Clostridium difficile în județul Dolj (România) – date de supraveghere 2015-2016

Livia Dragonu^{1,2}, Augustin Cupșa^{1,2}, Ana Bobârnac³, Ludmila Prunariu³,
Iulian Gheorghe Diaconescu^{1,2}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

²Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Pneumoftiziologie „Victor Babeș”, Craiova, România

³Direcția de Sănătate Publică Dolj, România

REZUMAT

Obiective. Lucrarea urmărește caracteristici epidemiologice ale infecției nosocomiale cu *Clostridium difficile* (ICDn) pe baza datelor de supraveghere raportate de unități medicale din județul Dolj (România).

Material și metodă. Studiu retrospectiv (ianuarie 2015 – decembrie 2016) al fișelor de declarare a 506 cazuri de infecții cu *Clostridium difficile* (ICD) înregistrate la adulți.

Rezultate. ICDn au reprezentat 83,7% din ICD, înregistrând o creștere de la 13,8 cazuri/lună în 2015 la 21,5 cazuri/lună în 2016. Simptomatologia a debutat după externare în 46,6% din cazuri. Originea îmbolnăvirii a fost în 47,8% din cazuri într-o unitate medicală diferită de cea raportoare. Numărul ICDn a fost mai mare în secțiile de boli infecțioase (0,73 cazuri/pat/an) și de terapie intensivă (0,3 cazuri/pat/an). Principalii factori de risc au fost administrarea de antibiotice (87,1%) și vârsta peste 60 ani (69,3% din cazuri). Letalitatea prin ICDn a fost de 2,1% iar în 5,7% din cazuri decesul s-a produs prin agravarea patologiei asociate.

Concluzii. Aplicarea programului de supraveghere a ICD în județul Dolj a contribuit la îmbunătățirea monitorizării și identificării factorilor de risc asociați acestei afecțiuni.

Cuvinte cheie: *Clostridium difficile*, infecție nosocomială, date de supraveghere

ABREVIERI

ICD: Infecția cu *Clostridium difficile*;

ICDn: Infecția cu *Clostridium difficile* nosocomială;

ICDc: Infecția cu *Clostridium difficile* comunitară;

ICDnd: Infecția cu *Clostridium difficile* nedeterminată;

RR: Riscul relativ;

IC 95%: interval de confidență 95%.

INTRODUCERE

Emergența infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) a devenit o cauză importantă la nivel mondial pentru diareea nosocomială și postantibiotice. Creșterea numărului de cazuri de ICD a fost observată începând cu anul 2002 în America de Nord și Canada, ulterior răspândirea acestei afecțiuni fiind semnalată în majoritatea țărilor din Europa (1). În România au fost înregistrate cazuri de ICD începând cu anul 2011 (2), dar in-

cidența în creștere a fost dificil de estimat în lipsa unui sistem național de supraveghere.

Începând cu luna iulie a anului 2014, a fost introdusă în România supravegherea ICD în unitățile sanitare cu paturi, efectuată sub coordonarea Institutului Național de Sănătate Publică (3), fiind raportate 2970 cazuri de ICD în intervalul iulie-decembrie 2014 (72,2% cu origine nosocomială) (4).

În acest context, am considerat importantă studierea unor caracteristici epidemiologice ale

Corresponding author:

Asist. Univ. Dr. Livia Dragonu

E-mail: livia_dragonu@yahoo.com

Article History:

Received: 16 February 2017

Accepted: 26 February 2017

ICD pe baza datelor de supraveghere raportate la nivelul unei unități administrativ teritoriale din România (județul Dolj). Lucrarea urmărește cazurile de ICDn, determinând ponderea acestora din totalul ICD, profilul secțiilor medicale raportoare, originea infecției, debutul manifestărilor clinice în raport cu spitalizarea, evoluția cazurilor și evaluarea factorilor de risc identificați în apariția îmbolnăvirii.

MATERIAL ȘI METODĂ

Definiții

După locul producerii infecției, ICD este clasificată în 3 tipuri: ICD nosocomială (ICDn), ICD comunitară (ICDc) și ICD nedeterminată (ICDnd). ICDn poate avea debutul în spital (la mai mult de 48 de ore de la internare) sau comunitar (în interval de 28 zile după externare) (3,5).

Material

Studiu retrospectiv pe 2 ani (ianuarie 2015 – decembrie 2016) al fișelor de declarare a cazurilor de ICD raportate de unități medicale din județul Dolj. Cazurile de ICD au provenit din 7 secții cu profil medical însumând 447 de paturi, 7 secții cu profil chirurgical totalizând 528 de paturi, o secție de terapie intensivă cu 55 de paturi și 2 secții de boli infecțioase cu 130 de paturi. Definiția de caz pentru ICD a fost aplicată pentru toate cazurile raportate, incluzând în studiu numai pacienții adulți cu vârsta peste 18 ani.

Au fost analizate 506 cazuri nonrepetitive de ICD primare, cu diagnostic confirmat prin laborator (465 cazuri prin test imunoenzimatic pentru toxina A și/sau B și 41 cazuri prin identificare gene PCR pentru toxine *C. difficile* în scaun). Datele obținute din fișele de declarare ale ICD au fost: tipul de ICD (ICDn, ICDc, ICDnd), date demografice, profilul secției care a raportat boala, originea ICD în secția raportoare sau altă secție medicală, intervalul de timp al apariției simptomelor pe parcursul internării sau după externare, evoluție, factori de risc (administrarea medi-

cației antiacide, tratament citostatic, intervenție chirurgicală digestivă recentă, imunodepresie, contact cu un caz cunoscut de ICD, administrarea de antibiotic).

Analiza datelor

Pentru analiza statistică a fost utilizată determinarea riscului relativ (RR), cu intervalul de confidență (IC) 95%. RR cu valoare mai mare decât 1 a indicat o corelație cauzală între un anumit factor de risc și boală. Pentru situațiile când RR a fost ≥ 1 am aplicat testul Chi pătrat, considerând că există o corelație semnificativă statistic la valoarea $P < 0,05$. Pentru determinarea numărului mediu anual de cazuri de ICDn/pat de spital în funcție de profilul secțiilor medicale am împărțit media anuală a cazurilor de ICDn înregistrate la numărul de paturi din secțiile respective.

REZULTATE

Numărul cazurilor de ICDn raportate

În intervalul studiat au fost înregistrate 506 cazuri de ICD, dintre care 424 (83,7%) au fost de cauză nosocomială, 57 (11,2%) au fost comunitare și 22 (4,9%) au fost nedeterminate (Tabelul 1).

TABELUL 1. Distribuția anuală a cazurilor după tipul ICD

Tip ICD	An (număr cazuri)		Total Număr cazuri (%)	RR (IC 95%)	P
	2015	2016			
ICDc	14	43	57 (11,2)	5.17 (4.22-6.32)	< 0.0001
ICDnd	8	17	25 (4,9)		
ICDn	166	258	424 (83,7)		
Total	188	318	506 (100)		

ICDn a deținut o pondere semnificativă statistic în cadrul numărului total de ICD înregistrate ($RR=5,17$, $IC\ 95\% = 4,22-6,32$, $p < 0,0001$). Numărul cazurilor de ICD a crescut de la o medie lunară de 15,6 cazuri/lună în 2015 la 26,5 cazuri/lună în 2016. Creșterea s-a realizat în principal prin ICDn, a căror medie lunară a crescut de la 13,8 cazuri/lună în 2015 la 21,5 cazuri/lună în 2016.

Distribuția ICDn după profilul secțiilor medicale

Numărul de ICDn/pat de spital/ an a înregistrat valoarea cea mai ridicată în secțiile cu profil de boli infecțioase (0,73 cazuri/pat/an) și terapie intensivă (0,3 cazuri/pat/an). În secțiile de boli infecțioase cazurile provenite din alte unități raportoare au reprezentat 0,64 cazuri ICDn/pat/an (Tabelul 2).

ICDn cu originea în unitatea raportoare nu a prezentat diferențe între secțiile cu profil medical, boli infecțioase și chirurgical (0,08-0,09 ICDn/pat/an). Secția de terapie intensivă a înregistrat numărul cel mai mare de cazuri de ICDn provenind din aceeași unitate raportoare (0,24 ICDn/pat/an).

Debutul simptomelor ICDn în raport cu spitalizarea

Simptomatologia ICDn a apărut după 48 de ore de la internare în 226 de cazuri (53,4%) și sub 4 săptămâni de la externare în 198 de cazuri (46,6%), fără diferență semnificativă statistic între formele cu debut spitalicesc sau comunitar ale ICDn (RR=1,14, IC 95% = 1,30-1,91, p=0,05) conform Tabelul 3.

În ICDn cu debut spitalicesc simptomele au apărut în primele 14 zile de la internare în 178

cazuri (78,8%) și după 15 zile de la internare în 48 cazuri (21,2%) (RR=3,70, IC 95% = 2,85-4,80, p<0,0001). În ICDn cu debut comunitar simptomatologia a apărut în primele 14 zile după externare la 72,7% din cazuri și între 15-28 de zile de la externare la 27,3% din cazuri (RR=2,66, IC 95% = 2,09-3,39, P<0,0001) (Tabelul 3).

Factori de risc pentru apariția ICDn

Datele demografice (vârsta, mediu de proveniență, sex) și factorii cunoscuți ca favorizanți pentru apariția ICDn au fost ierarhizați în funcție de riscul semnificativ pe care l-au avut în apariția îmbolnăvirii (Tabelul 4).

În 294 de cazuri (69,3% din total) vârsta pacienților a fost peste 60 ani, acest rezultat având semnificație statistică (RR=2,26, IC 95% = 1,93-2,64, p< 0,0001) pentru apariția ICDn.

Din totalul cazurilor de ICDn, 51,1% (217 de cazuri) au fost femei și 48,9% (207 de cazuri) au fost bărbați, diferența în funcție de sex fiind fără semnificație statistică (RR=1,04, IC 95%= 0,91-1,19, p= 0,49).

Procentual a fost observată o ușoară predominanță a cazurilor din mediul urban comparativ cu mediul rural (53,7% versus 46,3%), fără

TABELUL 2. Distribuția după originea ICDn și numărul cazurilor de ICDn/pat de spital/an

Profil secție	Terapie intensivă	Chirurgical	Medical	Boli infecțioase	Total
Originea ICDn					
Număr cazuri în 2 ani					
– din secția raportoare	27	92	87	25	221
– din altă secție	6	3	19	165	203
– total	33	95	106	190	424
Număr paturi	55	528	447	130	1160
Număr ICDn/pat/an					
– din secția raportoare	0,25	0,08	0,09	0,09	0,09
– din altă secție	0,05	0,01	0,02	0,64	0,08
– total	0,3	0,09	0,11	0,73	0,17

TABELUL 3. Intervalul apariției simptomelor ICDn în raport cu spitalizarea (n=424 cazuri)

Debut ICDn	Număr zile	Număr cazuri (%)	Total Număr cazuri	P	RR (IC 95%)
ÎN TIMPUL INTERNĂRII (spitalicesc)	2-7	85 (37,6)	226	=0,05	1,14 (1,30-1,91)
	8-14	93 (41,2)			
	15-30	33 (14,6)			
	31-68	15 (6,6)			
DUPĂ EXTERNARE (comunitar)	0-7	85 (42,9)	198		
	8-14	59 (29,8)			
	15-28	54 (27,3)			

TABELUL 4. Evaluarea factorilor favorizanți ai ICDn la cazurile studiate (n=424)

Caracteristici ale pacienților	Număr cazuri	% din total	P *	RR (IC 95%)
Vârsta peste 60 ani	294	69,3	< 0,0001	2,26 (1,93-2,64)
Mediu proveniență urban	228	53,7	0,02	1,16 (1,01-1,33)
Sex feminin	217	51,1	0,49	1,04 (0,91-1,19)
Contact cu un caz de ICD	191	45,1		0,81 (0,71-0,93)
Tratament an bio c	369	87,1	<0,0001	6,70 (5,22-8,60)
Medicație an acidă	135	31,8		0,46 (0,40-0,54)
Imunodepresie	81	19,1		0,23 (0,19-0,28)
Intervenție chirurgicală	95	22,4		0,28 (0,24-0,34)
Chirurgie diges vă sub 14 zile	45	10,6		0,29 (0,24-0,35)

*aplicat pentru situațiile când $RR \geq 1$

diferență semnificativă statistic ($RR = 1,16$, IC 95% = 1,01-1,33, $p = 0,02$) după mediul de proveniență al pacienților.

Contactul cu un caz de ICD pe parcursul spitalizării a fost confirmat la 25 cazuri (5,8%) și considerat posibil în 166 de cazuri (39,1%). În 233 de cazuri (54,9%) contactul cu un caz de ICD a rămas necunoscut.

Tratamentul antibiotic a fost administrat la 87,1% din cazurile de ICDn studiate ($RR = 6,70$, IC 95% = 5,22-8,60), iar medicația antiacidă la 31,8% din cazuri ($RR = 0,46$, IC 95% = 0,40-0,54). Intervențiile chirurgicale digestive efectuate sub 14 zile anterior debutului ICDn ($RR = 0,29$, IC 95% = 0,24-0,35) au reprezentat 47,3% din totalul intervențiilor chirurgicale.

Afecțiunile severe imunodeprimante (13,1% din cazuri), pacienții în tratament citostatic (4,4% din cazuri) sau cu tratament imunosupresor (1,6% din cazuri) au constituit 19,1% din cazurile de ICDn ($RR = 0,23$, IC 95% = 0,19-0,28).

Evoluția cazurilor

Din totalul celor 424 cazuri de ICDn, 105 pacienți (24,8%) au fost externați vindecați, 286 (67,4%) externați cu stare clinică ameliorată și 33 pacienți (7,8%) au decedat. Decesele s-au datorat direct ICDn în 9 cazuri (2,1%), iar în 24 cazuri (5,7%) prin agravarea patologiei asociate.

DISCUȚII

ICDn a deținut o pondere semnificativă (83,7%) din totalul ICD raportate în județul Dolj.

Gastmeier P (2009) a constatat pe baza datelor din sistemul german de supraveghere că 73% din cazurile de ICD au fost nosocomiale, cu diferențe ale incidenței între spitale în funcție de procedurile de diagnostic și participarea la sistemul de supraveghere (6).

Un aspect particular desprins de studiul nostru (Tabelul 2) a fost legat de faptul că 47,8% din ICDn (203 din 424 de cazuri) au avut originea într-o unitate medicală diferită de cea raportoare. Profilul de boli infecțioase a înregistrat numărul cel mai mare de ICDn, originea infecției fiind în 165 din 190 cazuri (86,8%) în alte secții, din care pacientul a fost transferat sau externat. Această situație este explicată de faptul că în România există o rețea națională de spitale regionale de Boli Infecțioase în care sunt tratați pacienți cu ICD din comunitate sau dobândite în alte spitale generale (2). ICDn cu originea în unitatea raportoare au înregistrat un număr de 2,6 ori mai mare (0,24 *versus* 0,09) în secția de terapie intensivă comparativ cu unitățile de profil medical, chirurgical sau de boli infecțioase. Riscul crescut pentru apariția ICDn este corelat cu factori favorizanți specifici secțiilor de terapie intensivă (7).

ICDn cu debut comunitar au reprezentat 46,6% din ICDn, punând în discuție un aspect epidemiologic important legat de infecția cu *C. difficile* care devine manifestă clinic după externare. În ICDn cu debut spitalicesc am constatat că la 78,8% dintre cazuri îmbolnăvirea a apărut în primele 14 zile de la internare. Debutul simptomelor a fost înregistrat în 37,6% dintre cazuri

chiar după o durată scurtă de spitalizare (2-7 zile). Conform Clabots CR (8), riscul pentru ICDn crește cu durata spitalizării, rata de infectare cu *C. difficile* fiind estimată la 13% din pacienții cu internare până la 2 săptămâni și la 50% din pacienții cu internări prelungite peste patru săptămâni.

Contactul cu un caz de ICD a fost menționat numai la 45,1% din pacienții studiului nostru, sursa fiind necunoscută la 54,9% din cazurile care au dobândit infecția nosocomial. Sursele de infecție pot fi pacienți asimptomatici, purtători de *C. difficile* în scaun (9) care transmit agentul patogen către alți pacienți din același spital.

Principalii factori favorizanți în apariția ICDn au fost vârsta peste 60 ani (69,3% dintre cazuri) și administrarea de antibiotice (87,1% dintre cazuri). Riscul dezvoltării ICD este dominat de expunerea la antibiotic, fiind mai crescut în prima lună după întreruperea tratamentului și descreșcând în următoarele 1-3 luni (10). Corelând acest aspect cu intervalul apariției ICDn cu debut comunitar, în studiul nostru, riscul cel mai ridicat al apariției ICDn după întreruperea tratamentului antibiotic a fost înregistrat în primele 14 zile după externare. Vârsta peste 65 ani este confirmată ca factor favorizant pentru apariția ICD și evoluția nefavorabilă a bolii (11,12).

Administrarea medicației antiacide (31,8%), imunodepresia (19,1%) și chirurgia abdominală (10,6%) au deținut în studiul nostru o pondere mai scăzută în cadrul factorilor favorizanți pentru ICDn. Medicația antiacidă a fost asociată cu creșterea riscului pentru ICD, dar Kwok CS (13) consideră că de fapt asocierea cu antibioticele determină acest rezultat. Pacienții cu imunodepresie sunt susceptibili la infecția cu *C. difficile*,

tât prin acțiunea agenților chimioterapici și imunosupresori, cât și prin expunerea la tratamente antibiotice repetate din cauza infecțiilor frecvente (14). Letalitatea directă prin ICDn la cazurile studiate a fost de 2% și cu potențial agravant spre deces în 6% din cazurile de ICDn. Datele comunicate de Gravel D (15) menționează rezultate apropiate, indicând o letalitate directă legată de ICD de 2,2% și una indirectă de 3,6%, cu o rată totală a mortalității de 5,7%. Zilberberg MD (16) a efectuat o analiză pe mai multe studii privind letalitatea globală prin ICD în ziua 30 de spitalizare și a constatat variații ale rezultatelor cuprinse între 8 și 37,2%.

CONCLUZII

1. Aplicarea programului de supraveghere a ICD în județul Dolj începând cu anul 2014 a constituit un pas important pentru monitorizarea acestor infecții, apărute atât pe parcursul internării, cât și după externare.

2. ICD a avut în principal cauză nosocomială, înregistrând o creștere a numărului de cazuri. Riscul mai crescut pentru ICDn a fost asociat cu tratamentul antibiotic, vârsta peste 60 de ani și internarea în terapie intensivă.

3. Ponderea ridicată a ICDn apărute după externare sau având originea într-o unitate medicală diferită de cea raportoare a pus în evidență un aspect epidemiologic important legat de circuitul *C. difficile* între secțiile medicale și comunitate.

Epidemiologia ICD continuă să prezinte schimbări, impunând menținerea unui nivel crescut de atenție în prevenirea acestei boli cu potențial agravant pentru evoluția pacientului.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared