

UNIVERSITATEA "LUCIAN BLAGA"
SIBIU
FACULTATEA DE MEDICINA "VICTOR PAPILIAN"

GABRIEL GEORGE RUSU

**RISCU INFECȚIOS
ȘI COMPLICAȚIILE SEPTICE
ÎN PATOLOGIA CHIRURGICALĂ**

-rezumatul tezei de doctorat-

Conducător științific
Profesor Universitar Doctor MANUELA MIHALACHE

SIBIU
2012

Infecția a fost dintotdeauna o componentă a vieții umane, iar sepsisul în chirurgia modernă continuă să fie o provocare pentru medicii din întreaga lume. Studiarea riscului infecțios și a complicațiilor infecțioase postoperatorii nu este neobișnuită, într-o epocă dominată pe de o parte de controlul resurselor financiare pentru serviciile de sănătate și, pe de altă parte, de atenția tot mai mare acordată creșterii calității acestor servicii, cu introducerea ratelor infecțiilor intraspitalicești ca și indicator al calității îngrijirilor într-un spital.

De-a lungul anilor populația în discuție a fost considerată cu precădere cea de pacienți spitalizați, iar termenii utilizați au fost cei de infecție spitalicească sau de infecție nosocomială. Astăzi este preferat termenul de infecție asociată îngrijirilor de sănătate (healthcare associated infection – HAI), deoarece aceste infecții pot fi achiziționate sau pot fi asociate cu orice verigă din sistemul de furnizare de servicii de sănătate, incluzând și zonele de pacienți ambulatori, îngrijiți la domiciliu sau în centrele pentru cronici. Pe de altă parte, dezvoltarea unei infecții dobândite în spital poate avea loc și la domiciliu, deci după externare, cum este cazul infecției plăgilor chirurgicale, care pot apare și la patru săptămâni de la momentul operator.

În spitalele din România, aproape întotdeauna subfinanțate sau indecvat gestionate, chirurgul confruntat cu problemele complexe de diagnostic și de tratament chirurgical ale unei populații de pacienți din ce în ce mai numeroasă și cu patologie tot mai gravă, este pus în ultimii ani în situația de a răspunde public cu privire la securitatea și siguranța pacientului operat, dincolo de teritoriul familiar al sălii de operații sau chiar al spitalului.

Lucrarea de față cuprinde două studii distincte, care au avut obiective diferite. Primul studiu a urmărit evaluarea riscului infecțios postoperator în trei tipuri diferite de chirurgii, ortopedică, ORL și chirurgia generală, folosind pentru stratificarea pacienților indicele de risc infecțios NNIS, calculat prin sumarea unor factori de risc ce țin de pacient (scorul de risc anestezic, dat de comorbiditățile pacientului) cu alții care țin de actul operator (clasa de contaminare a intervenției chirurgicale și durata intervenției); aceste date sunt la îndemână în orice serviciu chirurgical, fiind de regulă consemnate în foile de anestezie și în foaia de observație. Al doilea studiu și-a propus să evalueze factorii de risc pentru sepsis nosocomial la pacienții operați (fără a mai ține cont de tipul de chirurgie), internați ulterior în serviciul de terapie intensivă. Am considerat că patologia specială și expunerea la factori de risc diferiți justifică această abordare diferită a studiului unei complicații de temut, în cazul căreia indicii de mortalitate sunt crescuți, iar costurile de spitalizare mult mai mari.

Teza cuprinde un număr de 304 pagini, fiind structurată în 15 capitole. În primele 6, care au aparținut părții generale am încercat să sintetizăm cele mai relevante aspecte legate de problema complexă a infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate și a antibioretistenței germenilor care sunt agenții lor etiologici. Următoarele 8 capitole au aparținut părții de cercetări personale, cu studiul privind infecțiile postoperatorii din secții chirurgicale și studiul privind sepsisul nosocomial la pacienții din reanimare. Ultimul capitol cuprinde un program cu măsuri de profilaxie a complicațiilor infecțioase postoperatorii, ale cărui recomandări s-au bazat deopotrivă pe date recente din literatura de specialitate și pe informațiile rezultate din cele două studii efectuate.

În **Partea generală, capitolul 1** cuprinde generalități cu privire la problema infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate (HAI) în lume și în România, analiza fiind abordată în termeni de morbiditate, mortalitate și costuri. Dacă luăm în considerare numai spitalele din SUA, HAI erau estimate într-un studiu pentru anul 2002 la cca. 1.700.000 de cazuri. Dintre aceștia, peste 410.000 de cazuri au fost în unități ATI pentru copii și adulți și peste 1.250.000 de cazuri în afara unităților de terapie intensivă. Numărul estimat de decese asociate cu HAI a fost de 98.987 cazuri (1). Creșterea anuală a costurilor de spitalizare din cauza acestora a fost apreciată la sume ce variază între 2 (2) și 3,5 miliarde de dolari/an (3). Un raport din anul 2009 (4) preciza că din 1.939.111 pacienți internați în spitalele din Pennsylvania (SUA) în acel an, 23.287, adică 1,2%, au prezentat complicații infecțioase (HAI) în cursul spitalizării. Rata mortalității la aceștia a fost de 9,4%, în timp ce la pacienții fără astfel de complicații rata mortalității a fost de 1,8%. Durata medie de spitalizare la pacienții cu HAI a fost de 21,6 zile, pe când la cei fără complicații a fost doar de 4,9 zile. Pentru țara noastră, datele publicate de Ministerul Sănătății pentru anul 2008, date care rezultă din sistemul actual de supraveghere al acestor infecții în spitale, relevă un număr mic de infecții declarate, respectiv 9677 de cazuri (5).

În **capitolul 2** am sintetizat date cu privire la particularitățile epidemiologice ale infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate, arătând că, la fel ca în toate procesele infecțioase dezechilibrul modelului ecologic, în cadrul căruia fie **agentul patogen, fie caracteristicile gazdei influențează balanța ecologică normală** este condiția care duce la validarea infecției la nivelul gazdei susceptibile; îngrijirea medicală în sine crește riscul de dobândire a unei infecții pe diferite căi: contactul direct cu agenții patogeni specifici în cursul spitalizării, deschiderea unei breșe în piele (dispozitive intravenoase sau incizii chirurgicale) sau pe suprafețele mucoase (intubația endotraheală, cateterismul urinar), introducerea de corpi străini, alterarea florei naturale cu antibiotice sau tratamentele cu medicamente imunosupresoare.

Particularitățile fiziopatologice ale infecțiilor asociate îngrijirilor de sănătate au fost abordate în **capitolul 3**. După trecerea în revistă a datelor de fiziopatologie generală a infecțiilor în **subcapitolul 3.1**, în care s-a precizat că procesul patogenetic al dezvoltării unei infecții parcurge în cele mai multe cazuri mai multe etape, fiind influențat de agentul infecțios implicat, de modul și situsul de contaminare, mărimea inoculului, virulența acestuia, dar și de statusul imun al gazdei, am continuat în **subcapitolul 3.2** cu prezentarea fiziopatologiei infecțiilor nosocomiale, arătând că dezvoltarea infecției nosocomiale este legată de doi factori cheie: scăderea eficienței mecanismelor de apărare ale gazdei și colonizarea cu microorganisme patogene sau potențial patogene. Chiar dacă acești factori pot exista independent, prezența lor simultană în anumite proporții este **condiția necesară** pentru dezvoltarea infecției. Imunosupresia, caracteristică mai ales pacienților internați în serviciile de reanimare datorată, în general, descărcării de interleukină 10 și a altor mediatori antiinflamatori (ca antagonistul de receptor de interleukină 1 sau factorul de necroză tumorală TNF), creează o stare de „imunoparalizie” (6), care este asociată cu creșterea riscului de infecție. Manevrelor invazive ca intubația endotraheală afectează și mecanismele locale de apărare: tusea, strănutul, clearance-ul mucociliar. Colonizarea bacteriană, exogenă (cu flora de spital) și endogenă (cu flora proprie a pacientului) este de asemenea strâns legată de spitalizare, fiind caracteristică pacienților cu boli grave, la care mecanismele de apărare sunt prăbușite,

prezența diverselor dispozitive invazive formează situsuri de implantare a bacteriilor, iar administrarea de antibiotice cu spectru larg se face frecvent și pentru perioade lungi.

Capitolul 4 a abordat tema factorilor de risc pentru infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate, sistematizat, pe trei direcții: factorii de risc care țin de starea de sănătate a gazdei, factorii de risc care țin de severitatea bolii de bază și factorii de risc care țin de complexitatea acțiunilor terapeutice din timpul spitalizării.

În **Capitolul 5** am prezentat principalele sindroame clinice în infecțiile asociate îngrijirilor de sănătate, cu accent pe sepsis (**subcapitolul 5.1.2**) și infecțiile postoperatorii ale plăgilor (**subcapitolul 5.1.3**), dar și pneumonia (**subcapitolul 5.1.1**) și infecțiile de tract urinar (**subcapitolul 5.1.4.**), trecând în revistă definiția, patogenia, etiologia și diagnosticul pozitiv în cazul fiecăreia dintre aceste entități.

În cazul *sepsisului (BSN)*, s-a precizat că acesta este răspunsul inflamator sistemic care rezultă din incapacitatea sistemului imunitar de a limita invazia bacteriană după debutul unei infecții și care comportă un risc de evoluție nefavorabilă; majoritatea bacteriemii nosocomiale se soldează cu sepsis, procentul putând urca în unele studii până la cca 80% (**7**). Problema care se ridică în astfel de studii este aceea dacă sepsisul nosocomial reprezintă o bacteriemie primară sau dacă este o reacție sistemică ce acompaniază o infecție nerecunoscută de altă natură sau chiar un răspuns inflamator neinfecțios (**8, 9**). Semnificația bacteriemiei rezultă numai dacă se face distincția necesară între patogenii adevărați și flora bacteriană (tegumentară) de contaminare. Cea mai frecventă poartă de intrare sunt cateterele vasculare, mai exact, locul de inserție al cateterului, cu răspândirea infecției, inițial, de-a lungul suprafeței exterioare a acestuia (**10, 11**).

Evaluarea febrei la un pacient operat trebuie să includă și evaluarea atentă a plăgii chirurgicale. *Infecțiile nosocomiale postoperatorii (INPO)* pot să fie strict localizate la nivelul plăgii operatorii sau pot apărea la distanță față de locul operației (urinare, de cateter, respiratorii, bacteriemii). Ele se pot instala într-un interval variabil, de până la 30 de zile față de momentul intervenției, sau chiar de 1 an (în cazul implanturilor). Manifestările clinice variate fac ca definirea INPO să fie dificil de făcut cu acuratețe. În Statele Unite, pentru standardizarea datelor rezultate din supraveghere, în anul 1992 (**12**) CDC a clasificat INPO în **infecții de plagă chirurgicală incizionale**, care pot fi superficiale -INPOS (la nivelul pielii și țesutului subcutanat limitate de fascia supraaponevrotică) sau profunde- INPOP (la nivelul mușchiului, sau a altor țesuturi situate sub această fascie) și **infecții chirurgicale spațiu/organ - INPOSO**, care afectează orice parte a organismului care a fost instrumentat în timpul intervenției chirurgicale. Această clasificare a fost adoptată și de sistemul de supraveghere din țara noastră (**13**). Tipul de procedură chirurgicală în sine comportă grade de risc variabile, de aceea plăgile chirurgicale au fost clasificate în curate, curat-contaminate, contaminate și murdare-infectate (**14**). Combinând cele 5 clase ale *riscului ASA* (stabilit preoperator de către anestezist) cu *clasa de contaminare a plăgii* și cu *durata intervenției* se obține **scorul de risc NNIS** (**14, 15, 16**) pentru estimarea riscului infecțios individual postoperator (tabel nr.1). Scorul de risc NNIS integrează practic cei 3 determinanți principali ai infecției: bacteria (respectiv prezența contaminării), mediul (plaga chirurgicală) și apărarea gazdei.

Alți factori de risc nu sunt incluși în acest scor, chiar dacă și aceștia sunt relevanți pentru clinician în aprecierea riscului infecțios (fumatul, glicemia, obezitatea, șocul, hipotermia etc).

Tabel nr. 1

Elementele necesare calculării scorului de risc NNIS

Durata operației peste timpul limită (în minute) pentru tipul de intervenție	1 punct
Clasificarea plăgii: clasa III sau IV	1 punct
Scor ASA ≥ 3	1 punct
Indexul de risc NNIS	0-3

În **capitolul 6** am prezentat problema antibioretistenței și mecanismele de rezistență la antibiotice, cu accent pe microorganismele multidrog rezistente (MDRO), incluzând stafilococul metilicilinoresistent (MRSA), enterococii vancomicinorezistenți (VRE) și unii bacili gram negativi (BGN), care au implicații foarte importante în controlul intraspitalicesc al infecțiilor. În **subcapitolul 6.2.** am centralizat date generale cu privire la importanța problemei antibioretistenței în lume și în România, bazându-ne în principal pe datele cuprinse în rapoartele Sistemului european de supraveghere a antibioretistenței (EARSS, European Antimicrobial Resistance Surveillance System) (17). Aceste rapoarte situau România (tabel nr.2) în anul 2009 la nivelele ale metilicilinoresistenței stafilococilor de peste 35%, multirezistenței tulpinilor de Klebsiella de 11,1% și a celor de bacil piocianic de 36%.

Tabel nr.2

Proporția de izolate non susceptibile la antibiotice (%) de-a lungul anilor 2002-2009 în România

Agentul patogen și clasa de antibiotice	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
SAH MRSA								
Meticilino R	36	46	71	60	54	26	33	36
E. coli								
AminopenicilineR	50	70	79	78	85	76	55	83
Aminoglicozide R	15	21	33	14	41	35	24	13
Fluoroquinolone R	20	14	21	9	41	27	27	23
Cefalosporine gen IIIIR	18	19	23	17	41	27	24	17
Klebsiella pneumoniae								
Aminoglicozide R	-	-	-	100	91	80	60	31
Fluoroquinolone R	-	-	-	33	34	23	20	11
Cefalosporine gen IIIIR	-	-	-	100	94	80	50	56
Pseudomonas aeruginosa								
Piperacilin R	-	-	-	61	33	25	25	36
Ceftazidime R	-	-	-	52	-	-	13	38
Carbapeneme R	-	-	-	61	-	-	13	55
Aminoglicozide R	-	-	-	64	33	25	38	45
FluoroquinoloneR	-	-	-	64	33	25	25	36

După **Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2009 (17)**

În **subcapitolul 6.3.** am prezentat pe larg mecanismele de rezistență ale bacteriilor la antibiotice, trecând în revistă datele disponibile pentru toate clasele de antibiotice.

În **Partea de cercetări personale** am studiat două categorii de complicații infecțioase la pacientul operat: infecțiile plăgilor postoperatorii și sepsisul nosocomial. Cercetarea a fost efectuată separat pentru aceste entități clinice și a fost structurată în două părți distincte. Primul dintre studii este intitulat „Cercetări privind factorii de risc și etiologia infecțiilor plăgilor operatorii în chirurgia generală, ortopedică și O.R.L.”, iar cel de-al doilea este intitulat „Cercetări privind sepsisul nosocomial la pacienții operați din reanimare”. La finalul celor două studii partea de discuții și de concluzii finale a fost abordată unitar, într-un singur capitol.

Studiul I. Cercetări privind factorii de risc și etiologia infecțiile plăgilor operatorii în chirurgia generală, ortopedică și O.R.L.

În **capitolul 7** am prezentat **ipoteza de lucru**, care pleacă de la premiza că la nivelul unei unități sanitare cunoașterea permanentă a incidenței infecțiilor postoperatorii, a factorilor de risc asociați, precum și a spectrului etiologic specific fiecărui serviciu chirurgical sunt tot atâtea elemente care pot conduce la dezideratul major de reducere a complicațiilor infecțioase postoperatorii și implicit a costurilor de spitalizare.

