Clostridium difficile – aspecte ale infecției comunitare în județul Dolj

Livia Dragonu^{1,2}, Augustin Cupșa^{1,2}, Ana Bobârnac³, Florentina Dumitrescu^{1,2},
Lucian Giubelan^{1,2}, Irina Niculescu^{1,2}, Andreea Stoian¹, Iulian 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

Infecția cu *Clostridium difficile* (ICD), considerată mult timp ca o infecție asociată spitalizării și consumului de antibiotice, a înregistrat în ultimul deceniu o urgență a formelor comunitare.

Obiective. Lucrarea urmărește particularități ale ICD cu debut comunitar în funcție de originea comunitară sau nosocomială a infecției.

Material și metodă. Studiu retrospectiv pe 3 ani (1 iulie 2014 – 30 iunie 2017) al fișelor de declarare a 767 cazuri confirmate cu ICD primare, spitalizate în unități medicale din județul Dolj (România). Au fost analizate 2 loturi de pacienți cu debut comunitar al ICD: lotul ICDC cu origine comunitară a infecției și lotul ICDNc cu origine nosocomială a infecției.

Rezultate. Debutul ICD de tip comunitar a fost identificat la 453 de pacienți (59,1% din total); dintre aceștia, 106 (23,4%) au avut origine comunitară (ICDC) și 305 (67,3%) nosocomială (ICDNc). ICDC a crescut de la 4,3% (2014) la 17,9% (2017) din totalul ICD, cu o medie de 13,1% pentru perioada studiată. Comparativ cu infecția dobândită în spital, pacienții cu infecție dobândită comunitar au fost mai tineri (mediana vârstei 57 ani vs. 65 ani), cu afectarea mai frecventă a sexului feminin (58,4 % vs 46,2%), expunere mai redusă la antibiotice (75,4% vs 85,9%), imunodepresie asociată (4,7% vs 18,6%) și letalitate (0,9% vs 5,5%) mai scăzute.

Concluzii. Epidemiologia ICD este dinamică, dimensiunea reală a infecției comunitare necesitănd evaluare în continuare. ICDC trebuie luată în considerare în investigarea diareei comunitare chiar și în absența factorilor de risc tradiționali (spitalizare, vârsta înaintată, tratament antibiotic).

Cuvinte cheie: *Clostridium difficile*, infecție comunitară, epidemiologie

ABREVIERI

ICD: Infecția cu *C. difficile*

ICDC: Infecția cu *C. difficile* comunitară

ICDN: Infecția cu *C. difficile* nosocomială

ICDNc: Infecția cu *C. difficile* nosocomială cu debut comunitar

ICDNs: Infecția cu *C. difficile* nosocomială cu debut spitalicesc

ICDnd: Infecția cu *C. difficile* nedeterminată

INTRODUCERE

Clostridium difficile a fost descris inițial în 1978 ca agent etiologic în diareea asociată antibioticelor, devenind ulterior o cauză majoră a diareei infecțioase la pacienții spitalizați (1).

În ultimul deceniu s-au înregistrat schimbări semnificative în epidemiologia infecției cu *C. difficile*

(ICD), cu apariția cazurilor comunitare la persoane fără factori de risc tradiționali reprezentați de vârsta peste 65 ani, spitalizare sau expunerea la antibiotic (2-5). Datele din America de Nord și Europa sugerează că 20-27% dintre ICD sunt forme comunitare, prezentând o incidență în creștere care poate constitui o amenințare importantă pentru sănătate (6).

Corresponding author:

Dr. Livia Dragonu

E-mail: livia_dragonu@yahoo.com

Article History:

Received: 14 September 2017

Accepted: 24 September 2017

Creșterea incidenței poate fi asociată cu apariția unor tulpini hipervirulente de *C. difficile* în comunitate (7), prescripția de antibiotice sau ridicarea nivelului de suspiciune diagnostică în cadrul consultațiilor medicale (3).

Epidemiologia moleculară a *C. difficile* este dinamică, studiile recente demonstrând o mare diversitate genetică a tulpinilor identificate și a surselor de infecție. În infecția cu *C. difficile* comunitară (ICDC), alături de ribotipul 27/ profil proteic NAP1 (izolat în 2005 ca tulpină epidemiogenă de spital) au mai fost izolate ribotipul 078 (identificat inițial la porcine și bovine) și tulpini noi netipabile care reprezintă actual majoritatea infecțiilor cu *C. difficile* în cadrul comunității (8).

Deși ICDC a fost caracterizată în general ca o boală ușoară, poate fi asociată cu complicații, forme severe și recăderi. Într-un studiu efectuat la pacienții cu ICDC, 40% au necesitat spitalizare, 20% au avut o formă severă, 4,4% au avut complicații severe și 28% au prezentat recurențe (9).

Având în vedere implicațiile pe care ICDC le poate avea în viitor pentru sănătatea comunitară, în acest studiu am urmărit:

- evoluția cazurilor de ICD cu debut comunitar și
- particularități legate de factorii favorizanți ai ICD în funcție de originea comunitară sau nosocomială a infecției.

MATERIAL ȘI METODĂ

Definiții

Definiția de caz pentru confirmarea diagnosticului de ICD a inclus: prezența diareei (≥ 3 scaune pe zi, consistență scăzută), un test pozitiv pentru toxina A și/sau B a *C. difficile* (efectuat prin metoda imunoenzimatică), fără alte cauze identificate ale diareei (10,11).

După locul/circumstanțele producerii, ICD a fost clasificată în 3 tipuri (10-12):

- *ICD dobândită nosocomial* (ICDN) cu apariție după 48 h de la internare sau în primele 4 săptămâni după externare. ICDN poate avea debutul simptomelor în spital (ICDNs) sau comunitar (ICDNc).
- *ICD dobândită comunitar* (ICDC) cu apariție în primele 48 de ore de la internare sau la persoane fără spitalizare cu 12 săptămâni anterior debutului bolii

- *ICD nedeterminată* (ICDnd) cu debutul simptomelor în comunitate în interval de 4-12 săptămâni de la o internare anterioară.

Material

Studiu retrospectiv pe 3 ani (1 iulie 2014 – 30 iunie 2017) al fișelor de declarare a 767 de cazuri confirmate cu ICD primare, spitalizate în unități medicale din județul Dolj (România).

Datele obținute din fișele de declarare ale ICD au fost: data internării (an, semestru), tipul de ICD (ICDN, ICDC, ICDnd), date demografice (vârstă, sex, mediu de proveniență), intervalul de timp al apariției simptomelor pe parcursul internării sau după externare, factori favorizanți (administrarea medicației antiacide, imunodepresie, contact cu un caz cunoscut de ICD, administrarea de antibiotic), evoluția cazurilor.

Analiza datelor

Am urmărit două loturi de ICD cu debut comunitar:

– Lotul A (106 cazuri) constituit din pacienți cu origine comunitară a infecției (ICDC) care nu au avut ca factor de risc spitalizarea.

– Lotul B (305 cazuri) constituit din pacienți cu origine nosocomială a infecției (ICDNc), la care debutul a fost în primele 4 săptămâni după externarea din spital.

Analiza comparativă a celor 2 loturi a utilizat determinarea medianei și testul Chi pătrat (considerând semnificativă statistic valoarea $p < 0,05$).

REZULTATE

Repartiția cazurilor după locul de debut și tipul ICD

Repartiția după tipul ICD a fost următoarea: 619 cazuri ICDN, 106 cazuri ICDC și 42 de cazuri ICDnd. ICDN a avut debut în spital în 314 de cazuri și debut comunitar (în primele 4 săptămâni după externare) în 305 cazuri (Fig. 1).

ICD a înregistrat debut comunitar în 453 cazuri (59,1% din total) și spitalicesc în 314 cazuri (40,9% din total), diferența fiind semnificativă statistic ($p = 0,001$). Dintre cele 453 de cazuri cu debut comunitar, 106 (23,4%) au fost pacienți care au avut originea infecției comunitar (ICDC), 305 (67,3%) au

FIGURA 1. Distribuția cazurilor după locul de debut și tipul ICD

foști pacienți cu ICD de cauză nosocomială (ICDNc) și 42 (9,3%) au fost de cauză nedeterminată (apariția simptomelor într-un interval de 4-12 săptămâni de la externare).

Evoluția cazurilor de ICD cu debut comunitar

În evoluție anuală, reprezentată semestrial (Fig. 2) se observă creșterea de 2,4 ori a numărului de cazuri de ICDC în semestrul I al anului 2017 comparativ cu aceeași perioadă a anului 2016.

ICDNc a prezentat, de asemenea, creșterea numărului de cazuri, de la 18 în semestrul II al anului

2014 la 106 în semestrul I al anului 2017. Numărul total de cazuri de ICD a înregistrat o creștere continuă, cu valoarea cea mai ridicată în semestrul I al anului 2017 (262 de cazuri).

ICDC a reprezentat 13,8% din totalul ICD înregistrate în intervalul studiat, cu o creștere procentuală semnificativă de la 4,3% din totalul ICD în 2014 la 17,9% din totalul ICD în 2017 (Fig. 3). ICDNc nu a prezentat procentual modificări semnificative, înregistrând pe parcursul perioadei studiate o valoare între 39,1 și 40,9% din totalul ICD.

