

UNIVERSITATEA OVIDIUS CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE MEDICINĂ
DOMENIUL DE DOCTORAT MEDICINĂ

**IMPACTUL GERMENILOR PATOGENI ASUPRA
EVOLUȚIEI PACIENȚILOR ASISTAȚI ÎN UNITATEA DE
TERAPIE INTENSIVĂ**

-REZUMAT-

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

PROF.UNIV.DR. DUMITRU IRINA-MAGDALENA

STUDENT DOCTORAND:

LALESCU (VLAD) NICOLETA-DORINA

Constanța, 2023

CUPRINS

I. PARTEA GENERALĂ	3
Introducere	3
II. PARTEA SPECIALĂ	4
Contribuția personală	4
Capitolul 1. Scopul cercetărilor, ipoteza de lucru și obiectivele studiilor	4
1.1. Scopul cercetărilor și ipoteza de lucru	4
1.2. Obiective principale	5
1.2.1. Obiective secundare	5
Capitolul 2. Metodologia generală a cercetării	5
2.1. Design-ul lucrării, criterii de includere și excludere	5
2.1.1. Criterii de includere ale celor două categorii de eșantioane:	6
2.1.2. Criterii de excludere ale celor două categorii de eșantioane:	6
2.2. Metode de detecție microbiologice	7
2.3. Date clinice și paraclinice	8
2.4. Analiza statistică a datelor	8
Capitolul 3. Rezultate	9
3.1. Studiul I. Circulația germenilor în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020	9
3.1.1. Obiective	9
3.1.2. Material și metodă studiu I	9
3.1.2.1. Lotul studiat	9
3.1.3. Rezultate ale circulației germenilor în spital	9
3.1.3.1. Tulpini bacteriene depistate	9
3.1.3.2. Mecanismele de rezistență ale colonizării bacteriene sau infecției bacteriene	10
3.1.3.3. Localizarea tulpinilor bacteriene	12
3.1.3.4. Model de management al circulației germenilor în spital	13
3.1.4. Discuții studiul I	17
3.1.5. Concluzii studiul I	17
3.2. Studiul II. Factorii de risc ai colonizării bacteriene și infecțiilor bacteriene	18
3.2.1. Obiective	18
3.2.1.1. Obiective principale	18
3.2.1.2. Obiective secundare	18

3.2.1.3. Material și metode.....	18
3.2.2. Colonizarea bacteriană și factorii de risc ai colonizării bacteriene în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța: septembrie 2017- martie 2020	19
3.2.2.1. Rezultate	19
3.2.2.1.1. Factori de risc colonizare bacteriană.....	19
3.2.2.1.2. Factori de risc colonizare bacteriană cu ESBL	19
3.2.2.1.3. Factori de risc colonizare bacteriană cu carbapenemaze	20
3.2.2.1.4. Factori de risc colonizare bacteriană cu MRSA.....	20
3.2.2.1.5. Factori de risc colonizare bacteriană cu VRE	21
3.2.3. Infecția bacteriană și factorii de risc ai infecției bacteriene cu sau fără mecanisme de rezistență în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020	21
3.2.3.1. Rezultate	21
3.2.4. Infecția bacteriană cu mecanisme de rezistență și factorii de risc în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020	22
3.2.4.1. Rezultate	22
3.2.5. Discuții studiul II	23
3.2.6. Concluzii studiul II	24
3.3. STUDIUL III. Factorii de risc pentru decesul pacienților internați în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța și rata mortalității	24
3.3.1. Obiective.....	24
3.3.2. Lotul studiat.....	24
3.3.3. Rezultate	24
3.3.3.1. Factorii de risc pentru decesul pacienților din compartimentul de terapie intensivă	24
3.3.3.1.1. Rata mortalității la pacienții spitalizați în compartimentul de terapie intensivă	25
3.3.3.1.2. Rata mortalității în funcție de zilele de spitalizare și factorii de risc pentru deces depistați în compartimentul de terapie intensivă.....	25
3.3.4. Discuții studiul III.....	26
3.3.5. Concluzii studiul III.....	27
Capitolul 4. Concluziile tezei de doctorat.....	28
BIBLIOGRAFIE.....	29

I. PARTEA GENERALĂ

Introducere

Cunoașterea tulpinilor bacteriene din spital reprezintă un punct central în managementul pacientului. Cu ajutorul acestor date, medicii decid antibioticoterapia empirică a pacienților, informație care este deseori salvatoare de viață. Cunoașterea diferențierii dintre o colonizare bacteriană și o infecție este esențială în stabilirea tratamentului antibiotic, mai ales dacă se utilizează un antibiotic de rezervă. Din păcate, din cauza multiplilor factori, nu se cunosc colonizările bacteriene și infecțiile din spitale, ajungându-se la transmiterea bacteriilor de la un pacient la altul. Astfel, transmiterea rezistenței antimicrobiene de la o bacterie la altă bacterie este prezentă în spitale, aceasta fiind una dintre cauzele infecțiilor asociate asistenței medicale în spitale. În ceea ce privește colonizarea bacteriană, infecția bacteriană și mecanismele de rezistență asociate acestora este important să le cunoaștem și să le diferențiem pentru a iniția tratamentul corect și a scădea riscul dobândirii infecțiilor asociate asistenței medicale.

În ceea ce privește rezistența la antibiotice, sunt multiple mecanisme de rezistență, printre care *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA), beta-lactamaze cu spectru extins (ESBL) și *Enterobacterales* rezistente la carbapeneme (CRE) sunt depistate prin metode microbiologice specifice.

Pacienții care au dobândit infecție cu bacterii MRSA, ESBL, și mai ales cu CRE, CRE producătoare de carbapenemază (CP-CRE), *Acinetobacter baumannii* carbapenem rezistent (CRAB), *Acinetobacter baumannii* carbapenem rezistent producător de carbapenemază (CP-CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem rezistent producător de carbapenemază (CP-CRPA) și *Enterococcus* rezistent la vancomicină (VRE) au de obicei alternative terapeutice limitate, fiind necesare antibiotice noi sau inventarea altor antibiotice care să distrugă aceste bacterii [1.2.3.4].

Se discută foarte mult despre decolonizare la pacienții cu risc, iar studiile sunt pro decolonizării pacienților pentru a scădea riscurile dobândirii infecțiilor și transmiterii acestora. Datele clinice susțin prin argumente covârșitoare faptul că bacteriile își transmit genele rezistente altor bacterii, iar decolonizarea este o metodă eficientă pentru a scădea riscul transmiterii rezistenței bacteriene la alți pacienți.

În privința rolului screeningului bacteriologic, acesta constă în depistarea pacienților colonizați cu bacterii multirezistente (MDRB) anterior internării, în scopul:

- asigurării unui cadru optim din punct de vedere epidemiologic de izolare a acestora și prevenire a diseminării infecției în mediul intraspitalicesc;
- adaptarea antibioticoprofilaxiei preoperatorii în funcție de germenii particulari depistați, pentru asigurarea unui plus de securitate antiinfecțioasă pacienților;
- diminuarea riscului de complicații septice infecțioase asociate asistenței medicale;
- asigurarea protecției personalului medical, prin cunoașterea pacienților colonizați cu MDRB și luarea măsurilor de precauție necesare;
- anunțarea anturajului pacientului colonizat cu MDRB, informarea asupra măsurilor de decolonizare necesare, acolo unde acest lucru este posibil și util;
- protejarea pacienților imunodeprimați (oncologici, secții chirurgicale, extreme de vârstă) prin cunoașterea particularităților infecțioase și estimarea riscurilor potențiale asociate tratamentelor aplicate, ceea ce permite abordarea din timp a măsurilor preventive necesare [5].

Lucrarea cuprinde un lot de 320 de pacienți și 3 studii principale, însumând un total de 47 tabele, 34 figuri și o bibliografie de 110 referințe.

II. PARTEA SPECIALĂ

Contribuția personală

Capitolul 1. Scopul cercetărilor, ipoteza de lucru și obiectivele studiilor

1.1. Scopul cercetărilor și ipoteza de lucru

Alegerea acestei teme de cercetare s-a născut din necesitatea de a aduce spitalelor metode eficiente pentru scăderea ratei de infecții asociate asistenței medicale. Astfel, prima tema aleasă a fost cunoașterea circulației tulpinilor bacteriene din compartimentul de terapie intensivă, care are un rol esențial în stabilirea planului de antimicrobial stewardship și de control al infecțiilor. Am mers pe premiza că atunci când știm cu ce ne confruntăm avem o șansă să învingem, prin profilaxie sau prin alegerea tratamentului corect, în condițiile în care dușmanul este invizibil și periculos.

Cunoaștem faptul că rezistența microbiană este o pandemie în continuă creștere, care este dificil de gestionat. În contextul cunoașterii colonizării bacteriene, a infecțiilor bacteriene, a mecanismelor de rezistență, a factorilor de risc pentru dobândirea acestora din secțiile cu risc crescut, avem la îndemână mijloace eficiente pentru combaterea rezistenței

microbiene, prin formarea de programe de antimicrobial stewardship și de control al infecțiilor.

În decursul anilor, de la înființarea compartimentului de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, (septembrie 2017), până în martie 2020, cand s-a internat în secție primul pacient cu infecție SARS-CoV-2, s-au depistat un număr de 320 de pacienți cărora li s-a efectuat screeningul bacteriologic la internare sau pe parcursul internării în compartimentul de terapie intensivă. Pe parcursul celor 2 ani și jumătate, ne așteptam să existe o populație crescută de tulpini bacteriene care să aibă mecanisme de rezistență întrucât pacienții care sunt internați în secțiile de terapie intensivă au avut un risc crescut de a dobândi bacterii rezistente.

1.2. Obiective principale

Studiile își propun ca obiective principale:

- scăderea numărului de infecții asociate asistenței medicale prin cunoașterea circulației germenilor, a factorilor de risc ai colonizărilor și ai infecțiilor bacteriene;
- cunoașterea ratei mortalității și a factorilor de risc asociați decesului.

1.2.1. Obiective secundare

- baza statistică necesară pentru realizarea unui ghid local (antimicrobial stewardship și control al infecțiilor) specific compartimentului de terapie intensivă din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța în funcție de flora microbiană prezentă și de mecanismele de rezistență la antibiotice;
- realizarea unor recomandări pentru testarea tulpinilor cu MRSA, ESBL, carbapenemaze, VRE în secțiile la risc de a dobândi colonizări sau infecții bacteriene cu mecanisme de rezistență.

Capitolul 2. Metodologia generală a cercetării

2.1. Design-ul lucrării, criterii de includere și excludere

Pentru realizarea tezei de doctorat s-a obținut aprobarea prelucrării datelor pacienților din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța, compartimentul terapie intensivă, din perioada septembrie 2017 - martie 2020. Primul studiu este unul retrospectiv, tip observațional, cuprins pe o perioadă de 2 ani și jumătate, de la înființarea secției de terapie intensivă din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța (septembrie 2017) până în martie 2020, la internarea pacienților cu infecție cu sindromul respirator acut sever 2 (SARS-CoV-

2). Studiile 2 și 3 sunt studii retrospective, tip caz-control și au cuprins același lot de pacienți ca și primul studiu.

Din datele de screening efectuate la admisie, la 7 zile de la internare și din alte probe microbiologice recoltate, s-au urmărit următoarele criterii:

2.1.1. Criterii de includere ale celor două categorii de eșantioane:

- pacienți spitalizați în compartimentul de terapie intensivă în perioada septembrie 2017-martie 2020 cărora li s-a efectuat screeningul bacteriologic, indiferent de patologia de admisie, de datele epidemiologice, clinice, paraclinice și imagistice de la admisie.

2.1.2. Criterii de excludere ale celor două categorii de eșantioane:

- pacienți care au fost spitalizați în compartimentul de terapie intensivă din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța sub 24 de ore;
- pacienți cărora nu li s-a efectuat screeningul bacteriologic în compartimentul de terapie intensivă.

Datele folosite în studiu au fost următoarele:

- anul admisieii;
- sex;
- proveniență;
- vârstă și interval de vârstă;
- afecțiuni de admitere în compartimentul de terapie intensivă (cauză neurologică, pneumologică, cardiologică, digestivă, urologică/nefrologică, virusul imunodeficienței umane (HIV), alte cauze);
- tipul de infecție la admitere (bacteriană, virală, infecție de cauză necunoscută);
- tulpina microbiologică ca și cauză a admisieii în compartimentul de terapie intensivă;
- spitalizare anterioară/transfer în ultimele 6 luni și spitalele unde au fost internați anterior;
- antibioticoterapie preinternare în ultimele 6 luni;
- durata spitalizării în compartimentul de terapie intensivă;
- scorul Charlson și scorul Carmeli;
- folosirea device-urilor medicale invazive precum intubația oro-traheală (IOT);
- colonizările bacteriene depistate la admisie, pe parcursul internării și la externare în compartimentul de terapie intensivă;
- infecțiile bacteriene depistate la internare, externare și pe parcursul internării în compartimentul de terapie intensivă (fără ca acestea să fie cauza admisieii în compartimentul de terapie intensivă)

- tipul de tulpină bacteriană depistat;
- localizarea colonizării /infecției (nazal, faringian, pulmonar, digestiv, sanguin, urinar);
- mecanismul de rezistență bacteriană (MRSA, ESBL, carbapenemaze, VRE);
- tratamentul antibiotic administrat în funcție de clasele de antibiotice selectate și de antibioticele de rezervă;
- tratamentul antiviral administrat;
- tratamentul antifungic administrat;
- tratamentul cortizonic administrat;
- comorbiditățile pacienților;
- evoluția pacienților (supraviețuire, deces).

2.2. Metode de detecție microbiologice

Testele microbiologice de laborator utilizate pentru efectuarea screening-ului bacteriologic în compartimentul de terapie intensivă au fost efectuate prin metode fenotipice de identificare bacteriană. Pentru depistarea mecanismelor de rezistență s-au folosit mediu de agar cromogen, testul de sinergie cu dublu disc, testul Hodge modificat, discurile ROSCO.

Din tamponul rectal, detectarea ESBL producătoare de bacili gram-negativi (BGN) a fost identificată prin agar crom ESBL în medii de cultură selective (CHROMID ESBL, bioMérieux). Producția de ESBL a fost confirmată de testul de sinergie cu dublu disc. S-a folosit *Escherichia coli* ATCC 35218. *Klebsiella spp.* ATCC 700603 și ATCC BAA-2814 pentru controlul calității.

Detectarea *Enterobacterales* rezistente la carbapeneme (CRE) și *Acinetobacter baumannii* rezistent la carbapeneme (CRAB) izolate din tampon rectal a fost efectuată prin mediu de agar cromogen Enterobacteriaceae producătoare de carbapenemază (CHROMID CARBA) și a fost confirmată prin testul Hodge modificat (MHT) sau discul Rosco (ROSCO Diagnostica) ca și CPE.

Enterococcus faecalis și *Enterococcus faecium* rezistente la vancomicină (VRE) au fost detectate în tampon rectal prin mediu cromogenic selectiv (CHROMID VRE).

Pentru a detecta MRSA în exudatul nazal sau faringian, au fost utilizate Crom MRSA sau medii cromogenice CHROMagar (CHROMID MRSA). Izolatele au fost confirmate prin disc de difuzie folosind disc de cefoxitină sau disc de oxacilină. Pentru controlul calității a fost folosit discul de calitate pentru *Staphylococcus aureus* ATCC 29213c.

Tulpinile bacteriene au fost identificate pe VITEK 2-Compact 15, MALDI-TOF MS 1000 conform ghidurilor Comitetului European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene (EUCAST).

Toate investigațiile microbiologice au fost efectuate în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

Acest proiect de cercetare nu a fost finanțat din surse externe, investigațiile microbiologice ale pacienților fiind plătite de Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța.

2.3. Date clinice și paraclinice

Datele au fost colectate din fișa medicală electronică. Diferența dintre infecție și colonizare la tulpinile detectate din produsele microbiologice a fost decisă de medicul specialist în boli infecțioase, în funcție de dovezile clinice și biologice semnificative pentru infecție. Argumentele pentru simptomele și semnele de infecție s-au bazat pe o boală specifică a unui organ (de exemplu, infecție a tractului urinar, pneumonie, infecții invazive ale fluxului sanguin. Datele biologice ale infecției urinare au fost urocultură $\geq 10^3$ unități formatoare de colonii (CFU)/mL asociate cu simptomatologie urinară, pentru pneumonie datele biologice au fost detectarea tulpinilor de spută de bună calitate (> 25 polimorfonucleare, leucocite și <10 celule epiteliale), iar pentru infecțiile invazive ale fluxului sanguin au fost detectarea tulpinilor fără creștere comensală. Aceste date au fost asociate cu date paraclinice sugestive precum creșterea markerilor inflamatorii.

2.4. Analiza statistică a datelor

Analizele statistice au fost efectuate folosind Microsoft Excel 2019 (Microsoft Corporation, SUA) și Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiunea 20. Statistica descriptivă a fost efectuată în Microsoft Excel 2019. Rezultatele statistice au fost organizate în tabele și reprezentări grafice prin programul Microsoft Excel 2019, iar calculele statistice au fost efectuate în programul SPSS. Am folosit Chi-Square sau Fisher's exact test la variabilele categorice pentru a compara diferențele dintre grupuri. Analiza univariată a identificat factorii asociați cu riscul de a dezvolta colonizare bacteriană sau infecție bacteriană cu sau fără mecanisme de rezistență, dar și factorii de risc pentru deces. Odds ratio (OR) la acești pacienți a fost de asemenea determinat. Pentru identificarea factorilor de risc independenți a fost efectuată analiza multivariată realizată cu regresie logistică binară (LR). Covarianța dependentă de timp a fost efectuată pe perioada spitalizării, în compartimentul de terapie intensivă, la pacienții care au avut colonizare bacteriană sau infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență depistate, pentru a afla dacă zilele de spitalizare împreună cu

anumite variabile au fost asociate cu risc crescut de deces. Curba de supraviețuire Kaplan-Meier a fost folosită pentru a determina supraviețuirea în compartimentul de terapie intensivă.

Semnificația statistică a fost stabilită la $p \leq 0.05$. Toate valorile p raportate sunt cu two tailed.

Capitolul 3. Rezultate

3.1. Studiul I. Circulația germenilor în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020

3.1.1. Obiective

- identificarea circulației germenilor din compartimentul de terapie intensivă și a mecanismelor de rezistență;
- stabilirea importanței studiului și al efectuării mecanismelor de rezistență în compartimentul de terapie intensivă, demonstrând astfel necesitatea implementării screeningul bacteriologic și cunoașterea circulației germenilor și în alte centre universitare sau secții care se află la risc.

3.1.2. Material și metodă studiu I

3.1.2.1. Lotul studiat

În perioada septembrie 2017 - martie 2020, în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, la 320 pacienți internați în compartimentul de terapie s-a efectuat screeningul bacteriologic și s-au depistat 60 de colonizări bacteriene care au avut mecanisme de rezistență. De la cei 320 de pacienți screenați bacteriologic s-au adunat probele microbiologice care au cauzat infecții secundare, infecții care au fost cauzate de un germene diferit de al diagnosticului de internare. Au fost 65 de tulpini bacteriene care au cauzat infecții secundare, dintre care 24 au avut mecanisme de rezistență. Toți pacienții incluși în studiu au fost spitalizați cel puțin 24 de ore în compartimentul de terapie intensivă și li s-a efectuat cel puțin un screening bacteriologic în compartimentul de terapie intensivă.

3.1.3. Rezultate ale circulației germenilor în spital

3.1.3.1. Tulpini bacteriene depistate

Din cei 320 de pacienți introduși în studiu, observăm din Figura 1 că s-au depistat 105 (33%) pacienți care au tulpini bacteriene secundare cauzei admisiei în compartimentul de terapie intensivă și 215 (67%) care nu au tulpini bacteriene secundare depistate. La 65 (20%) de pacienți s-au depistat tulpini bacteriene care au produs infecții secundare cauzei admisiei

în compartimentul de terapie intensivă, dintre care la doar 24 (37%) dintre aceștia s-au depistat tulpini cu mecanisme de rezistență (ESBL, carbapenemaze, MRSA, VRE) și la 41 (63%) nu s-au depistat tulpini bacteriene cu mecanisme de rezistență. În ceea ce privește colonizarea bacteriană în compartimentul de terapie intensivă, la screeningul bacteriologic s-au depistat 60 (19%) de pacienți care au tulpini bacteriene cu mecanisme de rezistență. În total doar 5 (5%) pacienți au dobândit infecție și colonizare cu aceeași tulpină bacteriană și același mecanism de rezistență, iar la 15 (14%) pacienți s-au depistat tulpini bacteriene diferite care au cauzat și colonizare și infecție bacteriană, (Figura 3.1).

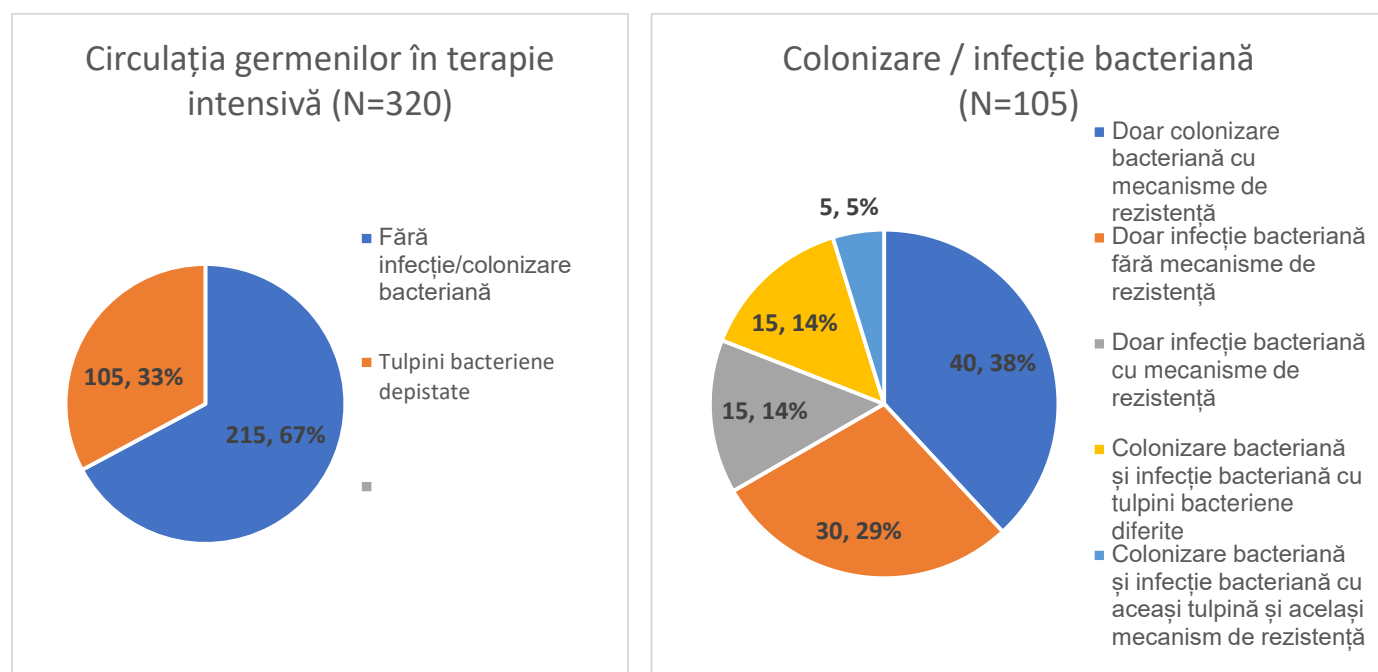


Figura 3.1 Circulația germenilor din compartimentul de terapie intensivă, perioada septembrie 2017-martie 2020.

3.1.3.2. Mecanismele de rezistență ale colonizării bacteriene sau infecției bacteriene

În ceea ce privește mecanismele de rezistență observăm datele în Figurile 3.2 - 3.4. Cele mai frecvente mecanisme de rezistență depistate la pacienții care au avut colonizare bacteriană au fost cele producătoare de ESBL, cu un număr de 45 (75%), dintre care la 25 (41.7%) dintre ele, tulpina producătoare de ESBL a fost singurul mecanism de rezistență depistat. Au fost depistate 17 (28.3%) carbapenemaze, 12 (20%) tulpini cu MRSA și 13 (21.7%) tulpini cu VRE, (Figura 3.2).

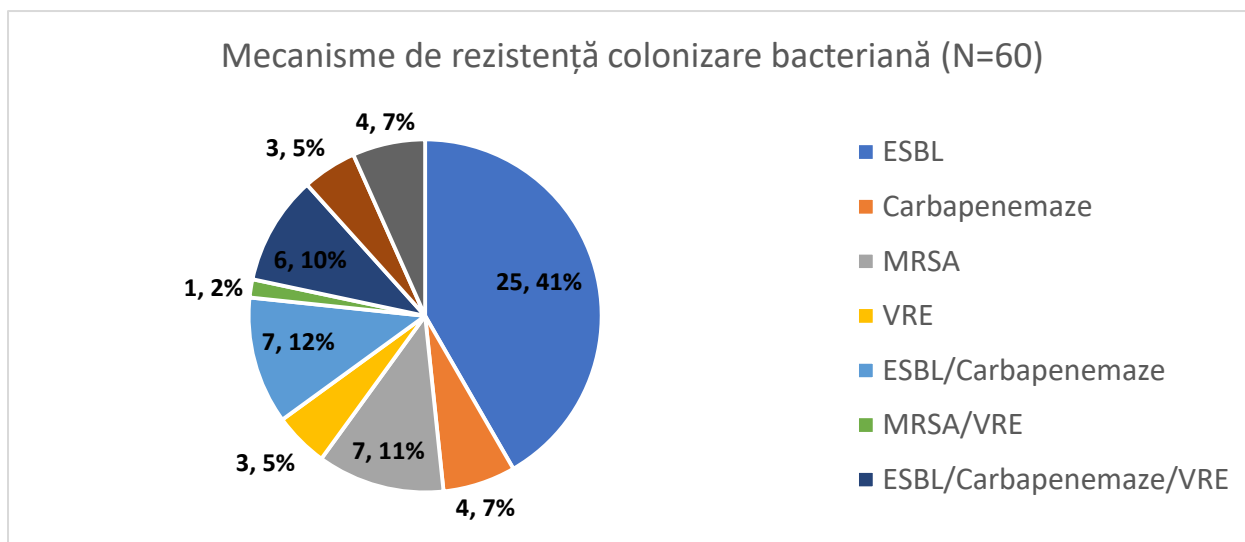


Figura 3.2. Mecanisme de rezistență colonizare bacteriană depistată la screeningul bacteriologic, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017- martie 2020

Mecanismele de rezistență ale infecțiilor bacteriene depistate în studiul efectuat au fost în număr de 24. Au fost 12 (50%) mecanisme de rezistență cu ESBL, 4 (16.7%) cu carbapenemaze, 5 (20.8%) cu MRSA și 3 (12.5%) cu VRE. Numărul pacienților care au avut infecții bacteriene cu mecanisme de rezistență a fost mai scăzut față de al pacienților care au avut colonizare bacteriană, (Figura 3.3).

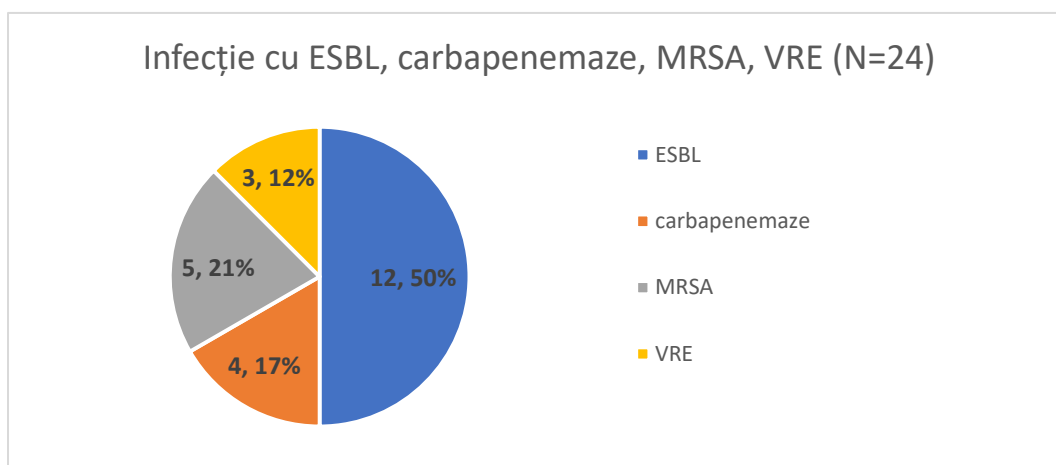


Figura 3.3. Infecțiile bacteriene cu mecanisme de rezistență depistate în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020

În ceea ce privește faptul că s-au depistat în studiu doar 9 pacienți care au avut și colonizare bacteriană și infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență și la doar 5 dintre pacienți s-a regăsit aceeași tulpină și același mecanism de rezistență, nu s-a demonstrat din punct de vedere statistic faptul că este o relație de cauzalitate dintre colonizarea bacteriană și ulterior producerea infecției bacteriene. La cei 5 pacienți care au avut și colonizare și infecție bacteriană cu același mecanism de rezistență, s-au depistat 2 tulpini cu VRE, 2 tulpini cu

ESBL și o tulpină cu carbapenemază. Mecanismele de rezistență a tulpinilor bacteriene sunt descrise în Figura 3.4.

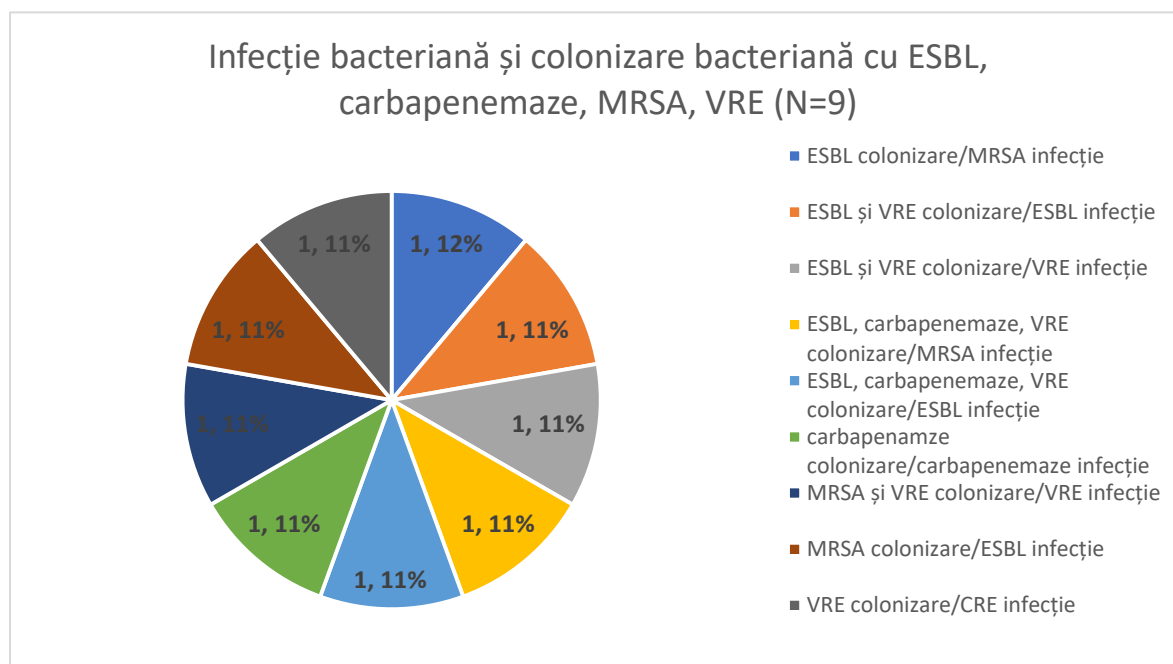


Figura 3.4. Mecanismele de rezistență ale infecțiilor bacteriene și ale colonizărilor bacteriene depistate în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020

3.1.3.3. Localizarea tulpinilor bacteriene

Cel mai mare număr de tulpini bacteriene izolate a fost depistat în tamponul rectal, cu un număr de 32 (30.5%) de tulpini. S-au depistat 19 (18.1%) tulpini bacteriene în urină, 8 (7.6%) în secreții purulente, 6 (5.7%) în spută, 6 (5.7%) din tamponul rectal asociat cu urină, 4 (3.8%) din tamponul rectal asociat cu spută, 4 (3.8%) din tamponul nazal și 4 (3.8%) din tamponul rectal asociat cu tamponul nazal. Trei (2.9%) tulpini au fost depistate din tamponul rectal asociat cu secreție purulentă. Două (1.9%) tulpini bacteriene au fost depistate în sânge, secreție conjunctivală, tampon rectal asociat cu sânge, tampon nazal asociat cu urină, secreție purulentă asociat cu urină, sputa asociată cu urină. O singură tulpină a fost depistată în secreția otică, tampon rectal/tampon nazal/urină, tampon rectal/secreție conjunctivală, sânge/secreție vaginală, sânge/secreție purulentă, urină/materii fecale, (Tabel 3.1). Descrierea localizării colonizărilor bacteriene și al infecțiilor bacteriene se observă în Tabelul 3.1.

Localizare tulpini bacteriene N (%)	Colonizări și infecții bacteriene N=105 (%)	Infecții bacteriene totale N=65 (%)	Infecții bacteriene cu mecanisme de rezistență N=24 (%)	Infecții bacteriene fără mecanisme de rezistență N=41 (%)	Colonizări bacteriene N=60 (%)
Hemoculturi	2 (1.9%)	2 (3.1%)	1 (4.2%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Secreție conjunctivală	2 (1.9%)	2 (3.1%)	2 (8.3%)	2 (4.9%)	0 (0%)

Localizare tulpini bacteriene N (%)	Colonizări și infecții bacteriene N=105 (%)	Infecții bacteriene totale N=65 (%)	Infecții bacteriene cu mecanisme de rezistență N=24 (%)	Infecții bacteriene fără mecanisme de rezistență N=41 (%)	Colonizări bacteriene N=60 (%)
Secreție otică	1 (1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Secreție purulentă	8 (7.6%)	8 (12.3%)	0 (0%)	8 (19.5%)	0 (0%)
Spută	6 (5.7%)	6 (9.2%)	1 (4.2%)	8 (19.5%)	0 (0%)
Urină	19 (18.1%)	19 (29.2%)	15 (62.5%)	14 (34.14%)	0 (0%)
Tampon rectal/tampon nazal/urină	1 (1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
Tampon rectal/urină	6 (5.7%)	6 (9.2%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (10%)
Tampon rectal/sânge	2 (1.9%)	2 (3.1%)	2 (8.3%)	0 (0%)	2 (3.3%)
Tampon nazal/urină	2 (1.9%)	2 (3.1%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3.3%)
Tampon rectal/spută	5 (4.8%)	5 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (8.3%)
Tampon rectal/secreție conjunctivală	1 (1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)
Tampon rectal/secreție purulentă	3 (2.9%)	3 (4.6%)	1 (4.2%)	0 (0%)	3 (5%)
Sânge/secreție vaginală	1 (1%)	1 (1.5%)	1 (4.2%)	0 (0%)	0 (0%)
Sânge/secreție purulentă	1 (1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Secreție purulentă/urină	2 (1.9%)	2 (3.1%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Spută/urină	2 (1.9%)	2 (3.1%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Urină/materii fecale	1 (1%)	1 (1.5%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Tampon rectal	31 (29.5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	31 (51.7%)
Tampon nazal	4 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6.7%)
Tampon faringian	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tampon rectal și nazal	4 (3.8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	4 (6.7%)
Tampon nazal și faringian	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.7%)

Tabelul 3.1. Proveniența infecțiilor bacteriene și a colonizărilor bacteriene din compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020

3.1.3.4. Model de management al circulației germenilor în spital

Astfel în urma datelor rezultate din studiu se poate formula o recomandare de efectuare a carbapenemazelor în ceea ce privește recoltarea produselor microbiologice de la pacienții internați în spital. S-a ales această recomandare deoarece sunt necesare kituri separate pentru efectuarea acestor investigații, iar majoritatea spitalelor nu efectuează aceste teste.

Criterii de includere: efectuarea carbapenemazelor și a mecanismelor de rezistență cu CPE (OXA, MBL, KPC) la pacienții cu infecții depistate cu bacili gram negativi: (*Escherichia Coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*):

1. la pacienții cu tulpini ESBL+;
2. la pacienții cu spitalizare în secțiile de terapie intensivă în ultimele 12 luni;

3. la pacienții transferați din alte spitale/instituționalizați/dializați;
4. la pacienții cu spitalizare prelungită >10 zile;
5. la pacienții tratați cu antibiotic de rezervă din clasa carbapenemelor în ultimele 3 luni;
6. la pacienții cu criterii de sepsis/MSOF;
7. la pacienții imunodeprimați (ex: HIV, oncologici, în tratament cu medicamente imunosupresoare);
8. la pacienții cu extensively drug resistant (XDR), pandrug-resistant (PDR) la rezultatele antibiogramelor;
9. la pacienții cu carbapeneme sensibile la rezultatele antibiogramelor, însă cu ESBL pozitiv, XDR/PDR pe antibiogramă);
10. la pacienții din secția de terapie intensivă care au o spitalizare de cel puțin 24 de ore;
11. la admiterea în secția de terapie intensivă dacă există factori de risc pentru infecția cu germeni MDR la decizia medicului de terapie intensivă;
12. la recomandarea medicului de boli infecțioase/terapie intensivă/epidemiolog/ comisiei Serviciul de Prevenire a Infecțiilor Asociate Asistenței Medicale (SPIAAM));
13. în focare de infecție cu germeni MDR în compartiment/secție/spital;
14. la pacienții la care s-a evidențiat colonizare/infecție cu CRE în antecedente;
15. la pacienții cu dispozitive medicale invazive (sondă urinară, tub de dren, cateter venos central (CVC), IOT);
16. la pacienții cu evoluție nefavorabilă sub tratamentul antibiotic administrat la recomandarea medicului;
17. la pacienții la care nu se pot afla factorii de risc menționați mai sus și medicul curant decide efectuarea mecanismelor de rezistență;
18. internare în spitale cu prevalență crescută la carbapenemaze;
19. rezistență la clasa carbapenemelor pe rezultatul antibiogramelor.

În ceea ce privește planul de antimicrobial stewardship și de control al infecțiilor din spital, se pot efectua diverse metode de monitorizare ale pacienților și factorilor de risc asociați acestora pentru a preveni infecțiile asociate asistenței medicale. Un model de implementare care nu necesită costuri suplimentare este formarea unui sistem informatic online cu generarea unui link care informează personalul medical în ceea ce privește saloanele, colonizările și infecțiile bacteriene ale pacienților. Un astfel de model este atașat în Figurile 3.5 și 3.6.

În Figura 3.7 găsim atașat linkul către vizualizarea monitorizării pacienților internați din Figura 3.5.

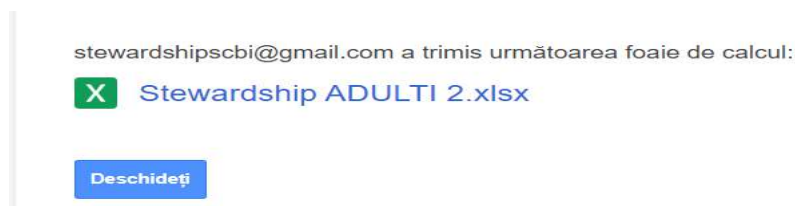


Figura 3.7. Link monitorizare online a pacienților internați în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța

Alte măsuri de implementat împreună cu monitorizarea circulației germenilor, și a recomandărilor pentru efectuarea mecanismelor de rezistență sunt:

1. Implementarea unui sistem tampon pentru pacienții care sunt confirmați sau suspecti de tulpini MDR sau care sunt transferați din alte spitale cu risc ridicat de MDRO. Alt rol al salonului tampon este schimbarea acestuia cu alt salon pentru efectuarea regulată a dezinfecției totale în fiecare salon al spitalului. Salonul pentru pacienții internați cu *Clostridioides difficile* se va păstra datorită riscului crescut de transmitere a sporilor la următorii pacienți internați. De realizarea și respectarea acestor recomandări va răspunde asistentul șef/ asistentul SPIAAM (în funcție de organizarea fiecărui spital).
2. Notarea cu diverse marcaje (cunoscute de tot personalul medical) saloanele cu tulpini MDR și postarea precauțiunilor universale necesare pe fiecare ușă a salonului pentru protecția necesară a personalului medical.
3. Respectarea igienei mâinilor și a precauțiunilor (standard, contact, de transmitere aerogenă, de transmitere prin ploaie de picături). Medicii rezidenți din spital vor evalua și verifica respectarea acestora, îndrumând personalul medical în deprinderea corectă prin cursuri, afișe și recomandări periodice sau la nevoie.

Ca și formă de monitorizare și implementare a acestor mecanisme de control al sistemului informatic, sarcinile se pot împărți în funcție de organizarea fiecărui spital. De exemplu pentru gestionarea programul informatic consider că medicul epidemiolog/SPIAAM trebuie să urmărească tulpinile bacteriene și să le noteze în programul informatic, iar situația epidemiologică va fi transmisă zilnic la orele 9:00 și 14:00 printr-un link trimis colegilor clinicieni. Registratorul va nota în programul informatic fiecare pacient în ce salon și pat se află și mutarea acestuia cu data specificată. Astfel zilnic la orele 9:00 și 14:00 se va transmite un link cu situația epidemiologică a pacienților internați care va fi vizualizată de medicii din spital ajutând astfel și medicul de gardă în gestionarea corectă a cazurilor internate în spital.

La introducerea datelor și modificarea acestora vor avea acces medicul epidemiolog/SIAAM, registratorul și conducerea spitalului. La vizualizare datelor și a link-ului vor avea acces toți medicii din spital. Datele introduse vor fi cu respectarea confidențialității pacientului conform regulilor spitalelor.

3.1.4. Discuții studiul I

Prevalența tulpinilor bacteriene conform datelor obținute, din perioada septembrie 2017-martie 2020, este de 33%, din 320 de pacienți, dintre care 7,5% au avut mecanisme de rezistență depistate. Prevalența tulpinilor bacteriene care au fost considerate producătoare de infecții, a fost de 20.3%, din cei 320 de pacienți incluși în studiu, iar prevalența colonizării bacteriene depistată în compartimentul de terapie intensivă a fost de 18.7%. Cele mai frecvente tulpini bacteriene depistate au fost cu *Enterobacterales*, indiferent dacă a fost infecție bacteriană sau colonizare bacteriană. Din totalul tulpinilor bacteriene doar 9 (2.8%) pacienți au avut infecție bacteriană și colonizare bacteriană, dintre care doar 5 (1.6%) au avut aceeași tulpină bacteriană și același mecanism de rezistență. Prin urmare procentul de infecții asociate asistenței medicale datorat infecțiilor bacteriene dobândite din colonizare bacteriană este nesemnificativ.

În ceea ce privește mecanismele de rezistență cu ESBL, carbapenemaze, MRSA, VRE, procentele au fost variabile. Tulpinile producătoare de ESBL au fost pe primul loc, într-un procent de 14%. Carbapenemazele au fost într-un procent de 5%, tulpinile cu MRSA au fost într-un procent de 4%, iar tulpinile cu VRE într-un procent de 4%.

3.1.5. Concluzii studiul I

1. A predominat circulația germenilor cu bacterii gram negative, cu *Enterobacterales*, în special cu *Escherichia coli* și *Klebsiella spp.*
2. Tulpinile bacteriene depistate au fost într-un procent de sub 50%.
3. Colonizările bacteriene au fost într-un număr de 60 (20%).
4. Infecțiile bacteriene cu mecanisme de rezistență au fost într-un număr de 24 (7.5%).
5. Colonizările bacteriene depistate care au dobândit infecții bacteriene au fost într-un procent mic, sub 2 %.
6. Anul predominant în care s-au internat pacienți cu tulpini bacteriene a fost anul 2019.
7. Screeningul și raportarea tulpinilor bacteriene este importantă, ea face parte din planul de antimicrobial stewardship și control al infecțiilor.

3.2. Studiul II. Factorii de risc ai colonizării bacteriene și infecțiilor bacteriene

3.2.1. Obiective

3.2.1.1. Obiective principale

Studiul al II-lea își propune ca obiective principale:

- cunoașterea factorilor de risc ai circulației tulpinilor bacteriene producătoare de ESBL, carbapenemaze, MRSA și VRE din compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, de la înființarea secției de terapie intensivă până la începutul pandemiei Coronavirus-19 (COVID-19);
- depistarea factorilor de risc pentru dobândirea infecțiilor bacteriene sau colonizărilor bacteriene;
- stabilirea implicațiilor clinice și terapeutice la pacienții care au colonizare bacteriană sau infecție bacteriană cu sau fără mecanisme de rezistență;

3.2.1.2. Obiective secundare

- realizarea unui model de plan de supraveghere și monitorizare al pacienților la risc și al celor care au depistate tulpini bacteriene cu mecanisme de rezistență.

3.2.1.3. Material și metode

În perioada septembrie 2017-martie 2020, în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța s-au regăsit 60 de colonizări bacteriene cu mecanisme de rezistență, care au fost depistate la screeningul bacteriologic și 65 de infecții bacteriene, dintre care 24 (36.9%) au avut mecanisme de rezistență. Au fost incluși în studiu 320 de pacienți care au fost spitalizați cel puțin 24 de ore în compartimentul de terapie intensivă și cărora li s-a efectuat cel puțin un screening bacteriologic în compartimentul de terapie intensivă.

Lotul de pacienți a fost împărțit în pacienți care au colonizare bacteriană sau infecție bacteriană cu sau fără mecanisme de rezistență și pacienți care nu au colonizare bacteriană efectuată la screeningul bacteriologic și nici infecție bacteriană cu sau fără mecanisme de rezistență.

3.2.2. Colonizarea bacteriană și factorii de risc ai colonizării bacteriene în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța: septembrie 2017- martie 2020

3.2.2.1. Rezultate

3.2.2.1.1. Factori de risc colonizare bacteriană

În urma efectuării analizei univariante s-au regăsit doar 8 variabile care au crescut semnificativ statistic riscul de a dobândi colonizare bacteriană. La analiza multivariată, admisia la internare cu *Staphylococcus aureus* (OR, 26.87, 95% CI, 1.03-45.66, $P \leq 0.05$) a fost factor de risc independent pentru dobândirea colonizării bacteriene, (Tabelul 3.1).

Factori de risc depistați la analiza univariată-colonizare bacteriană	Analiza multivariată colonizare bacteriană	
	OR (CI 95%)	P
Scorul Carmeli 1 punct	1.45 (0.31-6.62)	0.63
Scorul Carmeli 3 puncte	2.21 (1.02-5.04)	0.058
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	-	-
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	-	-
Spitalul Clinic Județean de Urgență Sfântul Andrei Constanța	1.60 (0.65-3.92)	0.30
Admisie cu <i>Staphylococcus aureus</i>	6.87 (1.03-45.66)	0.046
Metronidazol și vancomicină oral	1.75 (0.75-4.08)	0.19
Comorbidități hepatice	-	-

Tabelul 3.1. Analiza multivariată a variabilelor pacienților internați în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat prin regresie logică binară, valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$)

3.2.2.1.2. Factori de risc colonizare bacteriană cu ESBL

Observăm la analiza multivariată efectuată că expunerea anterioară cu 6 luni la spitalizare (OR, 12.69, 95% CI, 1.09-147.02, $P \leq 0.05$) și diabetul zaharat (OR, 6.0, 95% CI, 1.19-30.71, $P \leq 0.05$) au fost factori de risc independenți pentru dobândirea colonizării bacteriene cu ESBL. Rezultatele statistice efectuate se regăsesc în Tabelul 3.2.

Factori de risc depistați la analiza univariată-colonizare cu ESBL	Analiza multivariată colonizare cu ESBL	
	OR (CI 95%)	P
Scorul Carmeli > 1 punct	1.05 (0.30-3.72)	0.93
Scorul Carmeli 3 puncte	1.10 (0.52-2.23)	0.80
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 1	1.28 (0.43-3.81)	0.65
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 4	1.63 (0.78-3.39)	0.19
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la	0.19 (0.01-2.80)	0.23

Factori de risc depistați la analiza univariată-colonizare cu ESBL	Analiza multivariată colonizare cu ESBL	
	OR (CI 95%)	P
antibiotice		
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	12.69 (1.09-147.02)	0.042
Expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice	1.225 (0.46-3.21)	0.68
>7 zile de spitalizare în compartimentul de terapie intensivă	1.00 (0.39-2.60)	0.98
>10 zile de spitalizare în compartimentul de terapie intensivă	1.36 (0.52-3.59)	0.52
Spitalul Clinic Județean de Urgență Sfântul Andrei Constanța	1.12 (0.48-2.59)	0.78
Comorbidități	0.88 (0.24-3.16)	0.85
Diabet zaharat	6.0 (1.19-30.71)	0.029
Comorbidități neurologice și neoplasm	16.19 (0.96-162.39)	0.053
Metronidazol și vancomicină oral	1.31 (0.58-2.96)	0.51

Tabelul 3.2. Analiza multivariată-pacienți colonizați cu ESBL, compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat prin regresie logică binară, valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$).

3.2.2.1.3. Factori de risc colonizare bacteriană cu carbapenemaze

În ceea ce privește factorii de risc independenți pentru carbapenemaze, la analiza multivariată efectuată nu s-au depistat factori de risc independenți, valoare lui p fiind > 0.05 . Datele statistice se regăsesc în Tabelul 3.3.

Factori de risc depistați la analiza univariată- colonizare cu carbapenemaze	Analiza multivariată colonizare cu carbapenemaze	
	OR (CI 95%)	P
Scorul Carmeli 3 puncte	1.32 (0.45-3.89)	0.61
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	-	-
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	-	-
Expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice	2.15 (0.43-10.83)	0.35
Comorbidități cardiologice și neoplasm	5.16 (0.76-34.66)	0.91
Tratament cu metronidazol și vancomicină oral	2.58 (0.88-7.55)	0.84
Tratament cu vancomicină intravenos	1.48 (2.28-0.75)	0.15

Tabelul 3.3. Analiza multivariată, pacienți colonizați cu carbapenemaze, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat prin regresie logică binară.

3.2.2.1.4. Factori de risc colonizare bacteriană cu MRSA

În Tabelul 3.4 observăm că factorii de risc depistați la analiza univariată sunt aceiași ca și la analiza multivariată efectuată. Comorbiditățile hepatice au fost factori de risc independenți pentru dobândirea colonizării bacteriene cu MRSA și au crescut riscul de a

dobândi MRSA de 14,23 ori, iar comorbiditățile neurologice și nefrologice au fost de asemenea factori de risc independenți și au crescut riscul de 21,35 ori de a dobândi colonizare bacteriană cu MRSA.

Factori de risc depistați la analiza univariată-MRSA	Analiza multivariată a pacienților colonizați bacterian cu MRSA	
	OR (CI 95%)	P
Comorbidități hepatice	14.23 (2.19-92.17)	0.005
Comorbidități neurologice și nefrologice	21.35 (1.26-359.43)	0.034

Tabelul 3.4 Analiza multivariată-pacienți colonizați bacterian cu MRSA, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat prin regresie logică binară. valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$).

3.2.2.1.5. Factori de risc colonizare bacteriană cu VRE

La analiza multivariată nu s-a depistat niciun factor de risc independent pentru dobândirea colonizării bacteriene cu VRE, (Tabelul 3.5).

Factori de risc depistați la analiza univariată-VRE	Analiza multivariată	
	OR (CI 95%)	P
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	1.06 (0.06-60.38)	0.97
Expunerea anterioară cu 6 luni la spitalizare	2.72 (0.16-46.44)	0.48
Expunerea anterioară cu 6 luni la antibiotice	2.49 (0.25-24.54)	0.43
Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța	4.74 (0.56-39.98)	0.15
Spitalul Județean de Urgență Tulcea	4.97 (0.15-134.15)	0.38
Comorbidități neurologice și neoplasm	6.88 (0.50-94.52)	0.14
Tratament cu aminoglicozide	5.43 (0.77-36.16)	0.89
Tratament cu metronidazol și vancomicină oral	3.06 (0.76-12.27)	0.11

Tabelul 3.5 Analiza multivariată pacienți colonizați cu VRE, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat cu regresie logică binară.

3.2.3. Infecția bacteriană și factorii de risc ai infecției bacteriene cu sau fără mecanisme de rezistență în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020

3.2.3.1. Rezultate

La analiza multivariată s-a depistat că instituționalizarea anterioară a pacienților a fost factor de risc independent pentru dobândirea infecțiilor bacteriene, (OR 9.04, 95% CI 1.17-69.67, $P \leq 0.05$).

Factori de risc depistați la analiza univariată-infecție bacteriană	Analiza multivariată infecție bacteriană	
	OR (CI 95%)	P
Vârsta ≥ 65 ani	0.71 (0.26-1.94)	0.51
Scorul Carmeli > 1 punct	1.51 (0.28-7.94)	0.62

Factori de risc depistați la analiza univariată-infecție bacteriană	Analiza multivariată infecție bacteriană	
	OR (CI 95%)	P
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 4	2.10 (0.82-5.47)	0.12
Internare cu infecție bacteriană	1.34 (0.41-4.33)	0.62
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	3.25 (0.40-26.37)	0.26
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	0.35 (0.08-1.55)	0.16
Expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice	0.92 (0.22-3.75)	0.91
> 7 zile de spitalizare	0.89 (0.331-2.55)	0.83
> 10 zile de spitalizare	0.99 (0.33-2.94)	0.99
Instituționalizați	9.04 (1.17-69.67)	0.035
<i>Clostridioides difficile</i>	3.28 (0.87-12.39)	0.07
Comorbidități	1.32 (0.30-5.80)	0.70
Două comorbidități	1.14 (0.40-3.22)	0.79
Comorbidități neurologice și cardiologice	3.65 (0.995-13.97)	0.058
Aminoglicozide	4.87 (0.96-24.75)	0.056
Metronidazol și vancomicină oral	0.69 (0.24-2.016)	0.50

Tabelul 3.6. Analiza multivariată a variabilelor pacienților cu infecție bacteriană, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat cu regresie logică binară, valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$).

3.2.4. Infecția bacteriană cu mecanisme de rezistență și factorii de risc în compartimentul de terapie intensivă: septembrie 2017- martie 2020

3.2.4.1. Rezultate

În analiza multivariată efectuată observăm în Tabelul 3.7 că scorul Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 4 a fost depistat ca factor de risc independent pentru dobândirea infecției bacteriene cu mecanisme de rezistență.

Factori de risc depistați la analiza univariată-infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență	Analiza multivariată infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență	
	OR (CI 95%)	P
Vârsta ≥ 65 ani	3.32 (0.65-16.90)	0.14
Spitalul Județean de Urgență Tulcea	8.09 (0.18-35.34)	0.27
Scorul Carmeli > 1 punct	0.8 (0.06-9.65)	0.87
Comorbidități nefrologice	18.01 (0.05-5708.63)	0.32
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥ 4	3.60 (1.00-12.97)	0.050
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	0.57 (0.02-16.39)	0.74
Expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice	0.99 (0.13-7.11)	0.99
Comorbidități neurologice și neoplasm	4.21 (0.32-54.65)	0.27

Factori de risc depistați la analiza univariată-infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență	Analiza multivariată infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență	
	OR (CI 95%)	P
Vancomicină iv	3.01 (0.83-10.88)	0.09
Metronidazol și vancomicină oral	1.10 (0.29-4.19)	0.88
>10 zile de spitalizare în compartimentul de terapie intensivă	1.50 (0.49-4.62)	0.47
Admitere infecție bacteriană	1.23 (0.22-6.90)	0.81
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	0.99 (0.13-7.11)	0.99
Aminoglicozide	2.98 (0.34-26.13)	0.32

Tabelul 3.7. Analiza multivariată-pacienți infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență, compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat cu regresie logică binară, valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$).

3.2.5. Discuții studiul II

Din datele obținute în studiul II observăm că factorii de risc independenți sunt diferiți în funcție de fiecare categorie investigată. Factorii de risc depistați la analiza univariată care nu s-au regăsit în analiza multivariată nu au putut fi asociați și cu alți factori de risc posibili precum nerespectarea precauțiilor standard, a igienei mâinilor sau a măsurilor de prevenire a transmiterii tulpinilor bacteriene de la un pacient la alt pacient. Pacientul colonizat care nu a fost decolonizat și a fost internat în același salon cu un pacient necolonizat bacterian poate fi un posibil transmitător pentru dobândirea colonizării bacteriene cu aceeași tulpină și același mecanism de rezistență la pacientul necolonizat bacterian.

Astfel, din necesitatea formării unui plan de antimicrobial stewardship și de control al infecțiilor, consider că sunt necesare următoarele:

- cunoașterea circulației germenilor în spital;
- raportarea infecțiilor asociate asistenței medicale;
- formarea unui program informatic cu date despre factorii de risc pentru dobândirea colonizării/infecției bacteriene la pacientul care se internează în spital;
- efectuarea scorurilor de risc pentru evoluție nefavorabilă și posibilitatea internării în secția de terapie intensivă;
- monitorizarea pacienților în ceea ce privește igiena acestora, a colonizării bacteriene sau fungice la internare sau pe parcursul internării, a factorilor de risc nemodificabili;
- eliminarea factorilor de risc modificabili pentru dobândirea colonizării bacteriene/infecției bacteriene;
- corelarea datelor microbiologice cu datele clinice pentru inițierea corectă a tratamentului antibiotic, antifungic sau antiviral;

- dotarea spitalului cu metode moleculare de microbiologie;
- scăderea consumului de antimicrobiene prin formarea unor formulare de prescriere și administrare de antibiotice restricționate la internare și la 72 de ore de la administrarea antibioticului.

3.2.6. Concluzii studiul II

În concluzie, consider că este important de cunoscut factorii de risc independenți din fiecare spital deoarece se cunoaște faptul că fiecare spital are o circulație a germenilor și anumiți factori de risc individuali. Astfel, se pot lua decizii corecte în efectuarea screeningului la pacienții internați și se poate afla riscul pentru dobândirea infecțiilor la pacienții care au suspiciune de infecție. Factorii de risc trebuie să fie cunoscuți, mai ales dacă lipsesc date pentru confirmarea diagnosticului. În ceea ce privește factorii de risc individuali, aceștia au un rol în decizia managementului pacientului.

3.3. STUDIUL III. Factorii de risc pentru decesul pacienților internați în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța și rata mortalității

3.3.1. Obiective

- cunoașterea factorilor de risc pentru deces la pacienții internați în compartimentul de terapie intensivă;
- cunoașterea ratei mortalității în compartimentul de terapie intensivă bazată pe criterii epidemiologice.

3.3.2. Lotul studiat

Au fost incluși toți pacienții internați în compartimentul de terapie intensivă cărora li s-a efectuat screeningul bacteriologic în compartimentul de terapie intensivă și care au stat internați cel puțin o zi. Au fost 320 de pacienți internați în perioada septembrie 2019 - martie 2020 în compartimentul de terapie intensivă a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, dintre care 20 pacienți au decedat, 31 au fost transferați și 269 au fost externați. Cazurile au fost pacienții cu exitus, iar control pacienții care au fost externați sau transferați în alte spitale.

3.3.3. Rezultate

3.3.3.1. Factorii de risc pentru decesul pacienților din compartimentul de terapie intensivă

La analiza multivariată efectuată observăm că factorii de risc independenți asociați la pacienții care au decedat au fost infecția HIV și infecția cu *Clostridioides difficile*. Pacienții

cu infecție HIV au avut un risc de 11, 82 ori mai mare de deces iar pacienții cu *Clostridioides difficile* au avut un risc de 7, 38 ori mai mare de deces.

Factori de risc depistați la analiza univariată-risc de deces	Analiza multivariată infecție bacteriană cu mecanisme de rezistență	
	OR (CI 95%)	P
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	3.05 (0.30-30.43)	0.34
>10 zile de spitalizare în compartimentul de terapie intensivă	2.57 (0.75-8.82)	0.13
Infecție bacteriană sau colonizare bacteriană	0.56 (0.16-1.99)	0.37
Admisie cu infecție HIV	11.82 (1.69-82.62)	0.013
<i>Clostridioides difficile</i>	7.38 (1.39-39.22)	0.019

Tabelul 3.8. Analiza multivariată a riscului de deces, în compartimentul de terapie intensivă, septembrie 2017-martie 2020; OR= Odds ratio; CI= Confidence interval, testul a fost efectuat cu regresie logică binară, valoarea lui P îngroșată este semnificativă statistic ($p \leq 0.05$).

3.3.3.1.1. Rata mortalității la pacienții spitalizați în compartimentul de terapie intensivă

În ceea ce privește mortalitatea în compartimentul de terapie a Spitalului Clinic de Boli Infecțioase Constanța, observăm că în perioada anterior pandemiei COVID-19, septembrie 2017 – martie 2020, au decedat 20 (6.23%) de pacienți. Ca și distribuție pe ani, în anul 2017 au decedat 2 (8.69%) pacienți, în 2018 au decedat 8 (6.83%) pacienți, în 2019 au decedat 9 (5.19%) pacienți, iar în 2020 a decedat un singur pacient (3.85%).

3.3.3.1.2. Rata mortalității în funcție de zilele de spitalizare și factorii de risc pentru deces depistați în compartimentul de terapie intensivă

La analiza Cox regression efectuată observăm că zilele de spitalizare la pacienții cu admisie în compartimentul de terapie intensivă pentru infecție HIV, au fost asociate semnificativ statistic cu un risc mai crescut de deces, ($p=0.004$, HR, 5.34, 95% CI, 1.69-16.92). Pacienți la care de asemenea zilele de spitalizare au avut un risc estimativ mai crescut de deces au fost la cei cu infecție cu *Clostridioides difficile* având $p=0.005$, HR 4.51, 95% CI, 1.56-13.05, cei cu expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice având $p=0.010$, HR 7.09 95% CI, 1.59-3.67, cei cu expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice având $p=0.043$, HR 8.24, 95% CI, 1.07-63.31, (Tabelul 3.9).

Mortalitate	P Value	HR ^a	CI 95% ^b	
			Lower	Upper
Cauză neurologică-internare în terapie intensivă	0.21	0.39	0.09	1.69
Cauză digestivă-internare în terapie intensivă	0.089	2.15	0.89	5.19
Cauză SIRS-internare în terapie intensivă	0.74	1.28	0.29	5.62
Cauză hepatită-internare în terapie intensivă	0.74	0.74	0.09	5.59
Infecție HIV	0.004	5.34	1.69	16.92

Mortalitate	P Value	HR ^a	CI 95% ^b	
			Lower	Upper
<i>Clostridioides difficile</i>	0.005	4.51	1.56	13.05
Virus gripal	0.26	0.31	0.04	2.37
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.15	4.57	0.59	35.38
Scorul Carmeli > 1 punct	0.23	2.46	0.56	10.72
Scorul Carmeli > 3 puncte	0.23	1.71	0.71	4.15
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥1	0.30	1.91	0.56	6.55
Charlson Comorbidity Index (CCI) ≥4	0.23	1.70	0.70	4.12
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare	0.08	3.12	0.86	11.26
Expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice	0.010	7.09	1.59	31.67
Expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotice	0.043	8.24	1.07	63.31
Ventilație mecanică	0.54	1.86	0.25	14.17
Admitere bacteriană	0.22	1.94	0.67	5.63
Comorbidități	0.36	2.01	0.46	8.81
O singură comorbiditate	0.77	1.14	0.47	2.75
Două comorbidități	0.58	1.29	0.52	3.17
Comorbidități pneumologice	0.76	0.73	0.98	5.50
Comorbidități cardiologice	0.25	1.74	0.67	4.54
Comorbidități hepatice	0.21	3.65	0.48	27.62
Diabet zaharat	0.88	1.18	0.15	9.11
Administrare antibiotice de rezervă	0.12	0.47	0.19	1.20
Administrare aminoglicozide în spital	0.84	0.81	0.10	6.12
Administrare trimetoprim/sulfametoxazol în spital	0.10	3.39	0.78	14.72
Administrare tigeclina în spital	0.60	1.48	0.34	6.50
Administrare metronidazol și vancomicină oral în spital	0.44	1.49	0.54	4.12
Administrare glicopeptide în spital	0.42	0.59	0.17	2.13
Administrare fluorochinolone în spital	0.07	0.15	0.02	1.14
Administrare linezolid în spital	0.58	0.66	0.15	2.88
Administrare carbapeneme în spital	0.09	0.42	0.16	1.12
Administrare antivirale în spital	0.81	1.12	0.43	2.92
Administrare antifungice în spital	0.39	0.58	0.17	2.00
Administrare corticoterapie în spital	0.95	0.97	0.38	2.46

Tabelul 3.9. Testele au fost efectuate prin Cox regression; Valorile P îngroșate sunt semnificative statistic, ($p \leq 0.05$); ^a HR- hazard ratio; ^b CI-confidence interval

3.3.4. Discuții studiul III

În România, mortalitatea, atât din cauză prevenibilă cât și cauză tratabilă, este foarte mare. Rata mortalității din cauze prevenibile a fost a treia cea mai mare din Uniunea Europeană (UE) în 2018, aceasta arătând necesitatea îmbunătățirii promovării sănătății și prevenirii bolilor. Principalele cauze de mortalitate care pot fi prevenite sunt boala cardiacă ischemică, cancerul pulmonar și bolile legate de alcool. În România, mortalitatea din cauze tratabile este cea mai mare din UE și peste dublu față de media din țările UE. Astfel,

deficiențele majore ale sistemului de sănătate prin capacitatea de a oferi un tratament adecvat și în timp util populației dau rate ridicate de mortalitate din cauze tratabile. Principalele cauze tratabile sunt boala cardiacă ischemică, accidentul vascular cerebral, pneumonia și cancerul colorectal [6]. În anul 2018, în România, s-au introdus noi programe de screening, dar pe cap de locuitor cheltuielile pentru prevenire au continuat să scadă și, astfel, România este a doua țară cu cele mai scăzute cheltuieli din UE [6]. În ceea ce privește bolile infecțioase precum tuberculoza și rujeola, acestea continuă să fie o problemă importantă de sănătate publică în România [7].

Factorii de risc pentru decesul pacienților din secția de terapie intensivă sunt un subiect mult discutat. Într-un studiu efectuat în Polonia pe un număr de 347 de secții de terapie intensivă, Wojciech Weigl și colaboratorii au observat că variabilele asociate cu supraviețuirea în secția de terapie intensivă au fost: nivelul terțiar al îngrijirii spitalicești; volum mare anual de pacienți internați în secția de terapie intensivă; vârsta mai mică a pacientului; sexul feminin și un număr mai mic de comorbidități [8]. Într-un alt studiu efectuat în Canada, Michael E. Detsky și colaboratorii susțin că dintre pacienții care petrec cel puțin 3 zile de spitalizare într-o secție de terapie intensivă și care necesită chiar și perioade scurte de terapie de susținere a funcțiilor vitale, aproape jumătate vor deceda și mai puțin de o treime vor reveni la starea inițială după 6 luni, iar dintre cei care supraviețuiesc, majoritatea pacienților se vor întoarce acasă la 6 luni [9]. În perioada pandemiei de COVID-19 s-au efectuat numeroase studii pentru depistarea factorilor de risc asociați internării în secția de terapie intensivă. Un studiu pe scară largă efectuat în Brazilia pe un eșantion de 1.048.575 de pacienți infectați cu SARS-CoV-2, susține faptul că obezitatea a fost principalul factor de risc pentru internarea în secția de terapie intensivă și deces [10]. În ceea ce privește studierea factorilor de risc pentru decesul pacienților în secția de terapie intensivă, anterior pandemiei de COVID-19, din cercetarea efectuată nu au fost găsite studii cu date referitoare la situația din România.

3.3.5. Concluzii studiul III

- infecția HIV este factor de risc pentru deces;
- infecția cu *Clostridioides difficile* este factor de risc pentru deces;
- zilele de spitalizare la anumite categorii (pacienții cu infecție, HIV, infecție cu *Clostridioides difficile*, cu expunere anterioară cu 6 luni la antibiotice sau pacienții cu expunere anterioară cu 6 luni la spitalizare sau la antibiotic) -risc crescut de deces în compartimentul de terapie intensivă.

Capitolul 4. Concluziile tezei de doctorat

Originalitatea studiului efectuat a constat în faptul că este singura unitate de terapie intensivă din România unde s-au investigat factorii de risc individuali pentru dobândirea colonizărilor bacteriene, a infecțiilor bacteriene, a mortalității și este singurul plan informatic online gratuit gândit pentru monitorizarea germenilor și a datelor necesare cunoașterii pacientului zero în dobândirea infecțiilor asociate asistenței medicale.

Studiul de față a abordat toate obiectivele propuse și a demonstrat 3 puncte foarte importante:

1. În compartimentul de terapie intensivă cunoașterea circulației germenilor ajută la formarea planului de antimicrobial stewardship și control al infecțiilor, pentru că prin cunoașterea germenilor putem trece la pasul doi, care este identificarea factorilor de risc pentru dobândirea colonizărilor, infecțiilor și a mortalității.
2. Factorii de risc independenți pentru dobândirea colonizărilor bacteriene sunt diferiți de cei pentru dobândirea infecțiilor bacteriene sau a mortalității în compartimentul de terapie intensivă din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța. Astfel, am demonstrat faptul că este esențial să gestionăm fiecare pacient în funcție de factorul de risc depistat din secția spitalului în care se află internat acesta.
3. Am realizat baza statistică necesară pentru efectuarea unui ghid local de antimicrobial stewardship și de control al infecțiilor, la care este obligatoriu să se adauge ghidurile de bună practică în ceea ce privește igiena mâinilor, respectarea măsurilor de igienă și dezinfecție.

Astfel, la forma finală a studiului, cu datele statistice evaluate și identificate putem realiza ghiduri locale pentru compartimentul de terapie intensivă din Spitalul Clinic de Boli Infecțioase Constanța:

- prin monitorizarea în permanență a tulpinilor bacteriene depistate prin programul online recomandat;
- prin respectarea și verificarea măsurilor de igienă prin programul online recomandat;
- prin realizarea unor recomandări sau proceduri în ceea ce privește managementul infecțiilor urinare, pneumoniilor, infecțiilor intraabdominale și a sepsisului, care să fie adaptate la ghidurile internaționale și a circulației germenilor din spital.

BIBLIOGRAFIE

1. Centers for Disease Control and Prevention. MRSA in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/mrsa-infection.html> [Accesat la 7 August 2021].
2. Centers for Disease Control and Prevention. ESBL-producing Enterobacterales in Healthcare Settings. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/ESBL.html> [Accesat la 7 August 2021].
3. Centers for Disease Control and Prevention. Carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE). <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/index.html> [Accesat la 7 August 2021].
4. Centers for Disease Control and Prevention. CRE Technical Information. <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html> [Accesat la 7 August 2021].
5. World Health Organization. Prevention of hospital-acquired infections – A practical guide”, 2nd edition, WHO 2002 [Accesat la 1 Iulie 2022].
6. Organisation for Economic Co-operation and Development. State of Health in the EU Romania Country Health Profile 2021. https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_romania_english.pdf. [Accesat la 3 August 2022].
7. Organisation for Economic Co-operation and Development. State of Health in the EU Romania Country Health Profile 2019. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/419472/Country-Health-Profile-2019-Romania.pdf. [Accesat la 3 August 2022].
8. Weigl W, Adamski J, Goryński P, Kański A, Hultström M. ICU mortality and variables associated with ICU survival in Poland: A nationwide database study. *Eur J Anaesthesiol.* 2018 Dec;35(12):949-954. doi: 10.1097/EJA.0000000000000889. PMID: 30234666.
9. Detsky ME, Harhay MO, Bayard DF, Delman AM, Buehler AE, Kent SA, Ciuffetelli IV, Cooney E, Gabler NB, Ratcliffe SJ, Mikkelsen ME, Halpern SD. Six-Month Morbidity and Mortality among Intensive Care Unit Patients Receiving Life-Sustaining Therapy. A Prospective Cohort Study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017 Oct;14(10):1562-1570. doi: 10.1513/AnnalsATS.201611-875OC. PMID: 28622004; PMCID: PMC5718567.
10. Silva I, Faria NC, Ferreira ÁRS, Anastácio LR, Ferreira LG. Risk factors for critical illness and death among adult Brazilians with COVID-19. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021 Apr 28;54:e0014 2021. doi: 10.1590/0037-8682-0014-2021. PMID: 33950121; PMCID: PMC8083890.