

INFECÇÕES NOSOCOMIAIS. Alguns Aspectos

J.A. MONTEIRO

Serviço de Medicina I. Hospital Curry Cabral. Lisboa.

RESUMO

A infecção nosocomial não é um problema recente, no entanto assume hoje em dia aspectos importantes, não só pela morbidade e mortalidade associadas, mas também pelo seu dispêndio em recursos hospitalares. A maior susceptibilidade dos doentes em risco e o aparecimento de agentes cada vez mais resistentes aos antibióticos disponíveis são factores determinantes para a sua gravidade. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e o *Clostridium difficile* são dois dos agentes mais importantes pela sua frequência, gravidade das infecções que provocam e persistência. Actualmente são preocupação constante em hospitais por todo o mundo. O conhecimento da sua epidemiologia, particularidades clínico-patológicas e tratamento é fundamental para a vigilância e controle deste tipo de infecções por parte dos comités de infecção hospitalar. Por estas razões e por experiência recente com este tipo de infecções em dois hospitais dos E.U.A., me pareceu oportuna a sua abordagem.

SUMMARY

A few aspects of nosocomial infection

Nosocomial Infection is not a recent problem. However, it presents nowadays as a serious issue, not only due to the associated morbidity and mortality but also due to the economic burden on hospitals. The increased susceptibility of patients and the increased resistance to antibiotics by bacterial agents are important factors in the present situation. Among the different nosocomial pathogens, Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and *Clostridium difficile* are two of the most distressing for hospitals worldwide. Knowledge of their epidemiology, pathological and clinical particularities and treatment are fundamental in the observation and control of these infections. As a result of my recent experience in two teaching hospitals in the United States of America, I have decided to write the present paper.

INTRODUÇÃO

A infecção hospitalar tem sido sempre comum. No passado era geralmente relacionada com fracas condições de higiene e inadequada esterilização dos objectos. A introdução dos antibióticos por volta de 1940 revolucionou o tratamento das infecções em geral. Apesar disso, e da significativa melhoria do controle de factores exógenos de infecção, infecções nosocomiais permanecem uma complicação significativa da hospitalização. Estão associadas com morbidade significativa, com a consequente sobrecarga económica e repercussão em termos de sofrimento humano.

Infecção nosocomial pode ser definida como toda a infecção relacionada com o internamento num estabelecimento de saúde, não se encontrando no seu período de incubação quando da admissão, a não ser que esteja relacionada com prévia hospitalização. A sua incidência em hospitais de agudos dos Estados Unidos da América do Norte tem sido calculada em cerca de 5,0% dos doentes hospitalizados, o que significa para aquele país cerca de 2 milhões de casos por ano^{1,2}. Estas seriam a causa de um prolongamento do tempo de hospitalização em cerca de 13 dias¹.

Vários factores relativos a cada elemento da Tríade Ecológica Fundamental (Hospedeiro-Agente-

-Ambiente) contribuem para a prevalência e dificuldade em controlar este tipo de infecções. Em relação ao hospedeiro, verifica-se a existência de cada vez maior número de doentes com defesas diminuídas, seja devido à idade avançada, múltiplas doenças subjacentes ou a terapêuticas depressoras do sistema imunitário. Como factores contribuintes salientam-se o uso cada vez maior de procedimentos invasivos tais como catéteres venosos centrais e arteriais, diálise, ventilação mecânica e intervenções cirúrgicas em doentes que há alguns anos não dispõem de condições para tal.

Quanto ao agente, regista-se o aparecimento de bactérias cada vez mais resistentes aos antibióticos actualmente disponíveis. Os três mecanismos fundamentais de resistência serão devidos a: 1 — degradação enzimática dos antibióticos; 2 — alteração das proteínas bacterianas que são o alvo das acções destes; 3 — alterações na permeabilidade da membrana bacteriana. A resistência pode ser mediada por plasmídeos ou resultar de mutações cromossómicas³. A antibioterapia inadequada (por incorrecta selecção ou dose do antibiótico usado) constitui importante factor para a pressão selectiva que se verifica sobre os agentes bacterianos. Calcula-se, a nível de hospitais americanos,

uma frequência de uso inapropriado de antibióticos em cerca de 52% (42% nos serviços de medicina e 62% nos de cirurgia)¹.

Finalmente, relativamente ao ambiente salientam-se factores institucionais tais como razão doente-pessoal de saúde, unidades de cuidados intensivos médicos e cirúrgicos e enfermarias de queimados. As práticas médicas dos dias de hoje acabaram por alargar as infecções nosocomiais até aos hospitais terciários e lares de terceira idade.

Dados de 1976 provenientes de hospitais americanos davam como infecções nosocomiais mais comuns as apresentadas no Quadro 1. Em 1980 as pneumonias nosocomiais passaram a ser responsáveis por 13-18% destas infecções, sendo os Gram negativos e *S. aureus* os agentes mais comuns. A estas correspondia uma mortalidade de 20-50%, a mais elevada de todas as infecções nosocomiais⁴. O Sistema de Vigilância de Infecção Nosocomial americano apresentava como agentes mais frequentemente responsáveis por infecções nosocomiais no período de 1986 a 1989 os apresentados no Quadro 2². Em 1987, um pequeno estudo numa unidade de cuidados intensivos portuguesa dava como agentes mais frequentes os *S. aureus* (32,5%), *Proteus* (22,5%) e *Pseudomonas* (20%) (J.A. Monteiro, trabalho não publicado).

Os agentes causais destas infecções são normalmente menos patogénicos do que os que causam doença fora do hospital, o que traduz a maior fragilidade dos doentes expostos. Todavia, actualmente verifica-se um aumento da prevalência de patógenos mais resistentes, como sejam os *Staphylococcus aureus* e coagulase negativo resistentes à metilina ou enterococcos e Gram negativos resistentes à gentamicina². Também possibilidade de transmissão de novos agentes (como sejam os HIV) se nos apresentam hoje. No entanto este texto debruçar-se-á mais em pormenor sobre dois problemas que frequentemente se deparam a quem trabalha num hospital dos E.U.A. São eles a infecção por *S. aureus* resistente à metilina, vulgarmente

denominado MRSA (*Methicillin Resistant Staphylococcus Aureus*) e a diarreia/colite nosocomial por *Clostridium difficile*.

INFECÇÕES A MRSA

O *Staphylococcus aureus* é um dos patógenos humanos mais versáteis. Em 1943 quando a penicilina foi introduzida, só 5 a 7% de *S. aureus* lhe eram resistentes, este número aumentou para 82% em 1960^{5,6}. A descoberta das penicilinas semi-sintéticas resistentes às beta-lactamases em 1959, permitiu uma melhoria da situação, mas já em 1961, na Europa, começavam a aparecer as primeiras estirpes resistentes à Metilina⁵⁻⁷. Se esta resistência, inicialmente, não constituía preocupação, hoje em dia é um problema grave, tendo-se tornado uma importante causa de infecção nosocomial em muitas zonas do mundo, tais como Europa, Médio Oriente, África do Sul e Estados Unidos da América⁸⁻¹².

Nos Estados Unidos da América e na última década, calcula-se que a prevalência de *S. aureus* como causa de infecção nosocomial tenha aumentado de 5-8% para 16-22% (hospitais de menos de 500 camas — e mais de 500 camas, respectivamente)¹². Em 1990, 15% de todos os *S. aureus* eram reportados como sendo resistentes à Metilina¹². Este número varia conforme os locais, tendo, por exemplo, em unidades de cuidados intensivos, sido reportadas prevalências de 46% de MRSA⁹⁻¹⁰. Para todos os efeitos, um hospital deve ficar preocupado com o nível de resistência à Metilina, sempre que a persistência de MRSA ultrapasse os 5% dos *S. aureus*. Este deverá ser um indicador para pronta investigação epidemiológica¹².

A resistência à metilina é definida por MIC (minimal inhibitory concentration) superior a 2 mcg/ml de oxacilina, depois de 24 horas de incubação em placas de sangue-agar a 30 °C^{9,13}. Apesar do nome, este *S. aureus* é frequentemente resistente a múltiplos antibióticos para além dos beta-lactâmicos, tais como eritromicina, tetraciclina, estreptomina e gentamicina^{5,7}.

A resistência à metilina é devida à presença na membrana bacteriana de uma proteína de ligação insensível a aquele antibiótico⁵. A genética da resistência à penicilina difere da da metilina. Genes codificando a produção de penicilinase encontram-se geralmente em plasmídeos, que podem circular muito rapidamente entre os *S. aureus*, enquanto que os genes para a resistência à metilina são cromossómicos e não se transmitem facilmente¹⁰.

MRSA são tão virulentos como outros *S. aureus*. Causam infecção predominantemente de feridas de pele (cirúrgicas e úlceras de decúbito), infecções urinárias, pneumonias e bacteriémias (sobretudo em doentes com cateterizações venosas)^{7,8}. Alguns factores de risco parecem estar associados com a aquisição de infecção^{5-7,14}.

1 — Maior duração de hospitalização, sobretudo em unidades de cuidados intensivos médicos, cirúrgicos, queimados ou de traumatologia.

QUADRO 1 — Infecções nosocomiais mais comuns — EUA, 1976¹

Infecção do tracto urinário	— 42%
Infecção de feridas cirúrgicas	— 24%
Pneumonias	— 10%
Bacteriémias	— 5%
Outras	— 19%

QUADRO 2 — Agentes mais frequentemente responsáveis por infecções nosocomiais — EUA, 1986-1989²

<i>Escherichia coli</i>	— 16%
Enterococci	— 12%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	— 11%
<i>Staphylococcus aureus</i>	— 10%
<i>Staphylococcus coagulase negativo</i>	— 9%
Outros agentes: <i>Enterobacter</i> sp, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Streptococcus</i> sp, <i>Citrobacter</i> sp, <i>Serratia marcescens</i> , <i>Legionella pneumoniae</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> .	

2 — Número e tipo de procedimentos invasivos — drenagens cirúrgicas, nutrição parentérica, algalias, catéteres venosos.

3 — Exposição a múltiplos antibióticos de largo espectro.

4 — Idade avançada.

O reservatório é normalmente constituído por^{7,12}:

1 — Doentes com infecções activas.

2 — Colonizados, mas não infectados.

3 — Readmissão de doentes que ainda continuam a albergar o agente após terem tido alta, doentes estes, muitas vezes provenientes de hospitais de crónicos ou de lares para a terceira idade.

O mais importante modo de transmissão é através da contaminação transitória das mãos de pessoal médico e de enfermagem⁷. Num estudo¹⁵ a percentagem de infecções por MRSA foi paralela ao número de empregados colonizados: 8% durante uma epidemia e 2,5% fora dela. Em unidades de queimados e de fisioterapia roupas e salas de operações foram encontradas como fortemente contaminadas⁷, numa unidade de cuidados intensivos foram as cortinas¹⁶, e até a transmissão aérea, que normalmente é pouco significativa, pode constituir uma preocupação⁷. A colonização sem evidência de infecção encontra-se sobretudo no nariz (51%), área rectal (36%) e ainda peri-oralmente, região axilar, mãos e punhos¹⁰. No rastreio dos portadores devem-se efectuar zaragatoas do nariz, períneo, lesões cutâneas e garganta¹⁶. Eventualmente, também a poeira deve ser cultivada para demonstrar que o hospital está livre de MRSA¹⁶.

As infecções por MRSA devem ser controladas devido ao seu impacto na morbidade e mortalidade, força selectiva para a emergência de resistência à vancomicina, e até porque a incidência de MRSA nosocomial é uma medida da qualidade do comité de controlo da infecção e da medicina praticada no hospital. Perante um doente com MRSA imediatamente se deve desencadear uma vigilância epidemiológica apertada sobre o doente e suas secreções e fluidos orgânicos. O caso é comunicado a todos os níveis e o doente colocado em estrito isolamento. Todo o pessoal que o contacta (inclusive familiares) coloca obrigatoriamente bata, máscaras, barrete e luvas. Todos estes objectos são descartáveis, assim como todos os utensílios utilizados no tratamento, higiene ou alimentação do doente. Outros instrumentos como estetoscópios e esfingomanómetros são destinados exclusivamente para esse doente, sendo posteriormente esterilizados conjuntamente com todo o mobiliário do quarto. Assim que clinicamente possível o doente tem alta, não constituindo o estado de portador perigo para familiares e desaparecendo normalmente em cerca de 2 semanas após saída do hospital para a comunidade. No entanto alguns estudos¹⁴ verificaram o estado de portador por períodos tão longos como 100 dias, sobretudo em doentes com feridas contaminadas¹⁰. As precauções anti-MRSA são suspensas quando há três culturas negativas em dias consecutivos^{9,10,17}. Dada a persistência de MRSA em hospitais para doentes crónicos, culturas de vigilância (nariz, axilas, períneo) devem ser efectuadas rotineiramente¹⁸, quando doentes deles provenientes são admitidos.

No tratamento dos doentes infectados a vancomicina é actualmente o antibiótico de escolha, na dose de 1 gr (15 mg/Kg) IV de 12/12 h. (ou de acordo com função renal). Esta deve ser administrada até à cura clínica ou aparecimento das três culturas negativas. Registam-se taxas de cura oscilando entre os 62-86%⁷, não tendo ainda sido detectadas resistências significativas. Rifampicina + ácido fusídico podem constituir alternativa à vancomicina, mas resistências podem aparecer se estes antibióticos forem usados isoladamente^{5,9}. Por esta razão, a rifampicina sobretudo, deve ser usada por períodos curtos e sempre em associação^{7,10}. A ciprofloxacina também pode ser usada^{9,19}, embora já tenham sido descritas resistências a esta¹¹. Dois agentes actualmente em investigação nos E.U.A. — a teicoplanina* e a daptomicina parecem constituir melhor alternativa.

O tratamento da colonização com os antibióticos acima é controverso. O valor da erradicação desta deve ser pesado contra os riscos de toxicidade das drogas e possibilidade de aumentar as resistências bacterianas¹⁹. Para o tratamento da colonização nasal o agente de escolha é a mupirocina a 2%^{8,9,20}. Eliminação do MRSA nasal é frequentemente associada com o seu desaparecimento em outros lados do corpo¹². Com a disponibilidade da mupirocina há poucas indicações para antibioterapia sistémica para os portadores, todavia se estes necessitarem de cirurgia devem ser tratados com vancomicina, com ou sem rifampicina ou ácido fusídico⁹. A finalizar, saliente-se que num hospital inglês, 7 meses após a tomada das medidas de controlo expostas e o tratamento individualizado dos portadores conseguiu-se uma queda na incidência da colonização por MRSA de 52% para 3%, em doentes com mais de 10 dias de hospitalização⁸.

INFECÇÕES POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Diarreia nosocomial é uma complicação frequente da hospitalização, tendo-lhe sido atribuída uma incidência de cerca de 10% em adultos hospitalizados recebendo antibióticos²¹. As suas implicações médicas são importantes, não só em relação à morbidade e mortalidade, mas também em relação ao tempo de internamento. Etiologicamente tem sido atribuída ao *Clostridium difficile* e suas toxinas, obtendo-se a confirmação laboratorial apenas em cerca de 6 a 48% dos casos²².

O diagnóstico de diarreia nosocomial por *Cl. difficile* baseia-se na exclusão de outra causa, início dos sintomas durante ou dentro de 4 semanas após a suspensão da antibioterapia, e, se possível, confirmação laboratorial do *Cl. difficile* ou das suas toxinas 48 horas após o seu início^{23,24}. A salientar que dado o carácter endémico do *Cl. difficile* e dificuldade em controlar a sua transmissão frequentemente se inicia terapêutica dirigida para este, desde que exista significativa sugestão clínica.

O *Cl. difficile* é um bacilo anaeróbio, Gram positivo, formador de esporos, que faz parte da flora intestinal normal de cerca de 3% dos adultos saudáveis^{25,26}.

* A teicoplanina é actualmente disponível em Portugal.

Tem também sido isolado do solo, areia, lama e fezes de leões marinhos, cavalos e outros animais. Não há no entanto evidência de que o contacto com estes animais seja importante na epidemiologia da doença do homem²⁵.

A aquisição nosocomial de *Cl. difficile* é muitas vezes assintomática²³, podendo, nestas circunstâncias, vir a infectar até 20% dos doentes recebendo antibióticos²⁷. O organismo floresce quando outras bactérias intestinais são suprimidas com a antibioterapia. O espectro das suas manifestações pode ir desde portador assintomático até à diarreia e colite pseudo-membranosa²⁸. A doença provocada pelo *Cl. difficile* é devida sobretudo às suas toxinas. Sendo o organismo normalmente não invasivo, pode no entanto chegar a causar síndromes de megacólon tóxico e de choque séptico. Infecções por *Cl. difficile* podem atingir uma taxa de mortalidade de 48%²⁸.

Geralmente o período médio entre a admissão hospitalar e a aquisição de *Cl. difficile* é de 12 dias, com o início da diarreia cerca de 2 dias depois²³. Como factores de risco para a sua aquisição têm sido descritos^{24,29}:

1 — Idade avançada.

2 — Duração e tipo de antibioterapia. Classicamente atribuída ao uso da clindamicina e ampicilina (chegando a atingir até 8% dos doentes tratados). Tem também sido relacionada com cefalosporinas de 3.^a geração e praticamente com todos os antibióticos, sendo todavia os aminoglicósidos os menos frequentes como agentes predisponentes^{25,26,28}.

3 — Hospitalização numa unidade de cuidados intensivos.

4 — Manipulação não cirúrgica gastro-intestinal — inserção de tubos nasogástricos, enemas.

5 — Presença de outras infecções nosocomiais.

6 — Hipocloridria, uso de anti-ácidos durante mais de 1 semana, laxantes.

7 — Prolongamento da estadia no hospital.

Doentes, pessoal hospitalar e ambiente inanimado são as mais importantes fontes do organismo²⁵. A transmissão doente-doente pode ocorrer por diversas vias, incluindo transmissão por contacto directo, doente-mãos do pessoal hospitalar ou contaminação do ambiente ou de instrumentos médicos pelo caso-indicador²³. O *Cl. difficile* tem sido isolado das mãos e fezes de pessoal hospitalar, de pavimentos, louças de casas de banho, camas e mobílias perto dos doentes infectados. Como é formador de esporos pode ser isolado até 5 meses após a contaminação^{22,25}.

Os testes laboratoriais usados para a confirmação do diagnóstico são as coproculturas, o teste de aglutinação do látex e, mais frequentemente, os testes para a presença das toxinas²⁷. A produção de toxina é mais frequente nos doentes com colite pseudo-membranosa (87-100%) e nos doentes com diarreia (32-44%) do que nos portadores assintomáticos^{19,23}. As toxinas são termolábeis, pelo que para evitar a inactivação pelo calor as fezes dos doentes devem ser enviadas juntamente com gelo para o laboratório³⁰. O diagnóstico da colite pseudo-membranosa requer a realização de endoscopia (colonoscopia, se possível) com visualização de pseudomembranas.

O controle desta infecção no hospital envolve o tratamento precoce dos casos e eventualmente de portadores assintomáticos, assim como o cumprimento de rigorosas precauções entéricas. Estas compreendem o isolamento entérico dos doentes, uso de luvas e lavagem de mãos com anti-séptico adequado (p. exemplo clorhexidina) e ainda descontaminação das áreas do hospital albergando os doentes^{22,25}.

No tratamento dos doentes, para além da suspensão do antibiótico considerado factor predisponente, podem ser usados a vancomicina ou o metronidazol durante cerca de 10 dias, ou até à melhoria clínica. O tratamento dos portadores até à alta pode ser importante para terminar uma epidemia²⁶. A vancomicina deve ser usada *per os* na dose de 125 mg quatro vezes ao dia, não havendo diferenças significativas entre esta e doses mais elevadas²¹. O metronidazol pode ser usado *per os* ou intravenoso na dose de 250 mg de 6/6 horas. A vancomicina é preferível sobretudo em situações mais graves²¹. Como alternativa àqueles antibióticos pode ser usada a bacitracina, 500 mg (25.000 U) *per os* quatro vezes por dia, durante 7-10 dias²⁶. Também aqui a teicoplanina e a daptomicina podem vir a constituir boas alternativas²¹. A melhoria ocorre geralmente após 1 semana de tratamento, embora a diarreia possa persistir durante este tempo. Recaídas aparecem em cerca de 14% dos casos, normalmente 3 a 4 semanas após a cessação da terapêutica²².

A diarreia por *Cl. difficile* é uma das infecções nosocomiais mais difíceis de erradicar nos hospitais, não poupando doentes e pessoal hospitalar. É possível que a frequência da contaminação ambiental e a prolongada viabilidade dos seus esporos possa explicar a sua persistência.

COMENTÁRIO FINAL

Por volta de 1960 começaram a organizar-se em Inglaterra e Estados Unidos os primeiros comités para a vigilância e controle da infecção hospitalar. Dois indivíduos se consideravam essenciais para a formação de um destes comités: uma enfermeira e um epidemiologista³¹. Hoje em dia não se questiona a importância destes comités cuja organização e atribuições são cada vez mais complexas, chegando a envolver sofisticados programas de computadores para avaliar e estratificar os indicadores de risco³².

A prevenção permanece como objectivo primário, calculando-se que cerca de 32% das infecções nosocomiais possam ser prevenidas por um programa efectivo de controle de infecção hospitalar^{3,31}. A sua efectividade na prevenção de infecção nosocomial é inclusive, um critério de avaliação da qualidade da medicina praticada pelos hospitais. Muitas são as recomendações com eficácia comprovada provenientes dos referidos comités, desde a mudança de catéteres intravenosos periféricos cada 72 horas até ao uso de antibióticos profilácticos em cirurgias *limpas* com utilização de material estranho ao organismo e *limpa-contaminadas*. Outras indicações actualmente mais questionáveis serão as descontaminações selectivas da flora endógena praticadas já em unidades de cuidados intensi-

vos³³. Substanciais reduções do risco de infecção nosocomial surgirão certamente do progresso tecnológico, como por exemplo o uso de imunoglobulinas anti-adesivas que inibirão a colonização de catéteres³⁴.

Com a complexidade crescente das terapêuticas e actos médicos praticados, é de prever que infecção nosocomial se torne cada vez mais real nos hospitais portugueses. Infecções por MRSA e *Cl. difficile* foram dois dos mais importantes problemas que se me depa- raram nos hospitais onde tive oportunidade de traba- lhar. Pela sua importância como agentes nosocómiais e necessidade do seu reconhecimento por parte dos comités de infecção hospitalar ou outros comités de qualidade, já formados ou em processo de formação nos nossos hospitais, me pareceu oportuno abordar este problema.

AGRADECIMENTOS

A Mrs. Carole Pelletier do Departamento de Doenças Infecciosas do *St. Vincent Hospital, Worcester, MA, E.U.A.*, pelo seu apoio bibliográfico.

BIBLIOGRAFIA

1. MATTINGLY M.T.: Antimicrobial resistance in noso- comial infections. Resident & Staff Physician. Supple- ment Feb, 1991: 5-10.
2. SCABERG D.R., CULVER D.H., GAYNES R.P.: Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 72-75.
3. DEVER L.A., DERMODY T.S.: Mechanisms of bacte- rial resistance to antibiotics. Arch Inter Med, 1991; 151,5: 886-895.
4. CRAVEN D.E., STEGER K.A., BARBER T.W.: Pre- venting nosocomial pneumonia: state of the art and perspectives for the 1990s. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 44-53.
5. BRUMFITT W., HAMILTON-MILLER J.: Methicil- lin-resistant Staphylococcus aureus. New England Jour- nal of Medicine, 1989; 320, 18: 1188-1196.
6. HUNT J.L., PURDUE G.F., TUGGLE D.W.: Morbi- dity and mortality of an endemic pathogen: Methicillin- resistant Staphylococcus aureus. American Journal Sur- gery, 1988; 156: 524-528.
7. WILLIAMS J.W., WENZEL R.P.: Coping with methicillin-resistant *S. aureus* infections. The Journal of Critical Illness, 1987; 2 (12): 65-68.
8. LAW M.R., GILL O.N., TURNER A.: Methicillin- resistant Staphylococcus aureus: associated morbidity and effectiveness of control measures. Epidem Inf, 1988; 101: 301-309.
9. AYLIFE G.A.J., et al.: Guidelines for the control of epidemic methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Journal of Hospital Infection, 1986; 7: 193-201.
10. ARCHER G.L., SANDS A.M., WENZEL R.P.: Methicillin-resistant Staph. Conversations in Infection Control, 1984; Vol 5 (4): 1-12.
11. BUDNICK L.D., SCHAEFLER S., et al.: Ciprofloxa- cin-Resistant Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus in New York Health Care Facilities. American Journal of Public Health, 1988; Vol 80 (7): 810-813.
12. WENZEL R.P., NETTLEMAN M.D., JONES N.R., PFALLER M.A.: Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: Implications for the 1990s and effective control measures. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 221-227.
13. LINNEMANN C.C., MOORE P., STANECK J.L., PFALLER M.A.: Reemergence of Epidemic Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus in a General Hospital Associated with Changing Staphylococcal strains. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 238-244.
14. GUIGUET M., REKACEWICZ C., LECLERCQ B., BRUN Y., ESCUDIER B., ANDREMONT A.: Effecti- veness of simple measures to control an outbreak of nosocomial methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in an intensive care unit. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990; Vol 11 (1): 23-26.
15. REBOLI A.C., JOHN J.F., PLATT C.G., CANTEY R.: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Out- break at a Veterans' Affairs Medical Center: Importance of Carriage of the Organism by Hospital Personnel. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990; Vol 11 (6): 291-296.
16. MARPLES R.R., COOKE E.M.: Current problems with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Jour- nal of Hospital Infection, 1988; 11: 381-392.
17. COHEN S.H., MORITA M.M., BRADFORD M.: A Seven-Year Experience with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. The American Journal of Medi- cine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 223-237.
18. NETTLEMAN M.D., TRILLA A., FREDRICKSON M., PFALLER M.: Assigning Responsibility: Using Feedback to Achieve Sustained Control of Methicillin- Resistant Staphylococcus aureus. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 228-232.
19. MULLIGAN M.E., et al.: Ciprofloxacin for Eradication of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Coloniza- tion. The American Journal of Medicine, 1987; Vol 82 (suppl 4A): 215-219.
20. DENNING D.W., HAIDUVEN-GRIFFITHS D.: Era- dication of Low-Level Methicillin-Resistant Staphylo- coccus aureus Skin Colonization with Tropical Mupiro- cin. Infect Control Hosp Epidemiol, 1988; Vol 9 (6): 261-263.
21. FEKETY R., SILVA J., KAUFFMAN C., BUGGY B., DEERY G.: Treatment of Antibiotic-Associated Clostridium difficile Colitis with Oral Vancomycin: Compa- rison of Two Dosage Regimens. The American Journal of Medicine, 1989; Vol 86: 15-19.
22. SAVAGE A.M., ALFORD R.H.: Nosocomial spread of Clostridium difficile. Infect Control, 1983; Vol 4 (1): 31-33.
23. McFARLAND L.V., MULLIGAN M.E., KWOK R.Y.Y., STAMM W.E.: Nosocomial acquisition of Clostridium difficile Infection. New England Journal of Medicine, 1989; 320: 204-210.
24. BROWN E., TALBOT G.H., AXELROD P., PRO- VENCHER M., HOEGG C.: Risk Factors for Clostridium difficile Toxin-Associated Diarrhea. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990; Vol 11 (6): 283-290.
25. FEKETY R., et al.: Epidemiology of Antibiotic- Associated Colitis. The American Journal of Medicine, 1981; Vol 70: 906-908.
26. FEKETY R.: Antibiotic-Associated Colitis, in Mandell/ /Douglas/ Bennett: Principles and Practice of Infectious Diseases. 3. Ed., Churchill Livingstone Inc. Nre York USA, 1990: 863-869.
27. GREENFIELD S.M., GOOSENBERG E.B.: When is Diarrhea Caused by *C. difficile*? Internal Medicine, 1991; Vol 12 (10): 45-50.
28. STRUELENS M.J., MAAS A., NONHOFF C., DEPLANO A., ROST F., SERRUYS E., DELMEE M.: Control of Nosocomial Transmission of Clostridium difficile Based on Sporadic Case Surveillance. The

- American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 138-144.
29. McFARLAND J.V., SURAWICZ C.M., STAMM W.E.: Risk Factors for Clostridium difficile Carriage and C. difficile-Associated Diarrhea in a Cohort of Hospitalized Patients. The Journal of Infectious Diseases, 1990; 162: 678-684.
 30. STRATTON C.W.: Clostridium difficile Colitis in the Hospital Setting: A Potentially Explosive Problem. Infect Control Hosp Epidemiol, 1990; Vol 11 (6): 281-282.
 31. EICKHOFF T.C.: Historical Perspective: The Landmark Conference in 1970. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 3-5.
 32. GUSTAFSON T.L.: Computers in Infection Control. Current Opinion in Infectious Diseases, 1991; Vol 4 (4): 556-559.
 33. NICHOLS R.L.: Surgical Wound Infection. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 54-64.
 34. GOLDMANN D.A.: Contemporary Challenges for Hospital Epidemiology. The American Journal of Medicine, 1991; Vol 91 (suppl 3B): 8-15.