

## INFECȚIA CU CLOSTRIDIUM DIFFICILE ÎN SPITALE: REZULTATE DUPĂ 5 LUNI DE SUPRAVEGHERE

DANA RUSU<sup>1</sup>, MANUELA MIHALACHE<sup>2</sup>, SIMONA CRISTEA<sup>3</sup>, RADU BULICREA<sup>4</sup>

<sup>1,3</sup>Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, <sup>2</sup>Facultatea de Medicină „Victor Papilian” Sibiu, <sup>4</sup>Policlinica Astra Sibiu

**Cuvinte cheie:** Clostridium difficile, antibioterapie, program de supraveghere, incidență  
**Rezumat:** Studiul de față prezintă primele rezultate după implementarea unui program de supraveghere a infecțiilor produse de Clostridium difficile (ICD), începând cu luna februarie 2014, odată cu demararea investigației etiologice a acestei patologii într-un spital județean de urgență; scopul studiului a fost aprecierea incidenței cazurilor de ICD externate din spital; nivelul incidenței cazurilor pozitive de 0,85/1000 pacienți-zile a fost comparabil sau chiar mai mare față de rezultatele din studii anterioare efectuate în spitale din țări europene sau nord-americane, care au sisteme de supraveghere activă a acestui tip de infecție.

**Keywords:** Clostridium difficile, antibiotics, surveillance programme, incidence  
**Abstract:** This study presents the first results after the implementation of a surveillance programme for the infections with Clostridium difficile (ICD), starting with February 2014, once with the etiological investigation of this pathology in an emergency county hospital; the aim of the study was to evaluate the incidence of ICD in the discharged patients; the level of incidence of the positive cases of 0.85/1000 patients-days was comparable or even higher than the results from the previous studies conducted in hospitals from European or North American countries that have active surveillance systems for this type of infection.

### INTRODUCERE

Clostridium difficile este un bacil gram pozitiv anaerob, asociat cu boala pentru prima dată în anul 1978, când a fost identificat ca agent cauzal al colitei pseudomembranoase (1); acest bacil este cel mai frecvent agent etiologic al infecțiilor nosocomiale produse de bacteriile anaerobe și este, de asemenea, una dintre cauzele principale ale sindroamelor diareice dobândite în spital. Manifestările clinice ale infecției cu Clostridium difficile (ICD) sunt variate, de la starea de purtător asimptomatic, la diaree, colită pseudomembranoasă sau megacolon toxic. ICD nosocomiale (ICDn) pot fi cauze directe sau indirecte de deces la un procent de 0,6-1,5% dintre pacienți (2,3), iar costurile adiționale estimate se ridică la 3669-7234 dolari/pacient spitalizat.(4,5) Pentru a avea o perspectivă clară asupra situației epidemiologice din țara noastră, introducerea sistemelor de diagnosticare și de supraveghere a ICD în unitățile spitalicești este un prim pas necesar, atât pentru cunoașterea incidenței acestui fenomen de sănătate, dar mai ales pentru implementarea programelor de control necesare pentru stăpânirea riscului infecțios.

### SCOP

Ne-am propus să determinăm incidența ICD într-un spital de adulți, făcând distincția între incidența cazurilor nosocomiale și a celor de import.

### MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Supravegherea ICD a fost realizată ținând cont de criteriile cuprinse în protocolul spitalului, care prevede ca datele să fie înregistrate pentru toate secțiile spitalului, exclusiv pentru pacienții cu spitalizare continuă. Conform protocolului de supraveghere, toate cazurile compatibile cu ICD au fost investigate cu laboratorul folosind teste rapide

imunocromatografice pentru detectarea calitativă a toxinelor A și B ale bacteriei. În studiul de față am grupat secțiile spitalului în trei categorii: secții cu profil chirurgical, secții cu profil interne (medicale) și secții cu profil anestezie-terapie intensivă. Studiul prezintă rezultatele a 5 luni de supraveghere, începând cu 01.02.2014. ICD a fost definită ca una dintre următoarele: diaree/ileus/megacolon toxic și detecția toxinelor C. difficile în proba de scaun; sau, colita pseudomembranoasă diagnosticată la endoscopie.

Definițiile de caz utilizate au făcut distincția între infecțiile nosocomiale și cele contractate în afara spitalului (de import), pe baza asocierii temporale între momentul debutului ICD și data internării și externării pacientului: ICD nosocomiale au fost cele cu debut în spital după cel puțin 48 de ore de la internare, sau cu debut în spital în primele 48 de ore de la internarea în spital la un pacient care a fost externat din această unitate sanitară cu mai puțin de 4 săptămâni în urmă, sau cu debut la domiciliu în interiorul intervalului de 4 săptămâni după externarea din spital (figura nr. 1).

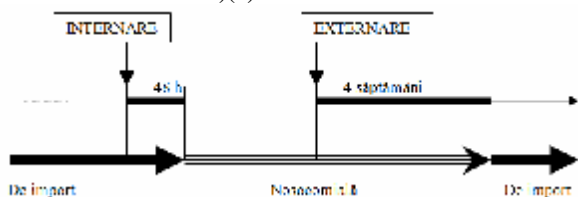
Populația de pacienți luată în studiu. Pentru a calcula incidența ICD în intervalul studiat am raportat cazurile pozitive la numărul de pacienți la risc, adică cei externati din secțiile spitalului în intervalul respectiv (excluzând populația de copii nou-născuți din maternitatea spitalului).

Pentru a determina densitatea incidenței am folosit la numitor numărul total de zile de spitalizare, adică suma tuturor zilelor petrecute de toți pacienții în spital în acel interval. Populația la risc, precum și numărul total de zile de spitalizare au fost analizate atât pentru întreg spitalul, dar și separat, pentru secțiile cu profil chirurgical, interne și ATI. Aceste date s-au obținut de la serviciul statistică al spitalului.

Pentru realizarea bazei de date, a prelucrării grafice și a celei statistice s-au folosit programele Excel și Medcalc.

<sup>1</sup>Autor corespondent: Dana Rusu, B-dul Coposu, Nr. 2-4, Sibiu, România, E-mail: danasigabirusu@yahoo.com, Tel: +40269 215050  
Articol intrat în redacție în 18.06.2014 și acceptat spre publicare în 23.07.2014  
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2014;2(4):25-28

**Figura nr. 1. Intervalele de timp care marchează limita dintre cazurile de ICD nosocomiale și cele de import (după recomandările ECDC)(6)**



## REZULTATE

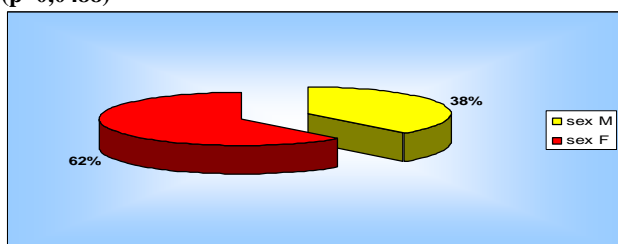
În perioada de timp luată în studiu dintr-un total de 253 de pacienți testați pentru ICD, 94 au fost confirmați (37,15%). Incidența ICD a fost de 61,4 cazuri/10.000 de pacienți externati; densitatea incidenței a fost de 0,85 cazuri/1000 pacienți-zile (tabelul nr. 1).

**Tabelul nr. 1 Incidența cazurilor de ICD**

Număr cazuri ICD	Număr de pacienți externati	Număr pacienți - zile	Incidența (la 10.000 de cazuri externate)	Densitatea incidenței (la 1000 pacienți-zile)
94	15.290	110.331	61,4	0,85

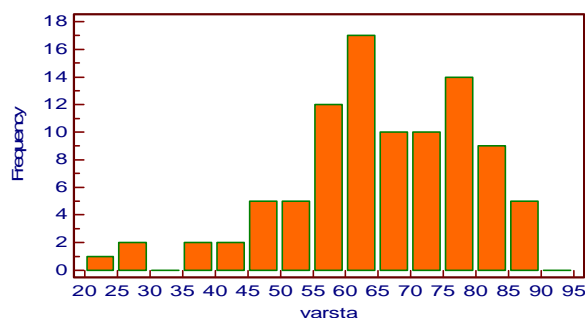
Dintre pacienții cu ICD 36 (38,3%) au fost bărbați, restul de 58 (61,7%) au fost femei (fig. nr. 2), această diferență a distribuției pe sexe fiind semnificativă statistic (test Wilcoxon,  $p=0,0488$ ).

**Figura nr. 2. Distribuția pe sexe a cazurilor cu ICD: pondere semnificativ mai mare a cazurilor la sexul feminin ( $p=0,0488$ )**



Mediana vârstei cazurilor de ICD a fost de 65 ani (95% CI pentru mediană 63.00 la 70.86) (figura nr. 3).

**Figura nr. 3. Distribuția cazurilor de ICD în funcție de vârstă**



Din totalul ICD 35 de cazuri (37,23%) au fost nosocomiale (ICDn), restul de 59 fiind contractate din afara spitalului (62,76%). Densitatea incidenței pentru cazurile nosocomiale a fost de 0,32/1000 pacienți-zile, iar incidența de 22,9/10.000 de pacienți externati din spital (tabelul nr. 2).

10 cazuri au fost contractate în secții cu profil medical (28,6%), 21 în secții cu profil chirurgical (60%) și 4 în secții ATI (11,4%) (figura nr. 4). Dacă se calculează însă incidența

cazurilor pe tipuri de secții se constată că secțiile de terapie intensivă sunt cele care au cea mai înaltă rată de ICDn: 0,88/1000 pacienți-zile, urmate de cele chirurgicale - 0,50/1000 pacienți-zile și de cele cu profil medical- 0,15 /1000 pacienți-zile (tabelul nr. 3 și figura nr. 5).

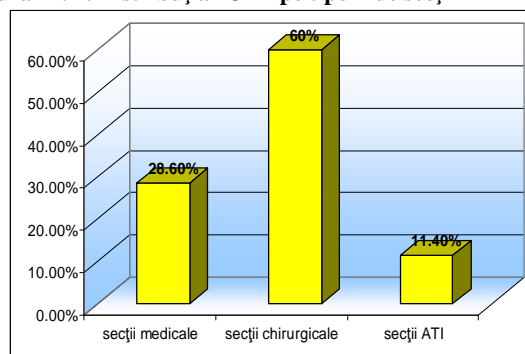
**Tabelul nr. 2. Incidența cazurilor de ICD nosocomiale**

Număr cazuri ICDn	Număr de pacienți externati	Număr pacienți -zile	Incidența (la 10.000 de cazuri externate)	Densitatea incidenței (la 1000 pacienți-zile)
35	15.290	110.331	22,9	0,32

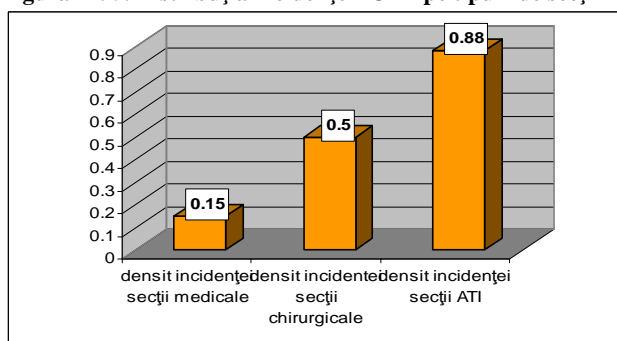
**Tabelul nr. 3. Incidența ICDn în funcție de profilul secțiilor de proveniență**

Secții	Număr cazuri ICDn	Număr pacienți-zile	Densitatea incidenței (la 1000 pacienți-zile)
Profil medical	10	64.326	0,15
Profil chirurgical	21	41.459	0,50
Profil ATI	4	4546	0,88

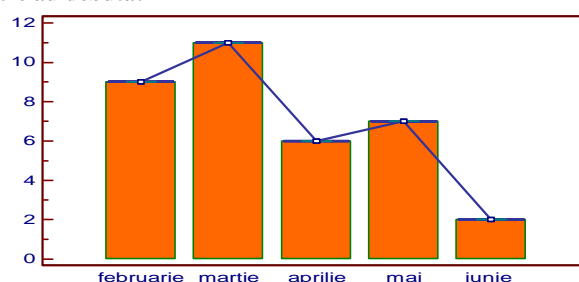
**Figura nr. 4. Distribuția ICDn pe tipuri de secții**



**Figura nr. 5. Distribuția incidenței ICDn pe tipuri de secții**



**Figura nr. 6. Distribuția cazurilor ICDn în funcție de luna în care au debutat**



Cele mai multe cazuri cu caracter nosocomial au fost în primele două luni ale intervalului de supraveghere; identificarea lor a permis implementarea măsurilor de control care au dus la diminuarea numărului acestora în următoarele luni (figura nr. 6).

### DISCUȚII

Procentul de peste 37% cazuri confirmate cu laboratorul din totalul cazurilor investigate sugerează că ICD este o problemă serioasă de sănătate publică, atât în spitale cât și în comunitate. Problema sindroamelor diareice intraspitalicești după consumul de antibiotice nu este nici o raritate și nici o noutate, dar caracterizarea lor etiologică nu este posibilă fără demararea investigațiilor etiologice cu laboratorul în spitale. Numărul mic de spitale din România care asigură la ora actuală diagnosticul etiologic pentru *Clostridium difficile* explică și numărul mic de cazuri raportate în țara noastră, comparativ cu datele din alte țări europene, Statele Unite sau Canada. Astfel, în Statele Unite se constata într-un studiu întins pe intervalul 2000-2005 o dublare a numărului de ICD externe din spitalele de adulți (de la 5,5 la 10.000 pacienți la 11,2 la 10.000 de pacienți).(7) În Canada, un studiu efectuat pe o perioadă 6 luni în spitale din 6 regiuni diferite ale țării constata rate medii ale incidenței ICD nosocomiale de 45 cazuri/10.000 de pacienți internați și 0,64/1000 pacienți-zile, cu variații importante de la un spital la altul:(8) în zona Quebec incidența urca la 111 cazuri/10.000 de internări și 1,19 cazuri/1000 pacienți-zile. Într-un alt studiu efectuat într-un spital clinic din Tuzla (Bosnia-Herzegovina) (9) între anii 2009-2012 se evidenția o incidență medie a ICD nosocomiale de 0,22/1000 de pacienți-zile și o rată anuală a cazurilor de 15,68/10.000 de internări. Într-un alt studiu efectuat în 106 spitale din 34 de țări europene în anul 2008 se constata că incidența medie a cazurilor de ICD nosocomiale a fost de 0,41/1000 pacienți-zile.(10) Într-un studiu efectuat în Germania în anul 2007 incidența cazurilor de ICD a fost de 46,5/10.000 de pacienți și densitatea incidenței de 0,66/1000 pacienți-zile.(11)

**Tabelul nr. 4. Incidențe ale cazurilor de ICD și de ICD nosocomiale în diferite țări**

Țara	Incidența ICD (la 10.000 de pacienți)	Densitatea incidenței ICD (la 1000 pacienți-zile)	Incidența ICDn (la 10.000 de pacienți)	Densitatea incidenței ICD (la 1000 pacienți-zile)
USA (2005)	11,2	-	-	-
Canada (2007)	47,4	-	45	0,64
Bosnia Herzegovina (2009-2012)			15,68	0,22
Germania (2007)	46,5	0,66	-	0,48
UE (2008)	-	-	-	0,41
Spital județean România (2014)	61,4	0,85	22,9	0,32

Diferențele dintre incidențe sunt explicabile dacă se ține cont că spitalele diferă între ele prin populația de pacienți cărora li se adresează, tehnicile de diagnostic și tratament pe care le oferă, practicile de igienă implementate etc. Studiul de față a fost efectuat într-un spital clinic de urgență, aflat la începutul programului de supraveghere al ICD și care cuprind un spectru larg de specialități medicale, chirurgicale și servicii de ATI. Rata incidenței cazurilor de ICD de 61,4/10.000 pacienți externați, precum și densitatea incidenței de 0,85/1000

pacienți-zile sunt superioare celor din studiile amintite (tabel nr. 4), ceea ce subliniază din nou că ICD este o problemă importantă și în spitalele din România. Incidențele pentru cazurile ICD nosocomiale, de 22,9/10.000 de pacienți externați și de 0,32 cazuri/1000 pacienți-zile sunt inferioare față de incidențele ICD nosocomiale raportate din Canada sau alte țări europene, dar reprezintă o parte importantă a morbidității cu costuri importante în bugetul spitalului; diferența poate să rezulte din sensibilitatea sistemelor de supraveghere pentru cazurile nosocomiale. În spitalul studiat, secțiile ATI sunt supravegheate activ săptămânal pentru identificarea infecțiilor nosocomiale: aici densitatea incidenței cazurilor ICD nosocomiale a fost cea mai înaltă, de 0,88/1000 pacienți-zile, valoare superioară celor găsite în alte țări, de exemplu în studiul efectuat în Germania aceasta fiind de 0,75 cazuri/1000 pacienți zile.(11) O particularitate a studiului de față este incidența mare a cazurilor nosocomiale în sectorul chirurgical al spitalului, în discordanță cu rezultatele altor studii: 0,50 cazuri ICD nosocomiale /1000 pacienți-zile în studiul nostru, față de 0,35 cazuri/1000 pacienți-zile în studiul german.(11) O explicație posibilă și plauzibilă este legată de modul nejustificat de prescriere a antibioprofilaxiei în secțiile chirurgicale din spitalele noastre, neținându-se cont de principiile de bază ale acestora și privind-o adeseori ca pe un substitut al tehnicilor chirurgicale corecte și nu ca un adjuvant al acestora.

În studiul de față am constatat că ICD au apărut la un număr de pacienți de sex feminin semnificativ statistic mai mare decât procentul de cazuri de sex masculin; cele mai multe dintre cazuri au apărut la pacienți cu vârsta peste 65 de ani, ceea ce este în concordanță cu datele din literatură, care menționează acest prag printre factorii adiționali de risc pentru ICD.(12)

### CONCLUZII

- În spitalul luat în studiu, numărul total de ICD diagnosticate în 5 luni calendaristice a fost de 94, dintr-un total de 253 de cazuri suspecte. Dintre acestea, cca. 37% au fost nosocomiale, restul de peste 62% au fost cazuri de import.
- În perioada studiată, incidența tuturor cazurilor de ICD a fost de 61,4/10.000 de pacienți externați; densitatea incidenței a fost de 0,85 cazuri de ICD/1000 pacienți-zile. Incidența cazurilor nosocomiale a fost de 0,32/1000 pacienți-zile, cu valorile cele mai mari în secțiile ATI.
- Cele mai multe cazuri de ICD au fost diagnosticate la pacienții cu vârsta peste 65 de ani; femeile au fost mai frecvent afectate de această boală în comparație cu bărbații, diferența fiind semnificativă statistic.
- În spitale, recunoașterea acestei entități etiologice între sindroamele diareice este de mare importanță, pe de o parte pentru aplicarea rapidă a terapiei potrivite pentru a reduce evoluțiile spre forme severe și pe de altă parte, pentru implementarea imediată a procedurilor de control în vederea evitării sau limitării transmiterii nosocomiale a bolii.

### REFERINȚE

- Larson HE, Price AB, Honour P, Borriello SP. *Clostridium difficile* and the aetiology of pseudomembranous colitis, *The Lancet* 1978;311:8073:1063-1066.
- Olson MM, Shanholtzer CJ, Lee JT Jr, Gerding DN., Ten years of prospective *Clostridium difficile*-associated disease surveillance and treatment at the Minneapolis VA Medical Center, 1982-1991., *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994 Jun;15(6):371-81.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M, Morbidity, mortality, and healthcare burden of

- nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhea in Canadian hospitals, *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002 Mar;23(3):137-40.
4. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care costs and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. *Clin Infect Dis*. 2002 Feb 1;34(3):346-53.
  5. Wilcox MH, Cunniffe JG, Trundle C, Redpath C, Financial burden of hospital-acquired *Clostridium difficile* infection, *J Hosp Infect* 1996 Sep;34(1):23-30.
  6. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P, ESCMID Study Group for *Clostridium difficile*; EU Member States; European Centre for Disease Prevention and Control: Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe, *Clin Microbiol Infect* 2006 Oct;12 Suppl 6:2-18
  7. Marya D, Zilberberg, Andrew F. Shorr, Marin H. Kollef, Increase in Adult *Clostridium difficile*-related Hospitalizations and Case-Fatality Rate, United States, 2000–2005, *Emerg Infect Dis* Jun 2008;14(6):929-931
  8. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program, Final Report, *Clostridium difficile* Associated Diarrhea in Acute-Care Hospitals Participating in CNISP: November 1, 2004 to April 30, 2005, pe c-difficile\_cnisp-pcsin-eng.pdf.
  9. Sead Ahmetagic, Nermin Salkic, Aldina Ahmetagic, Amer Custovic, Nijaz Tihic, Jasmina Smajlovic and Humera Porobic-Jahic, *Clostridium Difficile* Infection in Hospitalized Patients at University Clinical Center Tuzla, Bosnia and Herzegovina: a 4 Year Experience, *Mater Sociomed* 2013;25(3):153-157
  10. Martijn P Bauer, Daan W Notermans, Birgit HB van Benthem, Jon S Brazier, Prof Mark H Wilcox, Prof Maja Rupnik, Dominique L Monnet, Prof Jaap T van Dissel, Ed J Kuijper, for the ECDIS Study Group, *Clostridium difficile* infection in Europe: a hospital-based survey, *The Lancet* Jan 2011;377(9759):63-73.
  11. Doris Weitzel-Kage, Michael Behnke, Tim Eckmanns, Petra Gastmeier, Incidence of *Clostridium-difficile*-associated disease: first results of CDAD-KISS as component of the German nosocomial infection surveillance system, *Hyg Med* 2008;33(9):353-356
  12. Bennett & Brachman's Hospital Infections Edited by William R. Jarvis Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins 2007, cap. 33, p. 562-563.