Scopul acestui studiu a fost obținerea datelor necesare pentru realizarea unui program de control al complicațiilor infecțioase după intervențiile chirurgicale, prin aplicarea căruia se urmărește îmbunătățirea calității actului medical în secțiile chirurgicale prin reducerea riscurilor infecțioase.

Obiectivele studiului au fost: evaluarea incidenței infecțiilor postoperatorii în secții de Chirurgie generală, Ortopedie și ORL dintr-un spital clinic județean de urgență; identificarea principalilor factori de risc, precum și evaluarea magnitudinii acestora în apariția infecțiilor postoperatorii; identificarea agenților etiologici ai infecțiilor postoperatorii și a spectrului lor de antibioretistență în secțiile chirurgicale.

Materialul de studiu (**capitolul 8**) a fost reprezentat de un lot de studiu ales dintre pacienții Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu, internați în perioada 01 ianuarie 2008 – 31 decembrie 2010 în secțiile Chirurgie generală, Ortopedie și ORL și care au fost diagnosticați cu infecții postoperatorii. În această perioadă pe paturile acestor secții au fost internați un număr total de 16310 pacienți, dintre care un număr de 13080 au fost operați, restul fiind externați fără a suferi o intervenție chirurgicală. Din totalul celor 13080 de pacienți cu intervenții chirurgicale efectuate în cele trei secții, în studiu nu au fost luate decât următoarele categorii de intervenții:

a. în chirurgia generală:

- laparatomia exploratorie.
- chirurgia peretelui abdominal, cura chirurgicală a herniilor, eventrațiilor, eviscerațiilor
- colecistectomia
- chirurgia căilor biliare, ficatului și pancreasului
- chirurgia intestinului subțire, colonului și a rectului: apendicectomia, enterectomia segmentară, hemicolecomiile etc.

- chirurgia esofagului, stomacului, duodenului: rezecții gastrice cu anastomoze gastro-duodenale sau gastro-jejunale, gastrectomiile etc.
 - chirurgia splinei
 - chirurgia tiroidei
 - chirurgia vasculară periferică
- b. în chirurgia ortopedică:
- artroplastii primare de șold, totale sau parțiale
 - artroplastii primare de genunchi
 - artroplastii de revizie de șold
 - artroplastii de revizie de genunchi
 - osteosinteza fracturii membrelor superioare și inferioare
 - osteosinteza cu fixatoare externe
- c. în chirurgia ORL:
- intervenții de endoscopie laringiană, laringoscopie suspendată
 - traheostomii
 - patologii oncologice din sfera ORL (tumori nazale, bucale, laringiene, ale urechii), laringectomii (totale, parțiale), extirpare de adenopatii cervicale.

Astfel au fost selectați un număr total de **318** de pacienți cu intervenții ORL, **2624** cu intervenții ortopedice și **4656** de pacienți cu intervenții din chirurgia generală, în total fiind luați în studiu **7598 de pacienți operați**.

Dintre pacienții operați, un număr de **187** au fost diagnosticați cu infecții ale plăgilor operatorii; dintre aceștia 8 au avut câte două infecții de plagă chirurgicală pe parcursul internării, cu schimbarea agentului etiologic, aceștia fiind practic numărați de două ori. Am considerat că au fost identificate un număr de **195 de cazuri de INPO**, care au constituit **lotul de studiu**.

Lotul martor a fost format din restul de 7411 pacienți, care au fost internați și operați în aceeași perioadă de timp în secțiile de Chirurgie generală, Ortopedie și ORL ale Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu și care postoperator *nu au prezentat complicații infecțioase* la nivelul plăgilor chirurgicale. Dintre aceștia am selectat un **sublot de martori** reprezentativ, în scopul studierii factorilor de risc asociați infecțiilor postoperatorii, prin compararea lor cu lotul cazurilor. Selecția pacienților care au intrat în sublotul martor a fost randomizată, cu ajutorul unui program de calculator (Random Number Generator) (**18**), care ne-a permis să selectăm aleator un număr de **251** pacienți din cei 7411.

Metodologia de lucru, descrisă în **subcapitolul 8.2.**, a inclus stabilirea unui protocol privind **metodologia colectării datelor (8.2.1.)**, principalii pași fiind precizați în figura nr. 1.

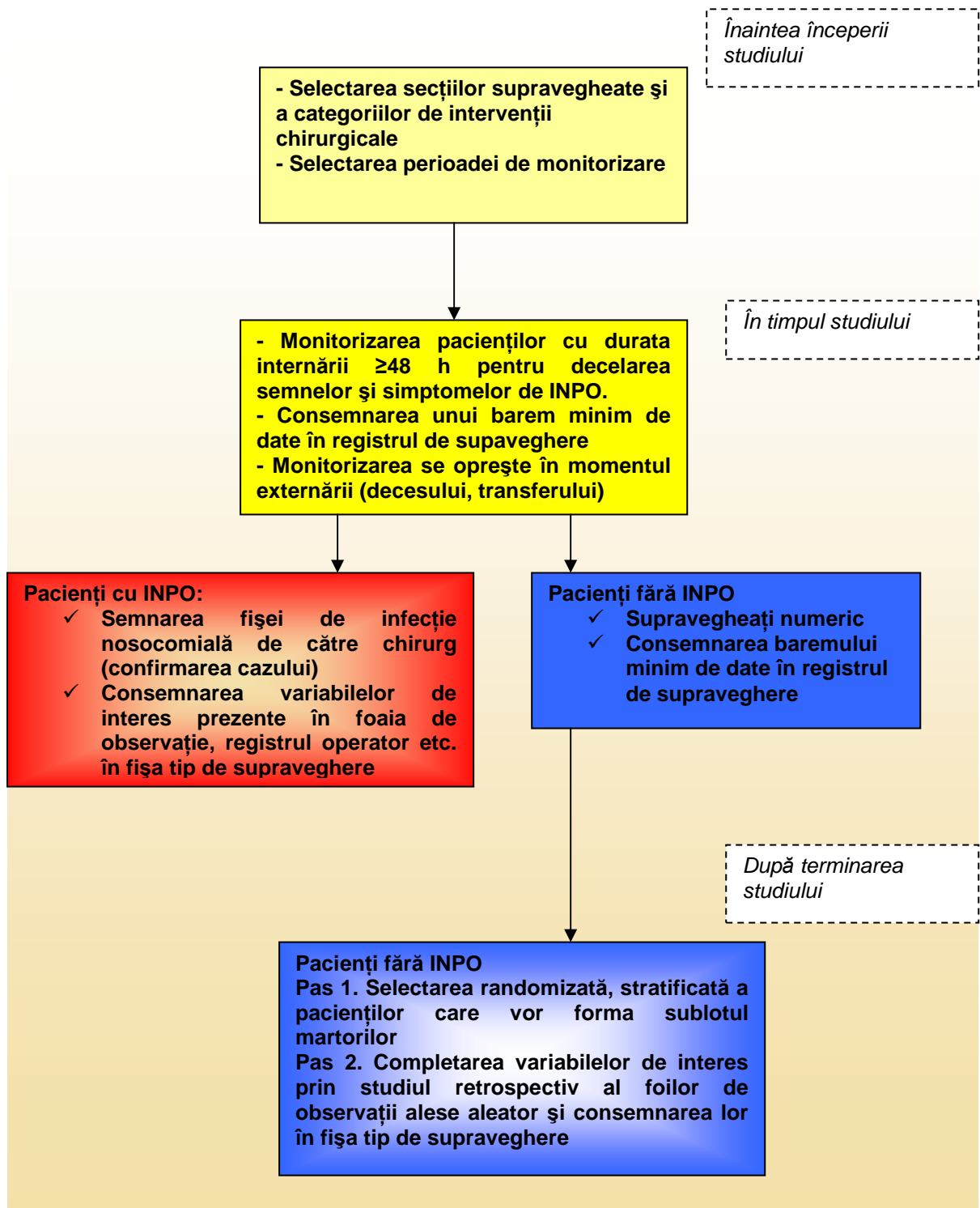


Fig.nr. 1 Metodologia de lucru: principalii pași în monitorizarea secțiilor și colectarea datelor pacienților

Definirea variabilelor cercetate a făcut obiectul subcapitolului 8.2.2., de la 8.2.2.1 la 8.2.2.17, fiind definite următoarele variabile: numărul de zile de spitalizare preoperatorie (ca măsură a colonizării preoperatorii a pacientului cu germeni de spital), numărul de zile de spitalizare postoperatorie în secția ATI (ca măsură a unui risc suplimentar de colonizare bacteriană, precum și de expunere la manevre invazive specifice acestui serviciu), prezența anemiei preoperator (cu consecința scăderii cantității de oxigen din sânge și implicit de la

nivelul țesuturilor), scorul ASA (cuantificare a comorbidităților prezente preoperator la pacient), prezența diabetului zaharat, prezența hiperglicemiei perioperatorii, prezența obezității, prezența diagnosticului de boală neoplazică. Riscul legat de actul operator a fost analizat prin intermediul variabilelor: durata intervenției chirurgicale, tipul de operație (clasică sau laparoscopică), clasa de contaminare a intervenției, caracterul de urgență sau nu al intervenției, pregătirea profilactică antibiotică, prezența procedurilor multiple efectuate prin aceeași incizie operatorie. Pentru a compara diverșii factori de risc am stratificat pacienții din cele două loturi prin calcularea indicelui de risc NNIS.

După colectarea datelor, metodologia de lucru a constat în următoarele coordonate principale:

➤ **În subcapitolul 8.2.3.: metodologia diagnosticului microbiologic de INPO**

Pentru diagnosticul microbiologic de INPO s-a pus la punct, în colaborare cu medicul microbiolog, un protocol specific ai cărui pași principali au fost următorii: 1. *Prelevarea probelor de puroi*; 2. *Transportul probelor*; 3. *Examenul de laborator*; 4. *Izolarea și identificarea*; 5. *Testarea sensibilității la antibiotice*.

➤ În subcapitolul **8.2.4. metodologia analizei incidenței INPO în secțiile monitorizate**. Această analiză a fost posibilă printr-un **studiu transversal**, care a urmărit atât măsurarea incidenței INPO în intervalul stabilit, cât și compararea rezultatelor cu date publice din România și din țări unde există sisteme de supraveghere bine puse la punct (țări din Europa și Statele Unite ale Americii).

Incidența a fost definită ca numărul nou de cazuri de INPO apărute în intervalul cercetat raportat la numărul total de pacienți operați, care au avut intervenții dintre cele monitorizate, în cele trei secții.

➤ În subcapitolul **8.2.5. metodologia analizei factorilor de risc pentru INPO** Analiza factorilor potențiali de risc pentru apariția INPO s-a realizat printr-un **studiu de tip caz-martor**, prospectiv, care ne-a permis evaluarea impactului acestora în apariția INPO.

➤ În subcapitolul **8.2.6. metodologia analizei etiologiei și a problemelor de antibiorezistență a germenilor izolați de la pacienții din lotul de studiu**. Analiza spectrului etiologic bacterian și fungic al INPO, precum și a fenotipurilor de antibiosusceptibilitate ale agenților etiologici s-a realizat printr-un **studiu descriptiv**.

➤ **În subcapitolul 8.2.7. metodologia prelucrării statistice a datelor**. Baza de date s-a realizat în programul Excel. Datele au fost exportate în programul Medcalc, care a fost utilizat pentru analiza statistică primară și avansată. Realizarea graficelor s-a făcut utilizând ambele programe menționate. Protocolul de analiză statistică a inclus ca prim pas formarea bazei de date, prin introducerea în două fișiere Excel a datelor de interes cu privire la lotul de studiu și la subplotul martor. Al doilea pas al protocolului a constat în exportul celor două fișiere (lotul studiu și subplotul martor) în programul de prelucrare statistică și grafică Medcalc. În acest program am efectuat analiza statistică primară, univariată și analiza statistică multivariată. Analiza statistică primară a datelor a urmărit măsurarea tendinței centrale și măsurarea variabilității. Compararea variabilelor s-a făcut

fie prin folosirea testului parametric t Student pentru cele cu distribuție normală, fie prin testul nonparametric Mann Whitney pentru cele cu distribuție negaussiană. Variabilele calitative au fost transformate în variabile dihotomice și au fost comparate cu ajutorul tabelelor de frecvență și a testului chi square. Corelațiile dintre prezența INPO și diferite variabile s-au testat prin calcularea corelației de rang (coeficientul de corelație a rangurilor Spearman). Pentru testarea relației dintre prezența bolii și valorile prag ale unor parametrii am realizat tabele de frecvență și am utilizat testul chi square. Analiza statistică multivariată s-a realizat prin testul regresiei logistice în scopul evaluării legăturii dintre variabile dependente dihotomice (prezența sau absența complicațiilor infecțioase) și mai multe variabile independente care pot influența aceste complicații. Oricare ar fi fost metoda de analiză, diferențele sau rezultatele au fost testate și interpretate prin valoarea P ("P value"), considerând cu semnificație statistică nivelul P mai mic de 0,05.

În **capitolul 9** am prezentat **rezultatele** investigațiilor și ale analizei statistice efectuate.

Rezultatele analizei incidenței INPO în secțiile monitorizate (subcapitolul 9.1.) au evidențiat că incidența globală a INPO în perioada 2008-2010 a fost de **2,56%**, raportând numărul total de INPO la numărul total pacienți operați în secțiile de Chirurgie generală, Ortopedie și ORL. Cele mai multe INPO au apărut în anul 2008. Pentru a putea face comparații cu datele furnizate de alte sisteme internaționale de supraveghere (tabel nr.3) am folosit date publicate de sistemul american de supraveghere (NHSN) (**19**) date rezultate din sistemul european de supraveghere HELICS IV (**20**), precum și date rezultate din sistemul de supraveghere englez (**21**).

Tabel nr. 3

Comparație între incidențele INPO în funcție de tipul de intervenție chirurgicală

Nr. crt.	Intervenția chirurgicală	Incidența NHSN	Incidența HELICS IV					Incidența Anglia	Incidența SCJU Sibiu
			DE	FR	PL	NL	BE		
1.	Amputația unui membru	1,25-3,04						14,9	6,35
2.	Apendicectomia	1,15-3,47							1,15
3.	Chirurgia căilor biliare, ficatului și pancreasului	8,07-13,65						11,3	5,12
4.	Colecistectomia	0,23-1,72	1,5	1,0	1,4	2,0	5,3	4,1	1,14
5.	Chirurgia vasculară periferică	2,93-6,98						6,7	2,00
6.	Chirurgia colonului	3,99-9,47	7,9	9,3	6,8	11,7	12,3	9,3	10,91
7.	Chirurgia gastrică	1,72-4,23						9,9	9,52
8.	Cura chirurgicală a herniilor	0,46-5,25							2,02
9.	Histerectomia abdominală	1,10-4,05						2,0	2,38
10.	Chirurgia rectului	3,47-26,67							8,77
11.	Chirurgia intestinului subțire	3,44-6,75						10,1	2,77

12.	Chirurgia splinei	2,33							6,25
13.	Chirurgia tiroidei	0,26							1,66
14.	Laparatomia exploratorie abdominală	1,67-2,82							6,52
15.	Reducerea deschisă a fracturilor	1,11-3,36					3,8		1,27
16.	Proteza totala de șold	0,67-2,40	1,5	2,1	3,4	2,9		2,2	1,81
17.	Hemiarthroplastie						4,9		3,15
18.	Protezarea genunchiului	0,58-1,60					1,4		2,38
19.	Chirurgia gâtului	1,64-11,40							2,51

DE=Germania, FR=Franța, PL=Polonia, NL=Olanda, Be=Belgia

Date provenite din sistemele de supraveghere NHSN (19), HELICS IV(20) și SSI Surveillance in England (21)

Chirurgia colonului a fost categoria de intervenție chirurgicală care a avut cea mai mare rată a incidenței INPO, cu valori de 10,91%; aceasta se încadrează în intervale de valori publicate de către alte țări europene (7,9-12,3%) sau de către SUA (3,99-9,47%). Chirurgia stomacului (9,52%) și a rectului (8,77%) au ocupat locurile doi și trei ca incidență, aceste rate încadrându-se în intervalul de valori publicat de alte țări europene sau SUA (pentru chirurgia rectului 3,47-26,67% în SUA, pentru chirurgia stomacului 9,9% în Anglia). INPO în chirurgia curată ortopedică au avut rate ale incidenței de până la 3,15%: incidența artroplastiei totale de șold (1,81%) a fost comparabilă cu alte valori din țări europene (1,5-3,4%) sau SUA (0,67 – 2,40%); incidența hemiarthroplastiei a fost mai mare (3,15%), dar comparabilă cu valori din Anglia (4,9%). În chirurgia ORL incidența INPO a fost de 2,51%, nivel care se încadrează în intervalul de valori rezultat din sistemul american de supraveghere (1,64 -11,40%).

În subcapitolul 9.2. am prezentat rezultatele analizei factorilor de risc pentru INPO obținute printr-un studiu de tip caz-martor, în am încercat să cuantificăm fiecare dintre categoriile de risc, atât cele ce țin de pacient, cât și cele ce țin de actul operator, pentru a le putea descrie într-o primă etapă, apoi, într-o a doua etapă, pentru a le putea măsura prin compararea cu un lot martor de pacienți operați și neinfecțați, aleator aleși.

În cazul *intervențiilor de chirurgie generală*, pacienții cu INPO au avut **vârsta** semnificativ mai mare decât cei fără infecții (**P=0,0215**). La nivelul întregii cohorte de pacienți operați (toate tipurile de chirurgii), a existat **o corelație pozitivă semnificativă statistic între prezența INPO și vârsta pacienților peste 50 de ani (P=0,0178)**.

Au existat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește distribuția **scorului ASA (fig.nr.2)** la cele două loturi (**P<0,0001**). Această diferență s-a menținut semnificativă și la analiza pe tipuri de chirurgie pentru pacienții care au avut intervenții de chirurgie generală. Au existat **corelații negative semnificative statistic între scorul ASA 1, scorul ASA 2 și prezența INPO (P=0,0080, respectiv P<0,0001)**, precum și o **corelație pozitivă semnificativă statistic între scorul ASA 3 și 4 și prezența INPO (P<0,0001)**.

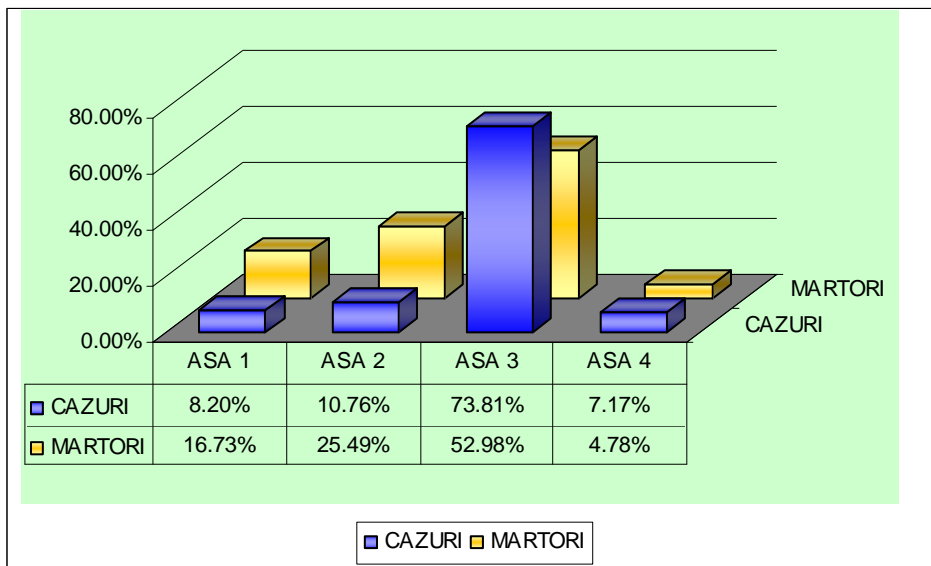


Fig.nr.2 Distribuția procentuală a scorului ASA la lotul cazurilor și la sublotul martorilor

Anemia preoperator a fost prezentă la peste 43% dintre pacienții cu INPO și doar la cca. 25% dintre cei fără complicații infecțioase, diferența fiind semnificativă statistic ($P=0,0001$), existând o corelație directă, semnificativă statistic, între prezența anemiei și diagnosticul de INPO ($P<0,0001$). Valorile medii ale hemoglobinei (fig.nr.3) și hematocritului determinate preoperator la lotul celor cu complicații infecțioase au fost semnificativ mai mici decât la cei fără astfel de complicații ($P=0,0343$, respectiv $P=0,0028$). Atât la cazuri cât și la martori, pacienții cu anemie au avut în majoritatea lor forme ușoare de boală. Am constatat că există o corelație inversă, semnificativă statistic între valorile hemoglobinei și hematocritului și prezența INPO ($P<0,0001$). De asemenea, există o corelație directă și semnificativă între valorile hemoglobinei mai mici decât 8,1g/l și frecvența INPO ($P=0,0012$).

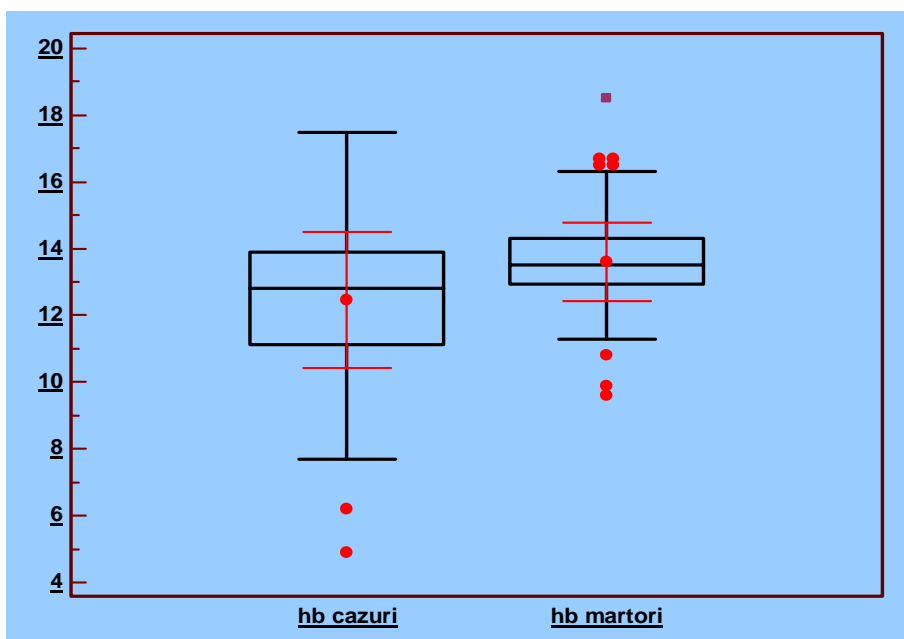


Fig. nr. 3 Valorile hemoglobinei la lotul de studiu și la sublotul martor (media aritmetică $\pm 1DS$), $P=0,0343$

Au existat diferențe semnificative și în ceea ce privește prezența diagnosticului de **diabet zaharat** la pacienții care au făcut INPO, față de cei fără complicații infecțioase la nivelul plăgilor operatorii ($P = 0,0003$), existând o **corelație pozitivă și semnificativă statistic între prezența INPO și prezența diabetului zaharat la pacienții operați** ($P=0,0002$). Glicemiile perioperatorii care depășesc valorile prag de 112g/dl, 125g/dl și 155 g/dl s-au corelat pozitiv și semnificativ statistic cu prezența INPO ($P=0,0396$, $P=0,0019$, respectiv $P=0,0003$).

La pacienții care au suferit *intervenții chirurgicale ortopedice* a fost un **număr mai mare de zile de spitalizare preoperatorie** la cazurile cu complicații infecțioase, diferența față de martori având tendință de semnificație statistică ($P=0,0618$). În cazul **chirurgiei ortopedice a existat o corelație pozitivă, care tinde să aibă semnificație statistică** ($P=0,0603$) între numărul de zile de spitalizare preoperatorie și apariția INPO.

Numărul de zile de spitalizare postoperatorie în ATI a fost semnificativ statistic ($P<0,0001$) mai mare la pacienții cu INPO decât în cazul pacienților fără infecții postoperatorii. La analiza pe categorii de intervenții chirurgicale, această diferență semnificativă se păstrează pentru intervențiile de chirurgie generală. **Corelația dintre prezența INPO și numărul de zile de spitalizare postoperatorie în ATI este directă și semnificativă statistic** ($P<0,0001$).

Diferența dintre **durata medie a operațiilor** la cele două loturi a fost semnificativă statistic (fig. nr. 4) ($P=0,0001$), cea din cazul pacienților care au dezvoltat INPO fiind mai mare; la fel depășirea timpului „T” specific fiecărei categorii de intervenții chirurgicale a fost semnificativ mai mare în cazul pacienților cu INPO ($P = 0,0063$).

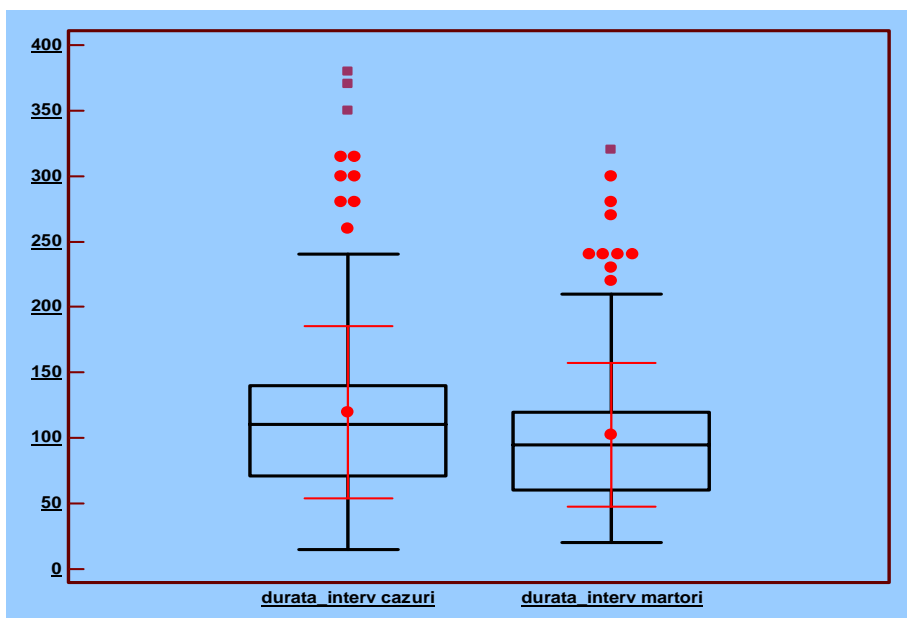


Fig. nr. 4 Durata intervențiilor chirurgicale la lotul de studiu și la subplotul martor (media aritmetică $\pm 1DS$), $P=0,0001$

Au existat **corelații pozitive și semnificative între INPO și durata operațiilor** ($P<0,0001$) și între INPO și depășirea timpului „T” ($P=0,0043$).

La lotul fără infecții postoperatorii numărul de **intervenții făcute pe cale laparoscopică a fost semnificativ mai mare**, în comparație cu lotul cazurilor ($P = 0,0347$). Operațiile

laparoscopice s-au corelat invers și semnificativ statistic cu complicațiile infecțioase postoperatorii ($P=0,0203$).

Intervențiile chirurgicale de urgență au fost mai frecvente la pacienții cu INPO, diferența față de pacienții fără INPO fiind semnificativă statistic, $P=0,0491$. Acest tip de operat pentru dobândirea INPO: $OR=1,6992$, $95\% IC=1,0313$ la $2,7996$. **Complicațiile infecțioase se corelează direct și semnificativ statistic cu efectuarea intervențiilor chirurgicale în regim de urgență la pacienții operați ($P=0,0364$).**

Majoritatea intervențiilor chirurgicale, atât la cei cu INPO, cât și la pacienții fără INPO au fost din **clasele de contaminare 2 și 3. Plăgile din categoria 3 și 4 ca grad de contaminare s-au corelat direct și semnificativ statistic ($P<0,0001$) cu INPO la pacienții operați.**

După calcularea scorului NNIS, am constatat că există o diferență semnificativă statistic de risc infecțios între cele două loturi (fig. nr.5) ($P < 0,0001$), existând un risc de infecție semnificativ mai mare în cazul celor cu indice NNIS 2 și 3 ($OR=2,9520$, respectiv $OR=5,9048$). **Între clasele mici de risc NNIS, 0 și 1, corelațiile sunt inverse și semnificative statistic ($P<0,0001$, respectiv $P=0,0429$), iar clasele mari, 2 și 3, se corelează pozitiv și semnificativ statistic cu prezența INPO ($P<0,0001$).**

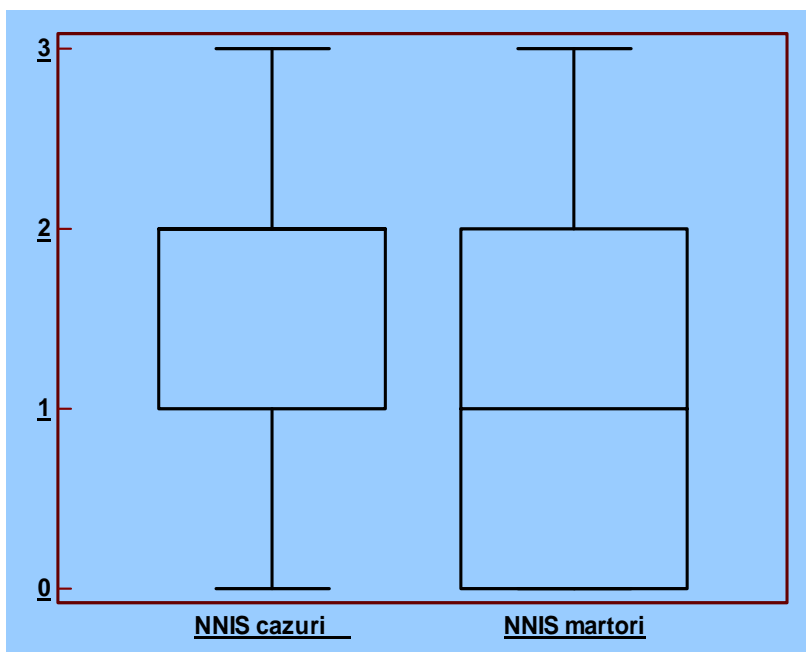


Fig. nr. 5 Scorul NNIS la lotul cazurilor comparativ cu cel al subplotului martorilor ($P < 0,0001$)

Riscul de deces a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților cu INPO decât în rândul celor fără infecție ($OR=4,4107$).

Majoritatea infecțiilor de plagă chirurgicală la lotul cazurilor au fost **infecții superficiale, supraaponevrotice (peste 72%)(fig.nr.6).**

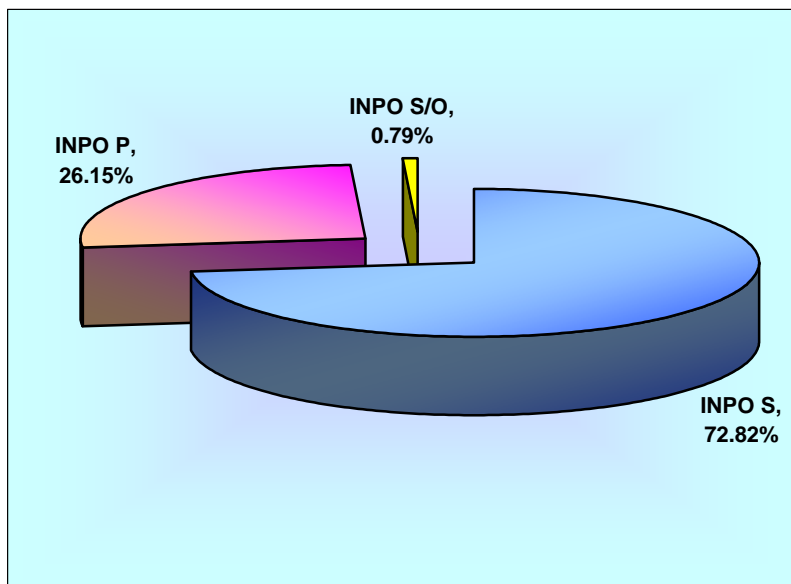


Fig. nr. 6 Distribuția tipurilor de INPO la lotul de studiu

Analiza statistică multivariată pentru identificarea factorilor de risc independenți pentru apariția infecțiilor postoperatorii ale plăgilor chirurgicale (subcapitolul 9.2.3.)

Analiza multivariată s-a efectuat în două etape, mai întâi la nivelul întregii cohorte de 446 de pacienți operați, apoi separat pe clase de risc infecțios NNIS. Întrucât s-a demonstrat a exista o corelație bună între prezența INPO și cele patru clase de risc infecțios, acestea au fost folosite pentru a separa pacienții operați pe categorii de risc, iar efectuarea separată a analizei multivariate a plecat de la premiza că este posibil ca factorii de risc să nu fie aceiași la pacienții din categorii de risc diferite. Am încercat, cu alte cuvinte, să creăm modele de studiu pentru factorii de risc, ținând cont de specificul fiecărui pacient și de specificul fiecărui act operator efectuat în cohorta luată în studiu.

Dacă nu se face ajustarea pentru indicele de risc NNIS, am constatat că factorii semnificativi de risc în apariția complicațiilor infecțioase postoperatorii au fost **intervențiile chirurgicale de urgență** ($P=0,0125$, $OR=2,3200$), prezența diagnosticului de **diabet zaharat** ($P=0,0119$, $OR=2,1129$), **clasa de contaminare a plăgii** ($P=0,0001$, $OR=1,8132$), **comorbiditățile pacientului** ($P=0,0168$, $OR=1,6371$), **spitalizarea prelungită postoperatorie în ATI** ($P=0,0022$, $OR=1,2233$) și **durata intervențiilor chirurgicale** ($P=0,0174$, $OR=1,0050$). Durata spitalizării preoperatorii a fost un factor de risc care tinde să fie semnificativ ($P=0,0514$, $OR=1,0520$).

La analiza pe grupe de vârstă am constatat că la pacienții cu vârsta sub 50 ani, cei mai importanți factori de risc pentru dobândirea INPO au fost **spitalizarea postoperatorie prelungită peste 48 de ore în ATI** ($P=0,0001$, $OR=3,0587$), **glicemia perioperatorie de peste 155mg/dl** ($P=0,0079$, $OR=2,7449$), **operațiile de urgență** ($P=0,0070$, $OR=2,6904$), **depășirea timpului operator „T”** ($P=0,0062$, $OR=2,3092$), **clasa de contaminare a plăgii** ($P=0,0000$, $OR=1,9032$), **depășirea a 48 de ore spitalizare preoperatorie** ($P=0,0453$, $OR=1,7598$) și **scorul ASA al pacientului** ($P=0,0087$, $OR=1,6543$). La pacienții cu vârsta între 51 și 70 ani riscul a fost semnificativ pentru: **vârsta** ($P=0,0201$, $OR=1,7018$), **prelungirea spitalizării în ATI peste 48 de ore** ($P=0,0000$, $OR=3,2486$), **caracterul de urgență al intervenției chirurgicale** ($P=0,0029$, $OR=3,0453$), **hiperglicemia peste 155mg/dl** ($P=0,0163$, $OR=2,5089$), **depășirea**

timpului operator „T” (P=0,0072, OR=2,2738), clasa de contaminare a plăgii (P=0,0000, OR=1,9224), spitalizarea preoperatorie peste 48 de ore (P=0,0276, OR=1,8819), și de asocierea comorbidităților-scorul ASA (P=0,0065, OR=1,5756).

În subcapitolele 9.2.3.2, 9.2.3.3 și 9.2.3.4. am efectuat analiza statistică multivariată pentru identificarea factorilor de risc independenți la nivelul cohorței de pacienți cu risc infecțios NNIS 0, NNIS 1 și, respectiv, NNIS 2 și 3.

La pacienții cu scor NNIS 0, **sexul masculin și procedurile multiple efectuate intraoperator** au fost factorii semnificativi de risc pentru dobândirea INPO (P=0,0221, OR=8,8996, respectiv (P=0,0156, OR=7,2617).

La pacientul cu risc NNIS 1 factorii semnificativi de risc pentru dobândirea INPO au fost operațiile efectuate în urgență (P=0,0027, OR=5,0745), durata prelungită a spitalizării postoperatorii în ATI (P=0,0248, OR=1,3167) și spitalizarea preoperatorie prelungită (P=0,0361, OR=1,1137); pacienții cu indicele de risc NNIS 1, din grupa de vârstă 31-50 ani sunt la risc de a dobândi INPO, acest risc având tendință de semnificație statistică (P=0,09, OR=2,2758).

Factorii semnificativi de risc pentru dobândirea INPO la pacienții cu scor de risc NNIS 2 și 3 au fost **prezența anemiei preoperator (P=0,0132, OR=2,5492), diagnosticul de diabetul zaharat al pacientului (P=0,0188, OR=2,9518), intervențiile chirurgicale în regim de urgență (P=0,0098, OR=6,2937) și spitalizarea prelungită în ATI (P=0,0364, OR=1,2117).** De asemenea, **hiperglicemia cu valori peste 155mg/dl (P=0,0116, OR=15,0773), operațiile efectuate în urgență (P=0,0052, OR=7,8800) și vârsta pacienților între 51 și 70 ani (P=0,0146, OR=2,4161)** sunt factori semnificativi de risc pentru apariția INPO la pacienții cu risc NNIS 2 și 3; **în cazul pacienților cu risc NNIS 2 și 3 care au avut intervenții chirurgicale programate, factorii semnificativi de risc pentru apariția complicațiilor infecțioase au fost hiperglicemia perioperatorie peste 155mg/dl (P=0,0143, OR= 13,4282, vârsta între 51 și 70 ani (P=0,0394, OR=2,0255 și spitalizarea în ATI mai mult de 3 zile (P=0,0256, OR=2,5369).**

În subcapitolul 9.2.4. am efectuat o analiză detaliată a **spectrului etiologic al complicațiilor infecțioase postoperatorii.**

Diagnosticul etiologic a fost stabilit în 193 din cele 195 de cazuri de INPO (98,97% din cazuri). Aceste infecții au debutat la intervale variate față de momentul operator, limitele intervalului fiind de 2 la 120 de zile postoperator. Au fost izolate în total un număr de 260 de tulpini microbiene, dintre care doar 2 (0,77%) au fost fungi, restul de 258 au fost bacterii, dintre care 182 (70%) de tulpini au fost bacili, iar 76 (29,23%) au fost coci (fig. nr. 7).

Cele mai multe tulpini izolate din plăgile operatorii au fost cele de E.coli, incidența INPO produsă de acest microb fiind de 24,64%; cele mai multe plăgi infectate de E.coli au aparținut chirurgiei colonului. Peste o treime dintre tulpini (35,41%) au fost încadrate în fenotipul secretor de β lactamaze cu spectru extins (BLSE), iar 50% dintre tulpini au prezentat multirezistență, cel mai frecvent la trei clase de antibiotice, aminopeniciline cu IBL + cefalosporine gen. all α + fluoroquinolone. 12,5% dintre tulpini au avut rezistență la o singură clasă de antibiotice (la aminopeniciline) și tot atâtea au avut rezistență la 4 clase (aminopeniciline cu IBL + cefalosporine gen. all α + fluoroquinolone+aminoglicozide). Rata INPO produse de tulpinile de

E.coli BLSE+ a scăzut continuu de la 41,17% în 2008 la 35,29% în 2009 la 23,53% în anul 2010, dar cu toate acestea, scăderea ratei în anul 2010 față de cea din 2008 nu a fost semnificativă

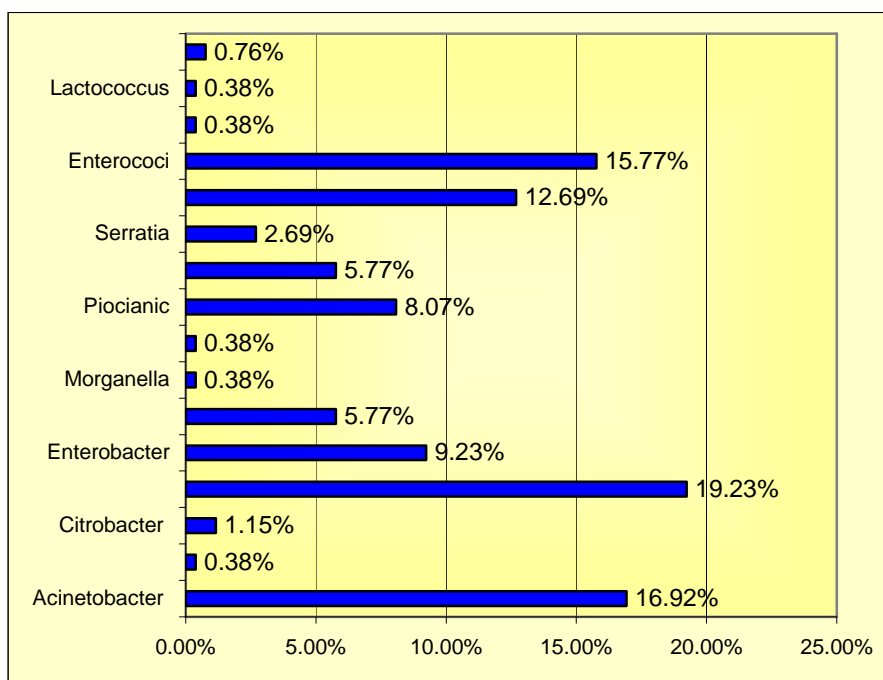


Fig. nr. 7 Distribuția tulpinilor microbiene izolate din secreția de plagă chirurgicală

Acinetobacter baumannii a ocupat locul 2 ca frecvență între bacili, cele mai multe complicații septice cu Acinetobacter apărând după reducerea deschisă a fracturilor; incidența INPO produsă de acest microb a fost de 22,56. Peste 88% dintre tulpini au fost multirezistente, fenotipul dominant fiind cel de rezistență la 3 clase de antibiotice și anume la cefalosporinele de generația allla + aminoglicozide + fluoroquinolone. 20% dintre tulpinile izolate au fost carbapenem rezistente; acestea au fost în 100% din cazuri rezistente și la cefalosporinele de generația allla și în peste 75% din cazuri rezistente la aminoglicozide. Tendința incidenței anuale a tulpinilor carbapenem rezistente a fost de **creștere continuă**, diferențele între datele de incidență dintre 2008 și 2010 fiind semnificative statistic (**P = 0,04**), ceea ce reprezintă un motiv real de îngrijorare.

Alte Enterobacteriacee care au produs INPO au fost Enterobacter (incidența 12,30%), Klebsiella (7,70%), Serratia (3,59%). Un procent mare de tulpini secretoare de β lactamaze cu spectru extins a fost prezent și la aceste Enterobacteriacee izolate din plăgi chirurgicale: 54,16% la Enterobacter, 86,66% la Klebsiella, 57,16% la Serratia. În evoluție, incidența tulpinilor BLSE+ s-a menținut constantă în 2008 și 2010 pentru Enterobacter (60%, respectiv 58%) și a avut tendință de creștere continuă în intervalul 2008-2010, de la 80% la 83% și până la 100% pentru Klebsiella. De asemenea, multirezistența a fost prezentă la numeroase tulpini: peste 70% la Enterobacter, peste 86% la Klebsiella, peste 57% la Serratia.

Cele mai multe tulpini de Pseudomonas aeruginosa s-au izolat din plăgile de chirurgie a colonului, incidența INPO produse de acest bacil fiind de 10,77%. 35% dintre tulpini au prezentat multirezistență, iar fenotipul carbapenem rezistent a reprezentat 25% dintre tulpini. Tendința incidenței anuale a tulpinilor de bacil piocianic rezistent la carbapeneme a fost de scădere de la 44% la 20% în intervalul 2008-2010.

Bacilul Proteus s-a izolat exclusiv din plăgile după intervenții de chirurgie generală, cele mai multe provenind din plăgile de chirurgie a colonului. Incidența INPO produse de Proteus a fost de 7,69%, iar tulpinile izolate nu au pus probleme deosebite de rezistență la antibioticele uzuale.

Dintre coci cel mai frecvent izolat a fost genul Enterococcus, care a produs INPO în cazul intervențiilor de chirurgie generală (mai ales chirurgia colonului) și ortopedice. Incidența INPO produse de către enterococi a fost de 21,02%. Multirezistența a fost prezentă la 75% dintre tulpinile testate; în anul 2008 a fost izolată o tulpină de E.faecium vancomicinorezistent (fenotipul VanA), care a prezentat rezistență concomitentă la alte cinci clase de antibiotice, în afara glicopeptidelor: aminopeniciline cu IBL + carbapeneme + aminoglicozide + fluoroquinolone + macrolide. A fost singura tulpină de acest fel izolată din plăgi chirurgicale în acești trei ani, astfel că, raportat la numărul total de tulpini, vancomicinorezistența a fost de 2,44%.

Genul Staphylococcus a produs INPO în cazul intervențiilor de chirurgie generală, ORL și ortopedice, cele mai multe tulpini izolându-se din plăgile de reducere deschisă a fracturilor. Incidența infecțiilor postoperatorii produse de către stafilococi a fost de 16,92%. Fenotipul meticilinorezistent a fost prezent la 61,3% dintre tulpini, iar fenotipul MLSBI la 27,58%. Incidența anuală a tulpinilor MRS a avut trend crescător de la 40% în 2008 la 60% în 2010. Toate tulpinile MRS au prezentat multirezistență la patru sau cinci clase de antibiotice (cel mai frecvent la aminoglicozide + fluoroquinolone + macrolide și lincosamide + tetraciline + rifampicină).

Candida a produs INPO doar în sfera ORL, incidența INPO produse de această ciupercă fiind de 1,02%.

Studiul II Cercetări privind sepsisul nosocomial la pacienții operați din reanimare

În acest studiu am pornit de la **ipoteza de lucru (capitolul 10)** conform căreia dintre pacienții care formează cazuistica unităților de terapie intensivă, pacientul operat este o entitate aparte, dată fiind starea de imunosupresie indusă de anestezie și de actul operator în sine, care se adaugă la patologia de bază care face necesară internarea într-un astfel de serviciu. Expunerea acestora la flora bacteriană și la manevrele invazive specifice din unitățile ATI se cumulează la factorii de risc, putând determina apariția de bacteriemii. Factorii potențiali de risc pentru bacteriemii la pacienții operați trebuie cunoscuți pentru aplicarea profilaxiei sau terapiei potrivite, pentru a evita utilizarea nejustificată a antibioterapiei și pentru a evita prelungirea internării în serviciile de reanimare a pacienților operați. Pe de altă parte cu cât terapia se începe mai târziu, cu atât mai dificilă devine vindecarea pacientului, de aceea ni s-a părut a fi important a identifica acele condiții clinice care pot atenționa clinicianul cu privire la riscul de septicemie. **Scopul studiului** a fost identificarea principalilor factori de risc, precum și evaluarea magnitudinii acestora în apariția bacteriemiei și sepsisului nosocomial (BSN) la pacienți care au suferit intervenții chirurgicale, internați în unități de terapie intensivă.

Obiectivele studiului au fost evaluarea incidenței BSN, identificarea principalilor factori de risc pentru BSN la pacientul operat, evaluarea magnitudinii factorilor de risc în apariția BSN la pacientul operat.

În **capitolul 11** am prezentat loturile de studiu și martor și **metodologia de lucru**. Studiul a fost realizat în perioada 01.01.2005 – 31.12.2011 prin urmărirea pacienților internați în serviciul ATI din Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu, care pe parcursul internării au fost diagnosticați cu septicemie nosocomială.

Secția ATI a S.C.J.U. Sibiu este cea mai mare unitate de acest fel din județ, cu profil medico-chirurgical, deținând un număr total de 24 de paturi. În perioada celor șapte ani în care s-a făcut supravegherea, pe paturile acestei secții au fost internați un număr total de 14.801 pacienți, atât operați cât și neoperați. Considerând la risc pentru apariția unei infecții nosocomiale un interval minim de spitalizare de 48 de ore, am luat în studiu doar pacienții care au stat în ATI un interval de timp mai mare sau egal cu 48 de ore, adică 4857 cazuri. Dintre pacienții operați și internați în ATI peste 48 de ore, un număr de **27** au fost diagnosticați cu sepsis nosocomial. Confirmarea caracterului de nosocomialitate s-a făcut prin completarea fișei specifice a cazului de infecție nosocomială de către medicul anestezist.

Pentru compararea acestora am selectat **un lot martor** din rândul pacienților operați, internați cel puțin 48 de ore în ATI în aceeași perioadă cu cazurile, dar care nu au făcut sepsis și la care prezența concomitentă a unei alte infecții, localizate, nu a fost criteriu de excludere. Lotul martor a fost constituit din 27 de pacienți („matched controls”), la care criteriul principal de „împerechere” cu pacienții din lotul de studiu a fost **diagnosticul la internare asemănător cu cel al cazurilor**.

Criteriile principale de includere în **lotul cazurilor** au fost:

a. diagnosticul de sepsis nosocomial la un pacient operat, în concordanță cu definiția de caz a acestuia, diagnostic stabilit de către anestezist, consemnat și parafat de către acesta pe fișa individuală a cazului de infecție nosocomială;

b. pacient internat în ATI pentru un interval mai mare sau egal cu 48 de ore

Criteriile de excludere din lotul de studiu au fost:

a. durata spitalizării în secția ATI sub 48 de ore

b. pacienții cu pseudobacteriemii (bacteriemii tranzitorii sau prin suprainfectarea probei recoltate sau transportate incorect);

c. pacienții cu hemoculturi pozitive pentru germeni aflați în relație de cauzalitate cu infecții prezente deja la internarea în ATI

d. pacienți la care septicemia a debutat în primele 48 de ore de la internare.

Pe baza acestor criterii, în perioada supravegheată am identificat un număr de **27 de pacienți operați, cu septicemie nosocomială, care au constituit lotul de studiu**.

Pentru cei 27 de pacienți-cazuri s-au notat următoarele variabile, care au fost consemnate pe o fișă tip de supraveghe: vârsta, sexul, data internării în spital, data internării și a externării din ATI și numărul total de zile de spitalizare în ATI, prezența sau nu a decesului, prezența antibioterapiei la internarea în ATI, tipul de chirurgie (programată sau urgență), prezența diagnosticului de anemie și a celui de diabet zaharat la internarea în ATI, prezența suportului ventilator, durata suportului ventilator, numărul de intubări de-a lungul internării, prezența cateterizării vascular centrale, durata cateterizării, numărul de catetere vasculare (CVC) de-a lungul internării, prezența și durata sondajului urinar, data debutului BSN, prezența

concomitentă a altor infecții localizate în momentul internării în ATI (care să nu fie în relație cu BSN) și tipul acestora, poarta de intrare pentru BSN.

În ceea ce privește **lotul martor**, au fost aleși 27 de pacienți cu care au fost „împerecheați” pacienții-cazuri; criteriile de includere au fost următoarele:

- a. pacienți operați, internați în ATI în aceeași perioadă cu pacienții – cazuri;
- b. pacienți cu diagnosticul principal la internare asemănător cu cel al cazurilor (criteriul principal de „împerechere”);
- c. pacienți internați în ATI cel puțin 48 de ore;
- d. pacienți care nu au făcut sepsis pe parcursul internării în ATI, chiar dacă au avut alte infecții, localizate (nosocomiale sau nu).

Și în cazul martorilor, pe fișele tip de supraveghere s-au notat variabilele precizate mai sus. Toate acestea au fost clar definite în **subcapitolul 11.2.2.**, de la 11.2.2.1 la 11.2.2.11.

Următoarele subcapitole au detaliat:

➤ **11.2.3. metodologia analizei incidenței BSN**

Analiza s-a realizat printr-un *studiu transversal* în perioada 2005-2011, care a urmărit măsurarea incidenței sepsisului nosocomial, precum și trendurile în intervalul supravegheat, dar și compararea rezultatelor cu date publice din România și din alte țări.

Incidența a fost definită ca numărul nou de cazuri de BSN la pacienții operați și internați în ATI apărute în intervalul cercetat raportat la numărul total de externări din serviciul respectiv.

➤ **11.2.4. metodologia analizei factorilor de risc pentru BSN la lotul de studiu, comparativ cu subplotul martor.**

Printr-un *studiu de tip caz-martor* am urmărit analiza factorilor potențiali de risc și impactul acestora în apariția sepsisului nosocomial.

➤ **11.2.5. metodologia prelucrării statistice a datelor.**

Programele folosite pentru realizarea bazei de date, pentru prelucrarea statistică și modul de prelucrare au fost prezentate pe larg în subcapitolul 8.2.7. Deoarece în acest al doilea studiu pacienții din cele două loturi au fost „împerecheați”, am folosit teste statistice împerecheate („paired”), fie parametrice, fie nonparametrice: testul t Student împerecheat, respectiv testul Wilcoxon. Analiza duratei de timp până la apariția decesului la pacienți operați, internați în ATI (cu sau fără sepsis) s-a realizat cu ajutorul curbei de supraviețuire Kaplan-Meier.

În **capitolul 12** au fost consemnate rezultatele studiului asupra BSN.

Rezultatele analizei incidenței BSN în ATI (subcapitolul 12.1 și 12.2).

Analiza s-a făcut atât pe ansamblu, cât și separat pe cei șapte ani luați în studiu.

Incidența BSN calculată prin raportare la numărul total de spitalizări de minim 48 de ore a fost de 0,55% (sau 5,5‰) (tabel nr. 4).

Tabel nr. 4**Incidența globală a BSN în ATI în intervalul 2005-2011**

Număr pacienți internați cel puțin 48 de ore	Număr pacienți chirurgicali cu BSN	Incidența globală a BSN (‰)
4857	27	5,5‰

Cea mai mare incidență a sepsisului nosocomial a fost în anii 2005 și 2006 (tabel. nr. 5).

Tabel nr. 5**Incidența BSN în ATI în intervalul 2005-2011**

Anul	Număr pacienți operați cu BSN	Număr pacienți internați	Incidența anuală a BSN (‰)
2005	5	339	14,74
2006	8	521	15,35
2007	2	689	2,90
2008	2	816	2,45
2009	3	805	3,72
2010	5	839	5,95
2011	2	848	2,35

Tendința evoluției BSN a fost variabilă: după o inițială descreștere semnificativă la mijlocul intervalului (anii 2007-2008) a urmat o creștere ușoară în anii 2009 și 2010, urmată din nou de o scădere în anul 2011. Diferența de incidență între anii 2006 (anul incidenței maxime) și 2007 și 2008 a fost semnificativă statistic ($P = 0,0242$, respectiv $P=0,0172$).

12.2. Rezultatele analizei factorilor de risc pentru BSN la lotul de studiu, comparativ cu lotul martor

Printr-un studiu de tip caz-martor, am încercat să analizăm diferiți factor de risc, diferite posibile asocieri între comorbidități ale pacientului operat și sepsisul nosocomial, pentru a face posibilă intervenția eficientă acolo unde este posibil în scopul reducerii acestei complicații infecțioase la pacientul chirurgical. Am analizat atât factori de risc care țin de pacientul operat și internat în ATI, cât și riscul reprezentat de manevrele invazive specifice acestui serviciu.

La compararea celor două loturi (**subcapitolul 12.2.1.**) am constatat că variabilele pentru care există diferențe semnificative statistic au fost: **prezența altor infecții în timpul internării în ATI - $P=0,0104$; prezența anemiei - $P= 0,0266$; durata suportului ventilator - $P < 0,0001$ (fig.nr.8) și numărul de reintubări - $P = 0,0034$; prezența CVC $P = 0,0014$, durata cateterismului - $P < 0,0001$ (fig.nr. 9)și numărul de catetere montate - $P = 0,0001$; durata sondajului urinar $P < 0,0001$ (fig. nr.10).**

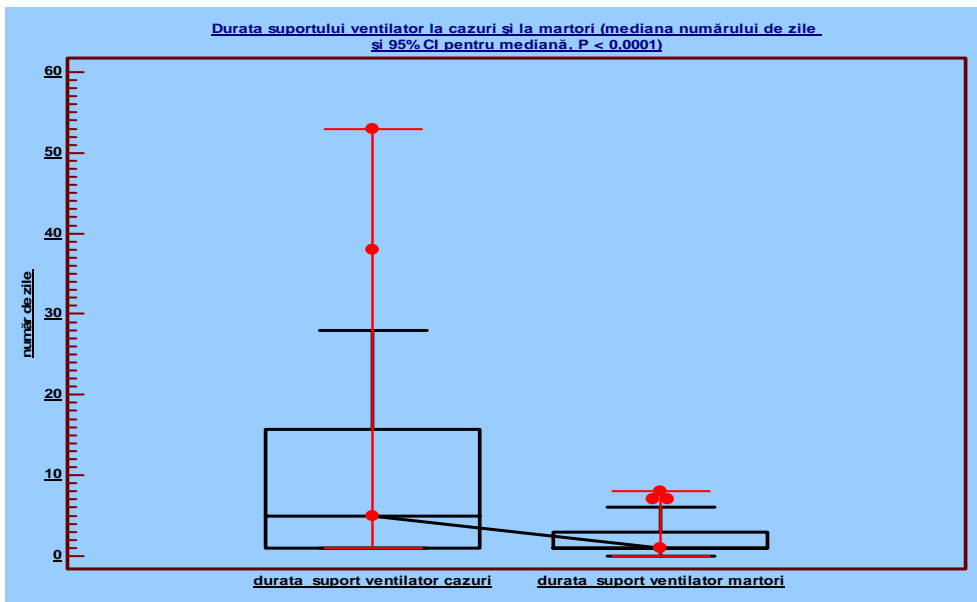


Fig. nr. 8 Durata suportului ventilator la cele două loturi ($P < 0,0001$)

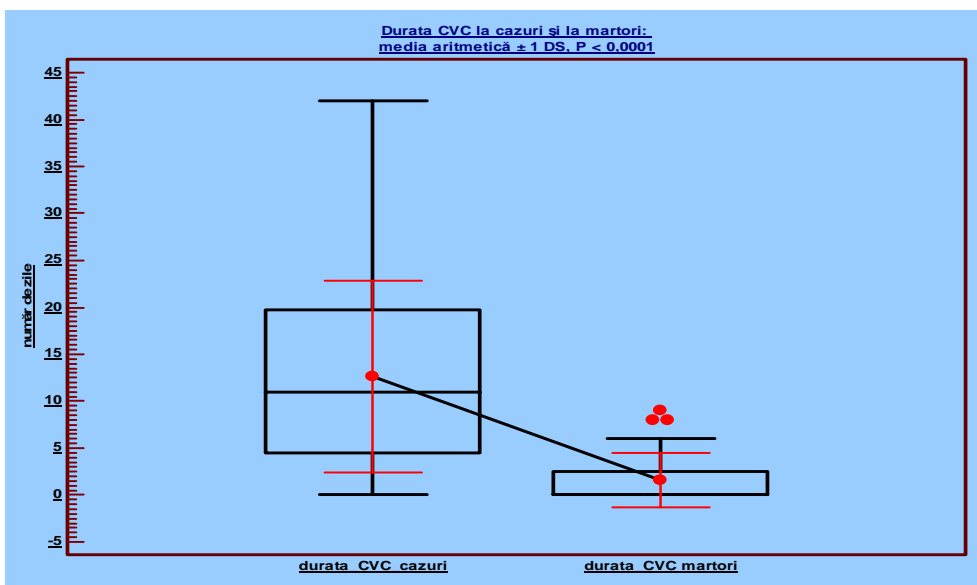


Fig. nr. 9 Durata CVC la lotul cazurilor și la lotul martorilor, $P < 0,0001$

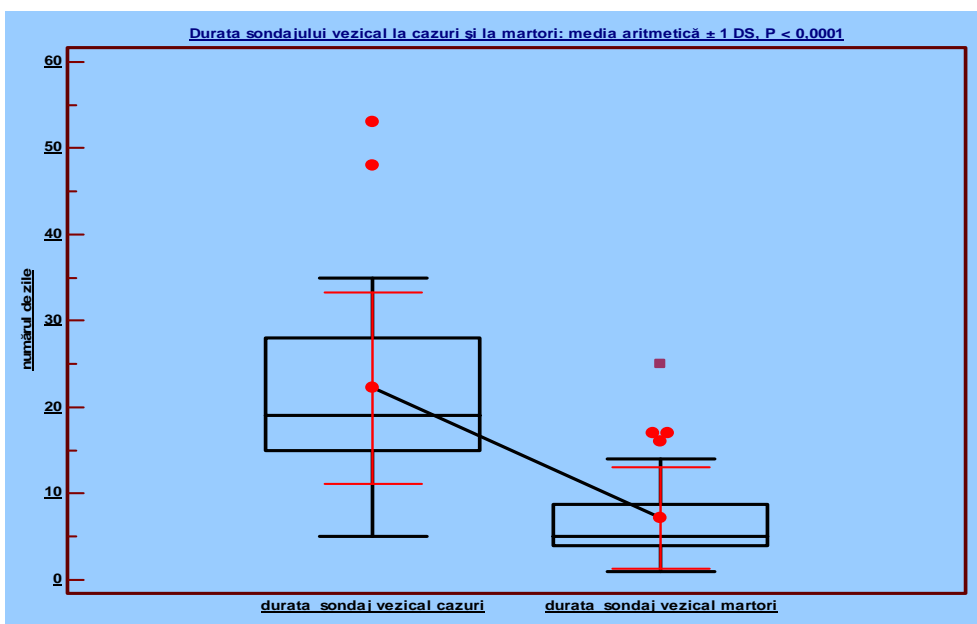


Fig. nr. 10 Durata sondajului vezical la lotul cazurilor și la lotul martorilor, $P < 0,0001$

Nu au existat diferențe semnificative între cele două loturi pentru caracteristicile demografice, pentru proporția de pacienți operați în urgență și nici pentru proporția de pacienți diabetici. Intervalul mediu de timp între internarea în ATI până la debutul BSN a fost de cca. 15 zile. **Proporția de decese** în rândul cazurilor a fost semnificativ statistic mai mare decât în rândul martorilor (**P = 0,0195**). **Durata medie a internării în ATI** la pacienții cazuri (perioada la risc) a fost semnificativ mai mare la cazuri decât la martori (**P = 0,0003**). Cele mai multe cazuri de BSN au avut ca poartă de intrare cateterul venos central (29,62%).

Principalele corelații cu semnificație statistică sunt centralizate în tabelul nr.6.

Tabel nr.6

Principalele corelații dintre prezența sepsisului și factorii de risc studiați

Nr. crt.	Corelația studiată	Mărimea lotului (N)	Coeficient de corelație Spearman (rho)	Nivel de semnificație statistică (P)	95% interval de confidență pentru rho
1	BSN- vârstă	54	-0,044	P=0,7488	-0,308 la 0,226
2	BSN- vârstă peste 60 ani	54	0,148	P=0,2805	-0,124 la 0,400
3	BSN – sex masculin	54	0,040	P=0,7716	-0,230 la 0,304
4	BSN – durata internării la risc în ATI	54	0,458	P=0,0009	0,216 la 0,646
5	BSN antibioterapie la internarea în ATI	54	-0,041	P=0,7634	-0,306 la 0,229
6	BSN chirurgie de urgență	54	0,112	P=0,4134	-0,160 la 0,369
7	BSN anemie	54	0,342	P=0,0128	0,082 la 0,559
8	BSN diabet zaharat	54	0,081	P=0,5562	-0,191 la 0,341
9	BSN alte infecții prezente la pacient	54	0,471	P=0,0006	0,233 la 0,656
10	BSN durata suport ventilator	54	0,410	P=0,0029	0,159 la 0,610
11	BSN număr intubări	54	0,355	P=0,0097	0,097 la 0,569
12	BSN cateterism venos central	54	0,562	P<0,0001	0,346 la 0,721
13	BSN durată a cateterismului venos central	54	0,661	P<0,0001	0,478 la 0,789
14	BSN număr CVC	54	0,532	P=0,0001	0,308 la 0,700
15	BSN durată sondaj vezical	54	0,704	P<0,0001	0,537 la 0,817

Riscul de deces în rândul pacienților cu sepsis, comparativ cu cei fără această complicație infecțioasă a fost semnificativ (tabel nr. 7), iar curba de supraviețuire Kaplan – Meier a pacienților cu BSN din lotul cazurilor și cea a pacienților fără BSN din lotul martorilor are aspectul din figura nr. 11. Probabilitatea de supraviețuire a cazurilor este asemănătoare cu a martorilor în primele 5 zile de internare, după care scade constant în tot restul intervalului de internare în ATI. Până în ziua a 5 a proporția de supraviețuitori, atât la cazuri cât și la martori a fost de peste 90%. Ulterior, la cazuri, între ziua a 5 a și a 15 a proporția de supraviețuitori a scăzut treptat până la cca 68%. După ziua a 15 a (care a fost în același timp și valoarea medie

de debut a BSN la cazuri), proporția de supraviețuitori a scăzut în continuare până la 52% în ziua a 19 a, apoi până la 41% în ziua a 23 a

Tabel nr. 7

Riscul de deces la pacienții cu sepsis nosocomial internați în ATI

Total subiecți N=54	Deces	
	Prezent	Absent
Cazuri N=27	11	16
Martori N=27	3	24
Odds ratio = 5,5000		
95 % CI = 1,3231 la 22,8627		

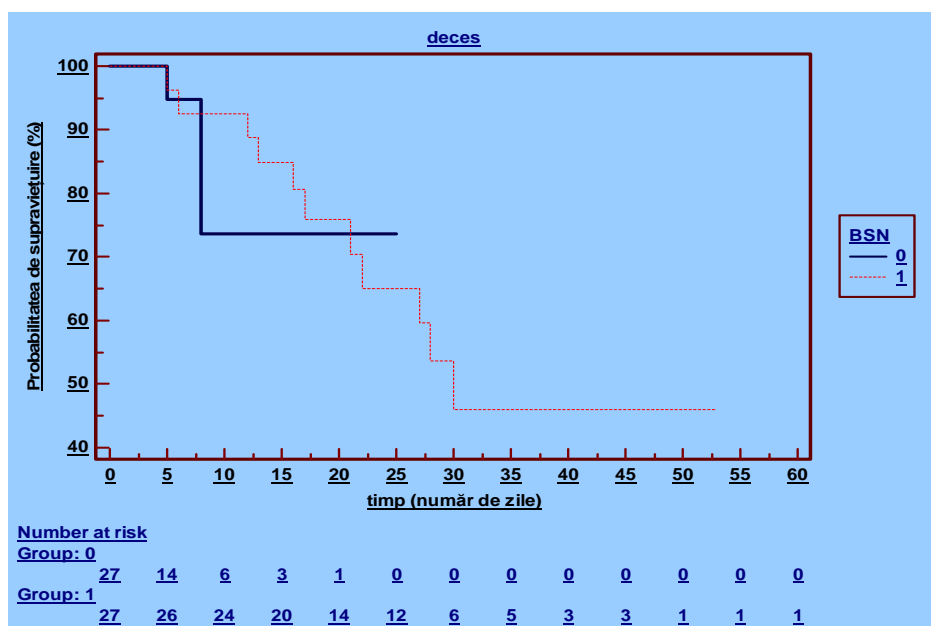


Fig. nr.11 Curba de supraviețuire a pacienților operați, cu și fără BSN, internați în ATI

Analiza multivariată a asociațiilor dintre factorii de risc studiați și sepsisul nosocomial (subcapitolul 12.2.3). Deoarece, dintre manevrele invazive, cateterizarea venos centrală nu s-a făcut la toți pacienții cu BSN, am realizat într-o primă etapă modele în care nu am introdus acest potențial factor de risc.

La pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore și care nu sunt cateterizați central, dar la care este prezent sodajul urinar și suportul ventilator, riscul de dobândire a sepsisului nosocomial a fost legat de **numărul de zile la risc petrecute în ATI (P=0,0322, OR= 1,16)**, de **prezența concomitentă a altor infecții (P=0,0233, OR=8,81)** și de prezența **anemiei**, care tinde să aibă semnificație statistică (**P=0,0515, OR=4,85**). Dacă se ia în considerare durata procedurilor invazive, la durate în timp din ce în ce mai mari, riscul la pacientul fără CVC se modifică: **anemia devine un factor semnificativ de risc pentru sepsis (P=0,0389, OR=23,65)**, la fel și **durata sondajului vezical (P=0,0102, OR=2,26)**, precum și **vârsta peste 60 de ani (P=0,0494, OR=27,32)**; **durata suportului ventilator tinde să aibă**

semnificație statistică (**P=0,0880, OR= 1,33**). Durata internării în ATI și alte infecții concomitente nu mai au impact asupra riscului de BSN.

La pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore la care sunt prezente cateterizarea venos centrală, sondajul urinar și suportul ventilator, **prezența CVC (P=0,0158, OR=16,1162)** și **prezența concomitentă a altor infecții (P=0,0233, OR=17,0657)** au fost factori semnificativi de risc; **vârsta peste 60 ani (P=0,0767, OR= 5,43)** și **numărul de zile la risc în ATI (P=0,0519, OR=1,1831)** au avut tendință de semnificație statistică. Aceleași variabile rămân semnificative și dacă se face ajustarea pentru intervențiile chirurgicale de urgență.

Din punct de vedere al duratei celor trei tipuri de manevre invazive la pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore, **durata CVC (P=0,0235, OR=1,64)** și **durata sondajului urinar (P=0,0394, OR=1,19)** au fost factorii de risc semnificativi pentru BSN; **vârsta peste 60 ani (P=0,0711)** și **prezența concomitentă a altor infecții (P=0,0708)** tind să aibă semnificație statistică.

Din punct de vedere al numărului de dispozitive invazive, la pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore riscul pentru sepsis a fost semnificativ **pentru numărul de CVC folosite (P=0,01, OR=5,65)**. Alături de această variabilă tind să aibă semnificație statistică **numărul de intubări (P=0,067)**, **prezența altor infecții concomitente la pacient (P=0,054)** și **vârsta peste 60 de ani (P=0,051)**.

Din punctul de vedere al impactului asupra riscului de sepsis al prezenței, duratei sau numărului de dispozitive invazive folosite am constatat că **durata acestor proceduri** este cea care are un impact semnificativ asupra riscului de sepsis la pacienții operați din reanimare (**durata CVC P=0,0317, OR=1,39, durata suportului ventilator P=0,0383, OR=1,17 și durata sondajului urinar P=0,0002, OR=1,25**).

În capitolul 13, al discuțiilor, am efectuat o paralelă între datele obținute în urma celor două cercetări și datele existente în literatura de specialitate.

În cazul *diabetului zaharat*, acesta este nu numai un factor de risc recunoscut pentru complicațiile septice, dar este și un predictor important al morbidității și mortalității post intervenție chirurgicală, unele studii estimând că 35-50% dintre pacienții cu astfel de complicații sunt diabetici (**22**). Complicațiile infecțioase postchirurgicale la diabetici pot fi consecința modificărilor produse de hiperglicemia cronică, care includ boala vasculară aterosclerotică, neuropatia periferică și cea a sistemului nervos autonom. De aceea este importantă evaluarea preoperatorie a pacientului în vederea depistării unui diabet necunoscut sau necontrolat (**23**), determinarea hemoglobinei glicozilate (HbA1c) putând oferi informații valoroase pentru evaluarea valorilor medii ale glicemiei din ultimele 2-3 luni.

Pe de altă parte, indiferent dacă sunt sau nu diabetici, mulți pacienți, în condiții de stress pre sau postoperator, dezvoltă *hiperglicemii perioperatorii*. În studiul de față am demonstrat asocierea dintre hiperglicemia perioperatorie cu valori de peste 155mg/dl și apariția INPO. Hiperglicemia postoperatorie, din primele zile, ar trebui atent monitorizată și tratată, știut fiind că, de felul în care organismul pacientului luptă în primele 48-72 de ore postoperator depinde dezvoltarea sau nu a infecției. Mecanismele prin care hiperglicemia

perioperatorie poate facilita infecția plăgii sunt reducerea fluxului circulator vascular la nivelul plăgii, un studiu demonstrând că atunci când pacientul non diabetic ingerează o doză de glucoză, mecanismele vasodilatatorii dependente de endoteliu, atât la nivelul macrocirculației, cât și a microcirculației sunt influențate (după un mecanism asemănător cu cel întâlnit la pacientul diabetic) (24). Al doilea mecanism care poate interveni este reducerea funcțiilor imunității celulare, ca funcția chemotactică și fagocitară a polimorfonuclearelor, precum și funcțiile monocitelor și macrofagelor, care au fost observate în cazul situațiilor de hiperglicemie acută (25). Prin aceste două mecanisme hiperglicemia influențează apărarea gazdei și duce la creșterea riscului de infecție, atât la diabetici, cât și la non diabetici după actul operator.

Nivelul glicemiei perioperatorii a fost cel mai important factor de risc pentru INPO în mai multe studii, care au evaluat diferite valori prag ale acestora : 180 mg/dl la 12 ore postoperator (26), 125 mg/dl preoperator sau 200 mg/dl postoperator (27), 150-200mg/dl în perioada perioperatorie (28), hiperglicemia postoperatorie cu valori peste 200mg/dl (29).

Controlul *hiperglicemiilor perioperatorii* trebuie să fie prin urmare un deziderat, atât în cazul pacientului operat diabetic, cât și al celui non diabetic și necesită colaborarea anestezistului, a chirurgului și a personalului de îngrijire postoperatorie.

Internarea preoperatorie prelungită predispune colonizarea pacientului cu flora de spital, iar procedurile diagnostice și terapeutice preoperatorii sunt tot atâtea ocazii de contaminare cu această floră. Un studiu publicat în 2010 arăta că spitalizarea prelungită înaintea chirurgiei programate a fost asociată cu complicații infecțioase semnificative (sepsis, infecții urinare, pneumonii și infecții ale plăgilor chirurgicale), precum și cu creșterea mortalității; pentru rezecția de colon, de exemplu, rata infecțiilor nosocomiale a fost de 8,43% la pacienții cu 0 zile de spitalizare preoperatorie, 11,86% la cei cu 1 zi, 15,79% la cei cu 2-5 zile și de 21,62% la cei cu 6 – 10 zile de spitalizare preoperatorie. Din cauza infecțiilor, costurile au crescut de la 13.660 dolari la 25.307 dolari (30). Evitarea spitalizării preoperatorii care nu e necesară are potențialul de a reduce infecțiile postoperatorii, dar în acest sens trebuie stabilite proceduri manageriale stricte, care să limiteze la strictul necesar durata spitalizării preoperatorii, acolo unde aceasta este necesară.

Prelungirea timpului operator specific „T” a fost un alt factor semnificativ de risc, explicația putând consta în faptul că în operațiile prelungite se produce o desicare mai accentuată a țesuturilor, crește potențialul de apariție a hipotermiei la pacient și, nu în ultimul rând, crește timpul de expunere la bacterii al țesuturilor din plagă (14). Pe de altă parte, o operație care este grăbită nejustificat poate crește riscul de contaminare intraoperatorie sau se poate solda cu hemostază necorespunzătoare care va necesita reintervenții și de asemenea va crește riscul de INPO. De aceea, timpul „T” operator este un element de referință pentru chirurg, astfel încât operațiile să nu fie prelungite nejustificat, dar stabilirea unor limite stricte ale vitezei unei operații nu este necesară și nici indicată, o astfel de abordare putând fi derutantă.

La nivelul întregii cohorte de pacienți, înainte de a face ajustarea pentru scorul de risc NNIS, am constatat o asocieră semnificativă între vârsta peste 50 ani, mai exact între 51

și 70 ani și apariția INPO. Au existat multe studii care au încercat să explice relația vârstă - INPO (31, 32, 33, 34). S-a susținut că factorii legați indirect de vârstă (bolile cronice, severitatea crescută a episoadelor de boli acute, răspunsul imun diminuat) sunt legate de riscul crescut pentru INPO la vârstnic (35).

În general în literatura studiată nu se face referire la asocierea între *sexul* pacientului și riscul complicațiilor infecțioase. Există însă studii care susțin faptul că bărbații au un risc crescut în comparație cu femeile de a fi colonizați cu germeni multirezistenți, cum este MRSA (36). Explicațiile pot fi mai multe: sexul masculin este mai predispus la anumite boli cronice, inclusiv la nefropatia din diabetul zaharat care duce în final la dializă, factor de risc pentru colonizarea cu stafilococ; boala vasculară periferică întâlnită la diabetici este de patru ori mai frecventă la bărbați, ceea ce interferă cu procesul de vindecare al plăgilor și cu prelungirea timpului de spitalizare (37); bărbații sunt mai expuși decât femeile de-a lungul vieții la manevre invazive de tipul cateterizărilor vezicale. Într-un studiu legat de INPO în chirurgia colonului (38) prezența infecțiilor a fost asociată cu sexul masculin, vârsta, scorul ASA, durata intervenției și cu procedurile de urgență.

În studiul de față am constatat că asocierea dintre *sexul masculin* și infecție are semnificație statistică doar în cazul pacienților „sănătoși”, fără factori de risc legați de actul operator, deci cu risc NNIS 0. La aceștia, doar apartenența la sexul masculin și manevrele intraoperatorii multiple, la rândul lor un factor care mărește șansele de contaminare a țesuturilor, au fost factori de risc semnificativi pentru INPO.

La această cohortă de pacienți, modelul în care *anemia* a fost introdusă ca variabilă dihotomică a fost singurul în care aceasta a avut o asociere semnificativă cu riscul de INPO. Unii autori susțin că menținerea unui nivel al saturației de oxigen semnificativ reduce riscul de deces la pacienții cu sepsis sever sau cu șoc septic (39). Mecanismul nu este bine stabilit, dar o concentrație redusă de hemoglobină pare a predispune la infecții bacteriene acute, posibil tocmai prin reducerea saturației în oxigen la nivelul situsului respectiv (40). Chirurgul ar trebui să cunoască preoperator acest diagnostic și, acolo unde este posibil ca intervenția să fie temporizată, să indice corecția acesteia cu fier, vitamina B12 sau eritropoietină umană. De cele mai multe ori însă timpul nu permite astfel de corecții, dar cunoașterea diagnosticului preoperator poate influența managementul ulterior al cazului. În studiul de față, au fost puține cazurile de anemie severă, care ar fi putut impune transfuzia alogenă de celule roșii, iar în modelul în care am inclus anemia cu valoarea prag de sub 8,1 g/dl aceasta și-a pierdut semnificația statistică de factor de risc. Pe de altă parte, corecția preoperatorie, dar și postoperatorie a anemiilor severe prin transfuzii este ea însăși un factor de risc pentru creșterea morbidității și mortalității postoperatorii, de care trebuie ținut cont (41, 42).

În cel de-al doilea studiu, incidența BSN a fost de 5,5‰, ceea ce s-ar încadra în zone medie a intervalelor de valori de incidență (2,8‰ – 10,3‰) pe care le-am întâlnit în literatura de specialitate (43, 44).

Asocierea sepsisului cu rate mari de mortalitate este întâlnită în multe studii de-a lungul timpului (45, 46), ajungând până la rate de 41,8 - 45% (47).

Importanța riscului legat de dispozitivele invazive la pacientul critic a rezultat și în studiul EPIC (European Prevalence of Infection in Intensive Care) (48), studiu care include date colectate de la peste 10.000 de pacienți. La aceștia s-a constatat că 4 variabile care țin de dispozitivele medicale invazive au fost factori independenți de risc: CVC (OR=1,35), cateterismul arterei pulmonare (OR=1,20), sondajul vezical (OR=1,41) și ventilația mecanică (OR=1,75). Într-un alt studiu (49) realizat cu includerea a peste 1350 de pacienți, s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește riscul BSN în funcție de durata cateterizării venoase centrale: 6% până în ziua a 15a, 21% până în ziua a 30 a, 52% până în ziua a 320 a. Concluzia a fost că riscul este neomogen și crește cu durata cateterizării.

Chiar dacă unii factori de risc nu pot fi influențați (vârsta) sau sunt dificil de modificat (durata internării în ATI a pacientului operat, prezența anemiei și prezența altor infecții la internarea în ATI), factorii de risc legați de dispozitivele invazive (CVC, sondajul urinar, intubația și ventilația mecanică) pot fi influențați la fiecare pacient prin realizarea și respectarea unor ghiduri de practică care să precizeze necesitatea și mai ales durata recomandată a acestor manevre, cu îndepărtarea lor imediată atunci când evoluția pacientului o permite.

În încheierea acestui capitol am centralizat în tabelul nr. 8 asocierile cu semnificație statistică între prezența complicațiilor infecțioase și factorii de risc cercetați în cele două studii cuprinse în această lucrare.

Tabel nr. 8

Asocieri semnificative statistic între complicațiile infecțioase postoperatorii și factorii de risc studiați în secții chirurgicale și de terapie intensivă

Nr. crt.	Variabile studiate	P
<i>Infecții nosocomiale postoperatorii</i>		
Asocieri obținute fără ajustarea pentru scorul de risc NNIS		
1.	INPO – intervenții chirurgicale de urgență	P=0,0125
2.	INPO - diabet zaharat	P=0,0119
3.	INPO - clasa de contaminare a plăgii	P=0,0001
4.	INPO – scorul ASA	P=0,0168
5.	INPO - spitalizare prelungită postoperatorie în ATI	P=0,0022
6.	INPO - durata intervențiilor chirurgicale	P=0,0174
7.	INPO – durata spitalizării preoperatorii	P=0,0514*
8.	INPO – spitalizare în ATI peste 48 de ore	P=0,0000
9.	INPO - hiperglicemia peste 155mg/dl	P=0,0163
10.	INPO - depășirea timpului operator „T”	P=0,0072
11.	INPO - spitalizarea preoperatorie peste 48 de ore	P=0,0276
12.	INPO – vârsta pacienților între 51 și 70 de ani	P=0,0201
Asocieri obținute cu ajustarea pentru scorul de risc NNIS		
13.	INPO - sexul masculin (cu ajustare pentru scorul de risc	P=0,0221

	NNIS 0)	
14.	INPO - proceduri multiple efectuate intraoperator (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 0)	P=0,0156
15.	INPO - operațiile efectuate în urgență (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 1)	P=0,0027
16.	INPO - durata prelungită a spitalizării postoperatorii în ATI (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 1)	P=0,0248
17.	INPO - spitalizarea preoperatorie prelungită (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 1)	P=0,0361
18.	INPO – pacienți din grupa de vârstă 31-50 (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 1)	P=0,09*
19.	INPO – anemie preoperator (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0132
20.	INPO – diabet zaharat (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0188
21.	INPO – intervenții chirurgicale în regim de urgență (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0098
22.	INPO - spitalizarea prelungită în ATI (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0364
23.	INPO – hiperglicemia perioperatorie cu valori peste 155mg/dl (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0116
24.	INPO - vârsta pacienților între 51 și 70 ani (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3)	P=0,0146
25.	INPO - spitalizarea în ATI mai mult de 3 zile (cu ajustare pentru scorul de risc NNIS 2/3 și pentru operațiile programate)	P=0,0256
<i>Sepsisul nosocomial la pacienții operați</i>		
Asocieri la pacienții fără cateterism vascular central		
26.	BSN - numărul de zile la risc petrecute în ATI	P=0,0322
27.	BSN - prezența concomitentă a altor infecții	P=0,0233
28.	BSN – anemie (cu ajustare pentru durata manevrelor invazive)	P=0,0389
29.	BSN - durata sondajului vezical	P=0,0102
30.	BSN - vârsta peste 60ani	P=0,0494
31.	BSN – durata suportului ventilator	P=0,0880*
Asocieri la pacienții cu cateterism vascular central		
32.	BSN - prezența CVC	P=0,0158
33.	BSN - prezența concomitentă a altor infecții	P=0,0233
34.	BSN - vârsta peste 60 de ani	P=0,0767*
35.	BSN - numărul de zile la risc în ATI	P=0,0519*

37.	BSN - durata CVC	P=0,0235
38.	BSN – durata sondajului urinar	P=0,0394
39.	BSN - numărul de CVC folosite	P=0,0125
40.	BSN - numărul de intubări	P=0,067*
Evaluarea impactului DMI asupra riscului de BSN		
41.	BSN - durata CVC	P=0,0317
42.	BSN - durata suportului ventilator	P=0,0383
43.	BSN - durata sondajului urinar	P=0,0002

*tendință de semnificație statistică

Capitolul 14 Concluzii

1. Incidența globală a INPO în perioada 2008-2010 în secțiile de Chirurgie generală, Ortopedie și ORL a fost de 2,56%.
2. În chirurgia generală, *chirurgia colonului* a fost categoria de intervenție chirurgicală care a avut cea mai mare rată a incidenței INPO, cu valori de 10,91%. *Chirurgia stomacului* (9,52%) și *a rectului* (8,77%) au ocupat locurile doi și trei ca incidență.
3. În chirurgia ortopedică incidența artroplastiei totale de șold a fost de 1,81%, iar a hemiatroplastiilor de 3,15%.
4. În chirurgia ORL incidența INPO a fost de 2,51%.
5. **Intervențiile chirurgicale de urgență** reprezintă un factor de risc moderat la pacientul operat pentru dobândirea INPO: **OR=1,6992, 95% IC=1,0313 la 2,7996**.
6. **Riscul de deces este semnificativ mai mare** în rândul pacienților cu INPO decât în rândul celor fără infecție (**OR=4,4107**).
7. Calcularea indicelui de risc infecțios NNIS a evidențiat că există un risc de infecție semnificativ în cazul celor cu **indice NNIS mare, 2 și 3 (OR=2,9520, respectiv OR=5,9048)**.
8. Analiza factorilor de risc pentru dobândirea INPO fără ajustare pentru indicele de risc NNIS, au evidențiat că factorii semnificativi de risc în apariția complicațiilor infecțioase postoperatorii au fost **intervențiile chirurgicale de urgență**, prezența diagnosticului de **diabet zaharat**, **clasa de contaminare a plăgii**, **scorul ASA**, **spitalizarea prelungită postoperatorie în ATI** și **durata intervențiilor chirurgicale (P=0,0174, OR=1,0050)**.
9. Pacienții cu **vârsta între 51 și 70 ani**, fără ajustare pentru indicele de risc NNIS, au avut un risc semnificativ de a face INPO (**P=0,0201, OR=1,7018**), la această grupă de pacienți riscul cel mai înalt fiind legat de **prelungirea spitalizării în ATI peste 48 de ore**, urmat de **caracterul de urgență al intervenției chirurgicale**, de **hiperglicemia peste 155mg/dl**, **depășirea timpului operator „T”**, **clasa de contaminare a plăgii**, **spitalizarea preoperatorie peste 48 de ore** și de **asocierea comorbidităților-scorul ASA**.

10. Analiza factorilor de risc după ajustarea pentru scorul de risc NNIS, a arătat că **sexul masculin și procedurile multiple efectuate intraoperator** au fost factorii semnificativi de risc pentru dobândirea INPO la pacienții cu risc **NNIS 0**.
11. La pacientul cu risc **NNIS 1** factorii semnificativi de risc pentru dobândirea INPO au fost **operațiile efectuate în urgență, durata prelungită a spitalizării postoperatorii în ATI și spitalizarea preoperatorie prelungită**.
12. La pacienții cu scor de risc **NNIS 2 și 3** prezența **anemiei preoperator**, diagnosticul de **diabetul zaharat al pacientului, intervențiile chirurgicale în regim de urgență și spitalizarea prelungită în ATI** au fost factori semnificativi de risc pentru dobândirea INPO. Dacă la pacienții cu risc NNIS 2 și 3 se face și ajustarea pentru *intervențiile chirurgicale programate* factorii semnificativi de risc pentru apariția complicațiilor infecțioase **sunt hiperglicemia perioperatorie peste 155mg/dl, vârsta între 51 și 70 ani și spitalizarea postoperatorie în ATI mai mult de 3 zile**.
13. Etiologia INPO a fost dominată de bacili, din totalul de 260 de tulpini microbiene izolate aceștia reprezentând 70%, cocii 29,23% și fungii 0,77%. Dintre bacili cel mai frecvent a fost izolată E.coli (19,23%), iar dintre coci genul Enterococcus (15,77%). Situația multirezistenței tulpinilor bacteriene izolate din plăgi chirurgicale este îngrijorătoare.
14. **Incidența globală a sepsisului nosocomial la pacienții chirurgicali internați în ATI** într-o perioadă de șapte ani (2005-2011) a fost de 5,5%. Intervalul mediu de timp între internarea în ATI până la debutul BSN a fost de aproximativ **15 zile**.
15. **Există un risc de deces semnificativ în rândul pacienților cu sepsis nosocomial (OR=5,5, 95%)**.
16. La pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore și care *nu sunt caterizați vascular central*, riscul de dobândire a sepsisului nosocomial este legat de **numărul de zile la risc petrecute în ATI, de prezența concomitentă a altor infecții și de prezența anemiei**, care tinde să aibă semnificație statistică (**P=0,0515, OR=4,85**). Dacă se ia în considerare **durata** procedurilor invazive, la durate în timp din ce în ce mai mari, riscul la pacientul fără CVC se modifică: **anemia devine un factor semnificativ de risc pentru sepsis**, la fel și **durata sondajului vezical**, precum și **vârsta peste 60 de ani; durata suportului ventilator** tinde să aibă semnificație statistică (**P=0,0880, OR=1,33**).
17. La pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore la care a fost prezentă *cateterizarea venos centrală*, **prezența CVC și prezența concomitentă a altor infecții** au fost factori semnificativi de risc. Dacă se analizează **durata manevrelor invazive** la pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore, **durata CVC și durata sondajului urinar** au fost factorii de risc semnificativi pentru BSN; **vârsta peste 60 ani (P=0,0711) și prezența concomitentă a altor infecții (P=0,0708)** tind să aibă semnificație statistică. La ajustarea pentru **numărul de dispozitive invazive**, la pacienții operați internați în ATI peste 48 de ore riscul pentru sepsis a fost semnificativ **pentru numărul de CVC folosite** alături de această variabilă tinzând

să aibă semnificație statistică **numărul de intubări ($P=0,067$), prezența altor infecții concomitente la pacient ($P=0,054$) și vârsta peste 60 de ani ($P=0,051$).**

18. **Durata** menținerii dispozitivelor medicale invazive este cea care are un impact semnificativ asupra riscului de sepsis la pacienții operați din reanimare (**durata CVC $P=0,0317$, OR=1,39, durata suportului ventilator $P=0,0383$, OR=1,17 și durata sondajului urinar $P=0,0002$, OR=1,25**).

Capitolul 15 Program pentru profilaxia complicațiilor infecțioase postoperatorii

Conceperea unui astfel de program și măsurile conținute trebuie să se axeze pe trei direcții principale: măsuri în perioada preoperatorie, măsuri intraoperatorii și măsuri postoperatorii.

I. MĂSURI DE PROFILAXIE A COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE ÎN PERIOADA PREOPERATORIE

1. Măsuri preoperatorii adresate pacientului

- 1.1. Identificarea oricăror infecții în evoluție, indiferent de tipul, localizarea și extinderea acestora și tratarea lor până la vindecare (colaborarea cu infecționistul).
- 1.2. Controlul nivelului preoperator a glicemiei reprezintă un deziderat, atât la pacienții cu diabet zaharat, cât și la cei fără această boală, în scopul menținerii acestuia sub nivelul prag de 155mg/dl, prin introducerea screening-ului preoperator al glicemiei ca parte a consultului preanestezic și controlul cât mai rapid al acesteia sub monitorizarea anestezistului. La pacientul diabetic, cunoașterea nivelului de control al glicemiei în timp trebuie realizată prin completarea testării cu determinarea hemoglobinei glicozilate HbA1C.
- 1.3. La pacientul cu anemie, formă medie sau chiar forma ușoară, dacă intervenția poate fi temporizată, este recomandabilă corecția anemiei (colaborare cu internistul). Anemiile severe, care au indicație de transfuzie trebuie atent evaluate și monitorizate, ținând cont de riscurile legate de transfuzia de sânge în sine.
- 1.4. Profilaxia antibiotică: țintit, acolo unde este nevoie (anexa nr.6), adaptată spectrului etiologic, în doze astfel administrate încât concentrația bactericidă să se atingă la nivel tisular înaintea momentului în care se începe efectuarea inciziei. Calea de administrare recomandată este cea parenterală, la doze apropiate de nivelul superior al dozelor terapeutice. Repetarea intraoperatorie a dozelor este indicată acolo unde operația are durată mare, în funcție de timpul de înjumătățire al antibioticului, pentru a menține nivelul adecvat pe tot parcursul operației.

2. Măsuri preoperatorii care țin de spitalizare

- 2.1. Reducerea spitalizării preoperatorii a pacienților, respectând totodată un interval de timp care să permită o pregătire preoperatorie a pacientului corespunzătoare. În lipsa altor complicații, o spitalizare preoperatorie de maxim 24-48 de ore ar trebui să răspundă acestui deziderat.
- 2.2. Pregătirea corespunzătoare a salonului în care este internat pacientul, cu accent pe dezinfectia patului și pe calitatea lenjeriei.

II. MĂSURI INTRAOPERATORII DE PROFILAXIE A COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE

1. Măsurile intraoperatorii legate de sala de operații

- 1.1. Respectarea protocoalelor de dezinfecție a suprafețelor și a aerului din sala de operații, protocoale cu măsuri structurate pe trei zone: înainte de intervenția chirurgicală, între intervențiile chirurgicale și după terminarea zilei de lucru.
- 1.2. Sterilizarea instrumentarului conform recomandărilor producătorului, cu respectarea ghidurilor și a legii.
- 1.3. Limitarea echipei operatorii la numărul de persoane strict necesar.
- 1.4. Menținerea ușilor sălii de operații închise în timpul intervenției.

2. Măsurile intraoperatorii legate de tehnica operației

- 2.1. Respectarea tehnicilor aseptice de către echipa de anesteziști la montarea CVC, a cateterelor periferice sau a cateterelor spinale pentru anestezie.
- 2.2. Perfecționarea tehnicii operatorii, cu manipularea blândă a țesuturilor, pentru a minimaliza devitalizarea țesuturilor, realizarea și menținerea unei hemostaze eficiente, curățarea, eradicarea zonelor necrozate din plaga operatorie.
- 2.3. Cunoașterea timpului „T” specific fiecărei intervenții; respectarea acestuia reduce riscul de infecție, dar nu trebuie să fie o prioritate în detrimentul calității actului operator.

III. MĂSURI POSTOPERATORII DE PROFILAXIE A COMPLICAȚIILOR INFECȚIOASE

1. Îngrijirea postoperatorie a plăgii

- 1.1. Respectarea tehnicii aseptice de efectuare a pansamentului plăgii
- 1.2. Spălarea antiseptică a mâinilor înainte de a manipula pansamentul.
- 1.3. Frecvența schimbării pansamentelor sau cât de lungă trebuie să fie perioada de acoperire a inciziei cu pansamentul steril sunt, în general, probleme la latitudinea chirurgului

2. Măsurile postoperatorii legate de pacient

- 2.1. Continuarea monitorizării pentru încă 48 de ore a glicemiei postoperatorii și reglarea nivelului său sub 155mg/dl. Necesitatea acestei monitorizări trebuie transmisă personalului mediu de îngrijire din secția unde este spitalizat pacientul postoperator.
- 2.2. Notarea în foaia de observație, cât mai curând postoperator, a duratei intervenției chirurgicale și a clasei de contaminare a plăgii; aceste date, alături de scorul ASA stabilit preoperator de către anestezist sunt utile pentru a calcula scorul NNIS al pacientului; un pacient cu scor mare 2 sau 3 necesită monitorizare mai atentă pentru a surprinde din timp o eventuală infecție a plăgii operatorii. O dată stabilită încadrarea în clasa de risc NNIS chirurgul poate ține cont de oricare din următorii parametri care se pot constitui în factori de risc infecțios independenți pentru pacient:
 - pentru pacientul cu scor **NNIS 0**: apartenența la sexul masculin; efectuarea de proceduri multiple în cursul actului operator.

- pentru pacientul cu scor **NNIS 1**: durata prelungită a spitalizării preoperatorii; durata prelungită a spitalizării postoperatorii în ATI; operațiile efectuate în regim de urgență.
- pentru pacientul cu scor **NNIS 2 și 3**: sindromul anemic; diabetul zaharat; hiperglicemia perioperatorie peste 155 mg/dl; spitalizarea prelungită în ATI peste 3 zile; vârsta între 51și 70 ani; operațiile efectuate în regim de urgență.

2.3. Educarea pacientului și a familiei acestuia cu privire la îngrijirea plăgii.

3. Măsurile postoperatorii legate de spitalizare

3.1. La pacienții care postoperator necesită internare în ATI, scurtarea la minimum a perioadei de internare în acest serviciu, ținând cont că internările peste 48-72 de ore în ATI sunt la risc pentru dezvoltarea complicațiilor infecțioase.

3.2. Pacienților operați internați în ATI la care este necesară *cateterizarea venos centrală*: montarea CVC respectând tehnici aseptice (echipament de protecție steril, izolarea locului de incizie cu câmpuri sterile, dezinfecția chirurgicală a mâinilor); pansament steril la locul de inserție și schimbarea săptămânală a acestuia; monitorizarea zilnică a locului de inserție a cateterului; sunt interzise unguentele topice la locul de inserție al cateterului; îndepărtarea CVC dacă apar semne inflamatorii sau secreție purulentă la locul de inserție; **îndepărtarea imediată a CVC după ce nu mai este necesară utilizarea sa.**

3.3. Pacienților operați internați în ATI la care este necesar *sondajul urinar*: montarea cateterului de către personal instruit, cu respectarea condițiilor aseptice (spălarea antiseptică a mâinilor, igienizarea zonei genitale și a meatului urinar extern); utilizarea sondelor de diametru cât mai mic; fixarea fermă a cateterului; utilizarea unui sistem de drenaj închis; înlocuirea sistemului de colectare cu altul steril, atunci când s-a compromis calitatea celui anterior; monitorizarea sistemului de sondaj pentru a evita apariția obstacolelor în calea fluxului urinar; în lipsa semnelor de infecție nu este necesară schimbarea cateterelor la intervale de timp alese aleator; **îndepărtarea imediată a sondei urinare după ce nu mai este necesară utilizarea sa.**

3.4. Pacienților operați internați în ATI la care este necesar *suportul ventilator*: intubația orotraheală este de preferat intubației nasotraheale; circuitele ventilatoarelor, cutiile umidificatoare etc. trebuie să fie sterile în momentul branșării pacientului; condensatul contaminat din circuitul ventilatoarelor trebuie golit cu grijă și trebuie evitată pătrunderea acestuia fie în tubul endotraheal, fie în liniile de nebulizare; dacă este posibil, aspirarea continuă a secrețiilor subglotice; aspirarea traheală se face cu sondă sterilă, de unică utilizare; **reducerea duratei intubației și a ventilației mecanice.**

4. Supravegherea

Incidența INPO trebuie calculată periodic, atât ca indicator global, cât și pe categorii de intervenții chirurgicale și stratificat după indicele NNIS al cazurilor, iar

difuzarea rezultatelor către chirurghi trebuie făcută la intervale de timp nu mai lungi de o lună. Astfel, pe de o parte, chirurgul poate cunoaște în permanență care sunt categoriile de intervenții asupra cărora trebuie să se concentreze efortul de prevenție a complicațiilor infecțioase, iar pe de altă parte, se pot face comparații ale ratelor între spitale de același tip, din țară și din lume. Identificarea cazurilor, de o manieră combinată, prospectivă și retrospectivă, trebuie completată cu supravegherea pacienților în prima lună după externare pentru identificarea acelor INPO cu debut tardiv, la domiciliu.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Klevens RM, Edwards JR, Richards CL, Jr., Teresa C. Horan, Gaynes RP, Pollock DA, Denise M. Cardo, Estimating Health Care-Associated Infections and Deaths in U.S. Hospitals, 2002, *Public Health Rep.* 2007 Mar-Apr; 122(2): 160–166.
2. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Semiannual Report, May 1995, *Am J Infect Control* 23:377, 1995
3. Correa L, Pittet D. Problems and solutions in hospital-acquired bacteraemia. *J Hosp Infect* 2000; 46: 89–95
4. The Impact of Healthcare-associated Infections in Pennsylvania 2009 , disponibil la www.phc4.org
5. Centrul Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății București, Date statistice pentru Infecții Nozocomiale, 2008, <http://www.ccss.ro/>
6. Döcke WD, Randow F, Syrbe HP, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment. *Nat Med* 1997; 3: 678–81
7. Hugonnet S., Sax H., Eggimann Ph.,Chevrolet J.-C., Pittet D., Nosocomial Bloodstream Infection and Clinical Sepsis, *Emerg Infect Dis.* , 2004 vol.10(1)
8. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546–54
9. Rangel-Frausto SM, Pittet D, Costigan M, Hwang TS, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study. *JAMA* 1995;273:117–23
10. Crnich C J, Maki D G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. *Clin Infect Dis* 2002;34:1232–42.,
11. Safdar Nasia, Maki D.G. The pathogenesis of catheter-related bloodstream infection with noncuffed short-term central venous catheters, *Intensive Care Medicine*, Vol 30, N 1, 2004: 62-67
12. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1992, 13(10), 606–608
13. ORDIN nr. 916 din 27 iulie 2006 privind aprobarea Normelor de supraveghere, prevenire și control al infecțiilor nosocomiale în unitățile sanitare EMITENT: MINISTERUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE PUBLICAT ÎN: MONITORUL OFICIAL nr. 759 din 6 septembrie 2006

14. Brachman PS. Epidemiology of Nosocomial Infections, in Bennett JV, Brachman PS, Hospital Infections, Philadelphia Lippincot-Raven, 1998, 3-16, 195-198, 587
15. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. NNIS report, data summary from October 1986-April 1996, issued May 1996. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control*. Oct 1996;24(5):380-8.
16. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. NNIS report, data summary from January 1992 to June 2002, issued August 2002. *Am J Infect Control*. Dec 2002;30(8):458-75
17. Antimicrobial resistance surveillance in Europe Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net), 2009
18. Scott Donato Saccenti , disponibil la <http://www.saccenti.com/index.htm>
19. Edwards J R, Kelly D. Peterson, Yi Mu, Shailendra Banerjee, Katherine Allen-Bridson, Gloria Morrell, Margaret A. Dudeck, Pollock D A, Teresa C. Horan, Atlanta, Georgia , National Healthcare Safety Network (NHSN) report: Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009, *Am J Infect Control* 2009;37:783-805
20. HELICS-SSI Statistical Report 2004, Project commissioned by the EC/GDSANCO/F/4, Agreement Reference number: VS/1999/5235 (99CVF4-025), March 2006
21. Surgical Site Infections surveillance in England, CDR Weekly , Volume 14 Nr.21, 20 May 2004
22. Ferrazzi P, Allen R, Crupi G, Reyes I, Parenzan L, Maisonnnet M. Reduction of infection after cardiac surgery: a clinical trial. *Annals of Thoracic Surgery* 1986; 42(3):321-325
23. Dronge A S, Perkal M F, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal R A, Long-term glycemic control and postoperative infectious complications.*Arch Surg* 2006; 141(4):375-380
24. Akbari C M, Saouaf R, Barnhill D F, Newman P A, LoGerfo F W, Veves A, Endothelium-dependent vasodilatation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *JVasc Surg* 1998; 28(4):687-694
25. Geerlings S E, Hoepelman A I, Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999; 26 (3-4):259-265
26. Ata A, Lee Julia, Bestle Sharon L, Desemone J, Stain S C, Postoperative Hyperglycemia and Surgical Site Infection in General Surgery Patients, *Arch Surg*. 2010;145(9):858-864
27. Olsen Margaret A., Nepple J J, Riew K D, . Lenke L G, Bridwell K H, Mayfield Jennie, Fraser Victoria J., Risk Factors for Surgical Site Infection Following Orthopaedic Spinal Operations, *The Journal of Bone & Joint Surgery*. 2008; 90:62-69

28. Hanazaki K, Okabayashi T, What Should the Targeted Range of Blood Glucose Levels Be to Reduce the Incidence of Surgical Site Infection Following General Surgery? *Arch Surg.* 2011;146(3):368-369
29. Serra-Aracil X, García-Domingo María Isabel, Parés D, Espin-Basany E, Biondo S, Guirao X, Orrego Carola, Sitges-Serra A, Surgical Site Infection in Elective Operations for Colorectal Cancer After the Application of Preventive Measures, *Arch Surg.* 2011;146(5):606-612
30. Vogel T R, Dombrovskiy V Y, Lowry S F, In-Hospital Delay of Elective Surgery for High Volume Procedures: The Impact on Infectious Complications, *Journal of the American College of Surgeons*, 2010, Vol. 211, Issue 6 : 784-790
31. Byrne D J, Lynch W, Napier A, Davey P, Malek M, Cuschieri A. Wound infection rates: the importance of definition and post-discharge wound surveillance. *J Hosp Infect* 1994; 26:37–43.
32. de Boer A S, Mintjes-de Groot A J, Severijnen A J, van den Berg J M, van Pelt W, Risk assessment for surgical-site infections in orthopedic patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:402–7.
33. Delgado-Rodriguez M, Gomez-Ortega A, Sillero-Arenas M, Llorca J. Epidemiology of surgical-site infections diagnosed after hospital discharge: a prospective cohort study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:24–30
34. Scott J D, Forrest A, Feuerstein S, Fitzpatrick P, Schentag J J, Factors associated with postoperative infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2001; 22:347–51
35. Pessaux P, Msika S, Atalla D, Hay J M, Flamant Y. Risk factors for postoperative infectious complications in noncolorectal abdominal surgery: a multivariate analysis based on a prospective multicenter study of 4718 patients. *Arch Surg* 2003; 138:314–24
36. Kupfer M, Jatzwauk L, Monecke S, Möbius Jana, and Weusten A, MRSA in a large German University Hospital: Male gender is a significant risk factor for MRSA acquisition, *GMS Krankenhhyg Interdiszip.* 2010; 5(2): Doc11
37. Hornberg C, Schaefer T R, Koller A, Wetz H H. Das Problem der MRSA-Infektionen bei der Behandlung des Diabetischen Fussyndroms. *Orthopaede.* 2003;32(3):218–224. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1007/s00132-003-0456-8>
38. Hübner M, Michele Diana, Zanetti G, Eisenring Marie-Christine, Demartine N, Troillet N, Surgical Site Infections in Colon Surgery , The Patient, the Procedure, the Hospital, and the Surgeon *Arch Surg.* 2011;146(11):1240-1245
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al, Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77

40. Musher D M, Anemia and Infection Clinical Infectious Diseases, 2004, Volume 39 (11): 1731-1732
41. Melis M, McLoughlin J M, Dean E M, Siegel E M, Weber J M, Shah N, Kelley S T, Karl R C, Correlations between neoadjuvant treatment, anemia, and perioperative complications in patients undergoing esophagectomy for cancer, J Surg Res. 2009 May 1;153(1):114-20
42. Walz J M, Paterson C A, Seligowski Jeanne M., Heard S O, Surgical Site Infection Following Bowel Surgery A Retrospective Analysis of 1446 Patients, Arch Surg. 2006;141:1014-1018
43. Scheckler W, Scheibel W, Kresge D Temporal trends in septicemia in a community hospital, The American Journal of Medicine1991, Volume 91, Issue 3, : S90-S94.
44. Jensen A G, Kirsten A, Jensen I, Scheibel J, Espersen F, A 6-month prospective study of hospital-acquired bacteremia in Copenhagen County, Scandinavian J of Infectious Diseases, 1996, vol 28, nr 6, : 601-608
45. Lautenschlager S, Herzog C, Zimmerli W. Course and outcome of bacteremia due to *Staphylococcus aureus*: evaluation of different clinical cases definitions. Clin Infect Dis. 1993;16:567-573.
46. Starakis I, Mazokopakis E E, Siagris D, Tsantoula I, Gogos C A, Comparison of community and hospital-acquired bacteremia in a Greek university hospital: One year experience, Medical Practice and Review Vol. 1(1), 2010: 1-8, disponibil la <http://www.academicjournals.org/mpr>
47. Blot S, Vandewoude K, De Bacquer D, Colardyn F, Nosocomial Bacteremia Caused by Antibiotic-Resistant Gram-Negative Bacteria in Critically Ill Patients: Clinical Outcome and Length of Hospitalization, Clin Infect Dis. 2002, 34 (12): 1600-1606
48. Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: the results of the EPIC study. JAMA 1995; 274: 639–44.
49. McLaws M L, Berry G, Nonuniform risk of bloodstream infection with increasing central venous catheter days. Infect Control Hosp Epidemiol, 2005; 26:715-719