FIGURA 2. Evoluția anuală și semestrială a numărului de ICDC, ICDNc și ICD total

FIGURA 3. Distribuția procentuală a ICDC și ICDNc din totalul ICD

Factori favorizanți asociați ICDC și ICDNc

TABELUL 1. Caracteristici ale pacienților cu ICDC comparativ cu ICDNc

Caracteristici	LOT A (ICDC) (N=106)	LOT B ICDNc (N=305)	p
Vârsta > 60 ani – N (%)	51 (48,1)	198 (64,9)	0,002
Mediana vârstei (ani)	57	65	
Sex feminin – N (%)	62 (58,4)	141 (46,2)	0,02
Mediu proveniență urban – N (%)	58 (54,7)	156 (51,1)	0,52
Contact cu un caz de ICD – N (%)	8 (7,5)	106 (34,7)	0,001
Tratament an bio c – N (%)	80 (75,4)	262 (85,9)	0,01
Imunodepresie – N (%)	5 (4,7)	57 (18,6)	0,005
Administrare medicație an acidă – N (%)	33 (31,1)	97 (31,8)	0,89
Decese – N (%)	1 (0,9)	17 (5,5)	0,04

Mediana vârstei a fost mai scăzută în cazul pacienților cu ICDC (57 de ani) comparativ cu ICDNc (64 de ani), cu un procent semnificativ statistic mai ridicat al pacienților peste 60 de ani în lotul B (64,9% dintre cazuri) comparativ cu lotul A (48,1% dintre cazuri) – $p=0,002$.

Sexul feminin a înregistrat un procent mai ridicat în lotul A (58,4%) comparativ cu lotul B (46,2%) – $p=0,02$, fără diferențe legate de mediul de proveniență al cazurilor.

Contactul cu un caz de ICD cunoscut a fost identificat într-un procent mai ridicat la cazurile din lotul B (34,7%) la care infecția a fost dobândită în spital, comparativ cu un procent redus (7,5%) al

cazurilor din lotul A, unde infecția s-a produs comunitar ($p=0,001$).

Administrarea tratamentului antibiotic a fost un factor de risc semnificativ pentru apariția ICD, fiind consemnată în ambele loturi la peste 75% dintre subiecți. Tratamentul antibiotic (85,9% vs 75,4%) – $p=0,01$ și imunodepresia (18,6 vs 4,7%) – $p=0,005$, au fost asociate în procent mai ridicat pacienților cu spitalizare anterioară aparținând lotului B (Tabelul 1).

Medicația antiacidă a fost administrată la 31,1% respectiv 31,8% din pacienții loturilor studiate, fără diferență semnificativă statistic.

Letalitatea a fost mai ridicată în lotul B (5,5%) comparativ cu lotul A (0,9%), evoluția fiind mai severă la pacienții spitalizați pentru afecțiuni anterioare – $p=0,04$.

DISCUȚII

ICD a fost considerată mult timp ca o infecție asociată spitalizării, riscul producerii la nivel comunitar fiind considerat scăzut. Alcalá L. și colab. menționează într-un studiu efectuat în Spania că ICD a fost subdiagnosticată în boala diareică, din cauza utilizării tehnicilor de laborator cu sensibilitate redusă (19% din cazuri) sau lipsei de suspiciune clinică, în special la pacienții tineri sau cu diaree dobândită în comunitate (47,6% din cazuri) (13).

Rapoartele recente au adus date referitoare la o urgență a ICD la pacienții nespitalizați (2,5,14,

15), care necesită adaptarea abordărilor de diagnosticare, tratament și prevenire (16).

În Europa, într-un studiu multicentric efectuat pe baza cazurilor spitalizate în 97 spitale din 34 de țări, proporția ICDC a prezentat diferențe semnificative, variind între 0% și 82% (medie 14%) (17).

În studiul nostru, 59,1% dintre cazurile de ICD au prezentat debutul simptomatologiei la nivel comunitar, dar originea infecției a fost comunitară numai în 13,1% dintre cazuri. Pe parcursul perioadei studiate, ICDC a înregistrat creșterea numărului de cazuri, ajungând de la 4,3% în 2014 la 17,9% din totalul ICD în anul 2017. Datele comunicate în America de Nord și Europa arată că 20-27% dintre cazurile ICD sunt asociate comunității, cu o incidență de 20-30/100.000 de locuitori (5,6). Într-un studiu efectuat în SUA de către Khanna și colab. (4), 41% dintre cazurile de ICD au fost dobândite în comunitate, cu o creștere a incidenței de 5,3 ori în ICD comunitară și de 19,3 ori în ICD nosocomială.

În studiul nostru, cazurile de ICD cu debut comunitar provenite din mediul spitalicesc (lot B) au deținut o pondere semnificativă (67,3%). Legat de acest aspect, expunerea persoanelor din comunitate la *C. difficile* diseminat de pacienții externati ridică ipoteza unei legături între infecția nosocomială și cea comunitară (6).

Ca particularități demografice am observat că pacienții cu ICDC au înregistrat comparativ cu ICDNc o mediană a vârstei mai scăzută (57 de ani vs. 65 de ani) și afectarea mai frecventă a sexului feminin (58,4% vs 46,2%), fără diferențe semnificative legate de mediul de proveniență al cazurilor.

Studii ale ICDC au relevat o mediană a vârstei pacienților de 51 de ani (4,18), mai redusă decât în ICDN (6), cu afectarea tuturor grupelor de vârstă din comunitate, inclusiv a celor reprezentate de adulții tineri și populația pediatrică (19). Probabilitatea afectării mai frecvente a sexului feminin în infecția dobândită comunitar comparativ cu cea dobândită nosocomială a fost observată și de alți autori (4,9,20), o explicație posibilă fiind solicitarea mai frecventă a asistenței medicale în ambulatoriu cu administrarea de antibiotice (4) sau îngrijirea copiilor mici (6,17).

Contactul cu un caz de ICD a fost menționat la 34,7% dintre pacienții lotului B și la numai 7,5% dintre pacienții lotului A, indicând dificultatea

identificării surselor de infecție din comunitate. Alături de persoanele simptomatice, surse importante de infecție în comunitate sunt purtătorii asimptomatici (6), dar pot interveni și alți factori, reprezentați de transmiterea zoonotică prin alimente (6,17) sau contactul cu copii cu vârsta sub 2 ani (5,19) colonizați cu tulpini toxigene de *C. difficile*.

Expunerea la tratamentul antibiotic este recunoscută ca fiind cel mai important factor de risc al ICD (17). În studiul nostru, tratamentul antibiotic a fost administrat la 75% dintre cazurile de ICDC și în procent mai ridicat la pacienții cu ICDNc (85,9%). Un studiu efectuat în Clinica Mayo (SUA) a arătat că pacienții cu ICD dobândită comunitar au avut expunere mai redusă la antibiotic comparativ cu cei care au dobândit infecția în spital (78% versus 94%) (4).

Între factorii responsabili pentru emergența ICD în comunitate a fost inclusă, alături de antibiotice, creșterea prescripției medicației antiacide în tratamentele administrate ambulator. Rolul medicației antiacide rămâne controversat (21) în studiul nostru, procentul administrării acesteia fiind apropiat pentru pacienții cu ICD dobândită comunitar sau nosocomial (31,1% vs. 31,8%). Anumite studii au arătat o creștere de 1,6-1,7 ori a riscului relativ pentru ICD prin administrarea medicației antiacide (22,23), dar nu este clar rolul independent al acestei medicații, fiind demonstrată mai mult o interacțiune între asocierea antibioticelor cu medicația antiacidă în creșterea riscului ICD la pacienții spitalizați (24).

Evoluția cazurilor studiate a înregistrat diferențe semnificative ale letalității între ICDC și ICDNc (0,9% vs. 5%), aspect corelat cu un procent mai ridicat al comorbidităților severe asociate ICD la pacienții spitalizați (imunodepresie la 18,6% din pacienți în lotul B versus 4,7% în lotul A). Khanna S. (4) a observat, într-un studiu efectuat la pacienții cu ICD, că infecțiile dobândite comunitar au avut un scor de comorbiditate mai scăzut, iar evoluția spre forme severe a fost mai redusă (20% față de 31%) comparativ cu infecțiile dobândite în spital. Deși ICDC ar putea fi considerată benignă, în perspectivă, factori de risc pentru evoluția severă pot fi asociați cu creșterea numărului pacienților cu tratament corticosteroid și imunosupresor, boli inflamatorii intestinale, renale, afecțiuni neoplazice sau diabet (25).

CONCLUZII

Epidemiologia ICD, considerată mult timp ca o infecție asociată spitalizării, este dinamică și poate ridica probleme noi legate de deplasarea sa către comunitate.

Debutul comunitar a reprezentat un procent semnificativ din totalul ICD, înregistrând creșterea numărului de cazuri cu origine comunitară și nosocomială. Dat fiind că ICDC a cuprins în studiul nostru numai cazurile spitalizate, dimensiunea reală a infecției comunitare necesită evaluare în continuare.

Am constatat particularități demografice ale ICDC, referitoare la media de vârstă mai scăzută a bolii și incidența mai crescută la sexul feminin comparativ cu ICDNc. Între factorii favorizanți analizați, tratamentul antibiotic a fost asociat cel mai frecvent cu apariția ICD atât la nivel comunitar, cât și nosocomial.

Absența factorilor de risc tradiționali (vârsta peste 60 de ani, spitalizare, tratament antibiotic) nu exclude ICD și testarea acestei afecțiuni trebuie luată în considerare în investigarea diareei comunitare.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared