate este caracterizat de rate crescute de rezistență la antimicrobiene, atât pentru infecțiile dobândite în comunitate, cât și pentru cele asociate asistenței medicale, ceea ce impune o adaptare a tratamentului empiric la ecologia locală, și nu doar la ghidurile internaționale actuale.

Pe baza cercetării originale și a dovezilor publicate, printre **contribuțiile personale** se regăsesc:

- **Inovație în ghidurile clinice (actualizare TG18):** Dezvoltarea unei propuneri de schimbare de paradigmă pentru Ghidurile de la Tokyo (TG18), înlocuind modelele bazate exclusiv pe severitate cu o abordare duală de stratificare a riscului pentru peritonita biliară;
- **Managementul bazat pe dovezi al KLAS:** Definirea factorilor predictivi semnificativi ai mortalității în sindromul abcesului hepatic invaziv cu *Klebsiella pneumoniae*, subliniind rolul critic al tulpinilor ESBL-pozitive și necesitatea drenajului chirurgical pentru cazurile complicate;
- **Evaluarea riscului de mortalitate în diverticulita acută:** Vârsta, leucocitoza, procalcitonina și durata spitalizării în UTI sunt predictorii excelenți ai mortalității la acești pacienți. Nivelurile-prag identificate pentru a calcula riscul de deces în cohorta studiată au arătat că o creștere cu 1000 leucocite/ μL și respectiv cu o zi de spitalizare în terapie intensivă, cresc riscul de deces de 1,2 respectiv de 2,1 ori, ceea ce subliniază importanța evaluării rapide la internare, dar și instituirea unor măsuri suportive de recuperare rapidă postoperatorie;
- **Modelarea riscului pentru RAM în diverticulita complicată:** Diverticulita Hinchey III/IV reprezintă factor de risc independent pentru MDR și se corelează cu antibioterapie empirică inadecvată. Identificarea unor predictorii clinici specifici pentru prezența unor patogeni ESBL/VRE în diverticulită (vârsta > 50,5 ani, stadiul Hinchey III/IV, culturile polimicrobiene), permite chirurgilor să adapteze administrarea antibioticelor în urgențele chirurgicale;
- **Stratificarea riscului de mortalitate în peritonita secundară:** Vârsta și procalcitonina reprezintă cei mai robusți predictorii independenți ai mortalității în peritonita secundară. Rolul etiologiei peritonitei ca predictor exclusiv al mortalității în infecțiile nosocomiale și capacitatea discriminatorie superioară a biomarkerilor în infecțiile comunitare pledează pentru o abordare prognostică și terapeutică diferențiată, adaptată contextului de achiziție al infecției. Pragurile identificate (vârsta $\geq 70,5$ ani, PCT $\geq 3,49$ ng/mL) oferă instrumente simple și accesibile pentru stratificarea precoce a riscului, cu potențial de integrare în protocoalele clinice de management al peritonitei secundare;
- **Evaluarea precoce a bacteriilor MDR în peritonita secundară:** Scorul ASA și infecția polimicrobiană sunt predictorii independenți ai rezistenței bacteriene - infecția polimicrobiană crește de 4 ori riscul de multirezistență, atât pentru CAI, cât

și pentru HAI. Rezistența antimicrobiană în HA-IIA afectează peste 90% din cazuri și reduce de peste trei ori supraviețuirea globală, ceea ce impune strategii individualizate, precum și implementarea instrumentelor microbiologice noi, capabile să anticipeze rezistența și să orienteze decizia terapeutică mai rapid față de confirmarea microbiologică prin culturi;

- **Caracterizarea prospectivă a RAM locale:** s-a creat o bază de date locală robustă, cu identificarea unui prag critic de 39% MDR în comunitate, ceea ce pune sub semnul întrebării utilizarea terapiilor standard de primă linie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Bova R, Griggio G, Vallicelli C, Santandrea G, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Source Control and Antibiotics in Intra-Abdominal Infections. *Antibiotics (Basel)*. 2024;13(8).
2. Sartelli M. A focus on intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2010;5:9.
3. Montravers P, Blot S, Dimopoulos G, Eckmann C, Eggimann P, Guirao X, et al. Therapeutic management of peritonitis: a comprehensive guide for intensivists. *Intensive Care Med*. 2016;42(8):1234-47.
4. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(2):133-64.
5. Tarasconi A, Coccolini F, Biffl WL, Tomasoni M, Ansaloni L, Picetti E, et al. Perforated and bleeding peptic ulcer: WSES guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15:3.
6. Koh WLC, Poh SE, Lee CK, Chan THM, Yan G, Kong KW, et al. Towards a Rapid-Turnaround Low-Depth Unbiased Metagenomics Sequencing Workflow on the Illumina Platforms. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(5).
7. McSorley JC. Analysis of ESAC-Net/EARS-Net Data from 29 EEA Countries for Spatiotemporal Associations Between Antimicrobial Use and Resistance-Implications for Antimicrobial Stewardship? *Antibiotics (Basel)*. 2025;14(4).
8. Kong W, Deng T, Li S, Shu Y, Wu Y. Efficacy, safety, and tolerability of antimicrobial agents for complicated intra-abdominal infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):256.
9. Blot S, De Waele JJ, Vogelaers D. Essentials for selecting antimicrobial therapy for intra-abdominal infections. *Drugs*. 2012;72(6):e17-32.
10. ECDC. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) - Annual Epidemiological Report 2024. Stockholm, Sweden: ECDC; 2025.
11. Organization WH. AWaRe classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. World Health Organization, Geneva. 2023.
12. ECDC. Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net) - Annual Epidemiological Report for 2024. Stockholm, Sweden: European Center for Disease Prevention and Control; 2025.
13. Organization WH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023–2021 data.

2023.

14. Commission E. A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR). 2020.
15. Robinson TP, Bu D, Carrique-Mas J, Fèvre EM, Gilbert M, Grace D, et al. Antibiotic resistance is the quintessential One Health issue. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2016;110(7):377-80.
16. Calin M. In the Red Zone-Antimicrobial Resistance: Lessons from Romania. *European Public Health Alliance*. 2017:1-11.
17. Organization WH. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2023 data. *European Centre for Disease Prevention and Control & World Health Organization*. 2024.
18. Barbu IC, Gheorghe-Barbu I, Grigore GA, Vrancianu CO, Chifiriuc MC. Antimicrobial resistance in Romania: updates on gram-negative ESCAPE pathogens in the clinical, veterinary, and aquatic sectors. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(9):7892.
19. Organization WH. Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level. 2020.
20. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clinical infectious diseases*. 2016;62(10):e51-e77.
21. Timsit J-F, Ruppé E, Barbier F, Tabah A, Bassetti M. Bloodstream infections in critically ill patients: an expert statement. *Intensive care medicine*. 2020;46(2):266.
22. Abayasekara LM, Perera J, Chandrasekharan V, Gnanam VS, Udunuwara NA, Liyanage DS, et al. Detection of bacterial pathogens from clinical specimens using conventional microbial culture and 16S metagenomics: a comparative study. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):631.
23. Blauwkamp TA, Thair S, Rosen MJ, Blair L, Lindner MS, Vilfan ID, et al. Analytical and clinical validation of a microbial cell-free DNA sequencing test for infectious disease. *Nature microbiology*. 2019;4(4):663-74.
24. Gu W, Miller S, Chiu CY. Clinical metagenomic next-generation sequencing for pathogen detection. *Annual review of pathology: mechanisms of disease*. 2019;14(1):319-38.
25. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics. *Nature Reviews Genetics*. 2019;20(6):341-55.
26. Chen Q, Yi J, Liu Y, Yang C, Sun Y, Du J, et al. Clinical diagnostic value of targeted next-generation sequencing for infectious diseases. *Molecular Medicine Reports*.

2024;30(3):153.

27. Butler MS, Blaskovich MA, Cooper MA. Antibiotics in the clinical pipeline in 2013. *J Antibiot (Tokyo)*. 2013;66(10):571-91.
28. Delp H, Gibson GA, Buckman SA. Aztreonam-avibactam for the treatment of intra-abdominal infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2024;25(14):1867-72.
29. Karruli A, Migliaccio A, Pournaras S, Durante-Mangoni E, Zarrilli R. Cefiderocol and Sulbactam-Durlobactam against Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(12).
30. Angeles-Solano M, Tabashsum Z, Chen L, Rowe SE. *Klebsiella pneumoniae* liver abscesses: pathogenesis, treatment, and ongoing challenges. *Infection and Immunity*. 2025;93(8):e00508-24.
31. Blot S, Antonelli M, Arvaniti K, Blot K, Creagh-Brown B, de Lange D, et al. Epidemiology of intra-abdominal infection and sepsis in critically ill patients: "AbSeS", a multinational observational cohort study and ESICM Trials Group Project. *Intensive Care Med*. 2019;45(12):1703-17.
32. Özen C, Karasoy D, Yalçınkaya A, Pedersen SH, Fagerberg SK, Hindersson P, et al. Evaluation of procalcitonin versus conventional inflammatory biomarkers for clinical severity grading in patients with intra-abdominal infection. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2025;410(1):93-.
33. Sliker JC, Aellen S, Eggimann P, Guarnero V, Schafer M, Demartines N. Procalcitonin-Guided Antibiotics after Surgery for Peritonitis: A Randomized Controlled Study. *Gastroenterol Res Pract*. 2017;2017:3457614.
34. Organization WH. Global action plan on antimicrobial resistance: World Health Organization; 2015.
35. Organization WH. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022: World Health Organization; 2022.
36. Organization WH. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe, 2023 data: executive summary. 2024.
37. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Coccolini F, Corbella D, Moore EE, et al. Complicated intra-abdominal infections worldwide: the definitive data of the CIAOW Study. *World J Emerg Surg*. 2014;9:37.
38. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Taviloglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: a comprehensive review of the CIAO study. *World J Emerg Surg*. 2012;7(1):36.

39. Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, Leppaniemi A, Tavioglu K, van Goor H, et al. Complicated intra-abdominal infections in Europe: preliminary data from the first three months of the CIAO Study. *World J Emerg Surg.* 2012;7(1):15.
40. Arvaniti K, Dimopoulos G, Antonelli M, Blot K, Creagh-Brown B, Deschepper M, et al. Epidemiology and age-related mortality in critically ill patients with intra-abdominal infection or sepsis: an international cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2022;60(1):106591.

Lista lucrărilor științifice publicate

- **Toma EA**, Enciu O, Popa GL, Calu V, Pîrîianu DC, Poroșnicu AL, Popa MI. The Evolving Microbiology and Antimicrobial Resistance in Peritonitis of Biliary Origin: An Evidence-Based Update of the Tokyo Guidelines (TG18) for Clinicians. *Diagnostics*. 2025 Dec 5;15(24):3095

IF 3,3 – Q1 (2024)

<https://www.mdpi.com/2075-4418/15/24/3095>

Capitolul 6 - Evoluția microbiologiei și a rezistenței antimicrobiene în peritonita de origine biliară (pag. 42-53)

- Enciu O, **Toma EA**, Calu V, Pîrîianu DC, Poroșnicu AL, Miron A, Popa MI. *Klebsiella pneumoniae* Invasive Liver Abscess Syndrome (Klas/Ilas)—Experience of a Single Center and Up-to-Date Review of the Literature. *Diagnostics*. 2025 Jun 17;15(12):1533

IF 3,3 – Q1 (2024)

<https://www.mdpi.com/2075-4418/15/12/1533>

Capitolul 6 - Sindromul abscesului hepatic invaziv cauzat de *Klebsiella pneumoniae* (KLAS/ILAS) (pag. 53-64)

- Enciu O, **Toma EA**, Miron A, Popa GL, Muntean AA, Porosnicu AL, Popa MI. Caught Between Stewardship and Resistance: How to Treat Acute Complicated Diverticulitis in Areas of Low Antimicrobial Susceptibility?. *Antibiotics*. 2024 Dec 1;13(12):1150

IF 4,6 – Q1

<https://www.mdpi.com/2079-6382/13/12/1150>

Capitolul 7 - Patogenii implicați în diverticulita acută complicată (pag. 65-80)