***Clostridium difficile* infection after the treatment of acute pancreatitis**

Infecția cu *Clostridium difficile* după tratamentul pancreatitei acute

**Iulia-Cristina Pîrvulescu¹, Mihnea Avram¹, Sorin Păun^{1,2}, Mircea Beuran^{1,2},
Eduard Cristian Popa¹, Bogdan Stoica^{1,2},
Alexandru Laurentiu Chiotoroiu¹, Bogdan Gaspar^{1,2}**

¹Spitalul Clinic De Urgență București, România

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

56 GF57T

[illegible]

Keywords: *Clostridium difficile*, antibiotherapy, acute pancreatitis, pancreas

F9NI A5T

Infecția cu *Clostridium difficile* a devenit frecvent asociată cu îngrijirile medico-chirurgicale în ultimii ani. Managementul defectuos al antibioterapiei profilactice a pancreatitei acute, în ciuda protocolizării tratamentului, a dus la lărgirea spectrului de rezistență la antibiotice. Acesta este un studiu retrospectiv incluzând 19 pacienți diagnosticați cu infecție cu C. difficile după tratamentul pancreatitei acute internați în clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență București în perioada ianuarie 2015 – decembrie 2018. Din totalul de 1.283 cazuri de pancreatită acută, doar 19 pacienți (1,48%) au prezentat proba pozitivă (test pentru toxina a/b Cl. difficile). Prezența toxinei în materiile fecale s-a identificat în medie în ziua 13 de la internare, iar probele s-au negatived în 7 cazuri (36,8%) în cursul internării, 9 pacienți externându-se la cerere, fără negativarea probei la testele de laborator (42,1%) și s-au înregistrat 6 decese (31,5%). 13 pacienți (68,4%) au primit tratament antibiotic cu spectru larg anterior depistării toxinei în materiile fecale, 3 pacienți au avut cel puțin încă un episod de pancreatită acută în antecedente. 5 pacienți (26,3%) au primit tratament doar cu vancomicină, 3 pacienți (15,8%) doar cu metronidazol și 11 pacienți (57,9%) cu vancomicină și metronidazol. Trei cazuri de infecție au fost prin contact intraspitalicesc.

Astfel, infecția cu *Clostridium difficile* reprezintă un factor agravant al pancreatitei acute, necesitând atât diagnostic prompt, cât și tratament adecvat.

Cuvinte cheie: *Clostridium difficile*, antibioterapie, pancreatită acută, pancreas

INTRODUCERE

Clostridium difficile reprezintă cauza microbiană a majorității cazurilor de colită pseudomembranoasă și cauza a aproximativ 15-25% dintre cazuri.

le de diaree asociate utilizării antibioticelor (1). Astfel, monitorizarea cazurilor de infecție cu *Clostridium difficile* la pacienții spitalizați a devenit extrem de importantă din cauza utilizării antibioprolaxiei, aceasta din urmă fiind cauza care îi face

Corresponding author:

Dr. Alexandru Laurențiu Chiotoroiu

E-mail: chiotoroiu@yahoo.com

Article History:

Received: 15 November 2019

Accepted: 4 December 2019

susceptibili pe acești pacienți la contactarea infecției.

Infecția cu *Clostridium difficile* a suferit o creștere a incidenței și a severității în ultimii ani, fapt ce a dus la o creștere considerabilă a morbidității și mortalității pacienților spitalizați (2). Este considerată o problemă de sănătate publică în creștere în ultimii ani, din cauza modalității de transmitere a acesteia, atât nosocomială, cât și comunitară (3).

Epidemiologia infecției cu *Clostridium difficile* la pacienții cu risc, în speță pacienții spitalizați pentru alte patologii care primesc antibiopprofilaxie, este slab dezvoltată.

În România, începând cu anul 2016, a fost implementat un protocol elaborat de Subcomisia de Control al Rezistenței Microbiene, difuzat către spitale prin intermediul Direcțiilor de Sănătate Publică, care își propune supravegherea infecției cu *Clostridium difficile*, datele obținute fiind raportate către OMS. Astfel, în perioada ianuarie 2016-decembrie 2018 au fost raportate 35.000 de cazuri de infecție cu *Clostridium difficile*, iar în anul 2017, Institutul Național de Statistică a raportat un număr de 11.000 de cazuri de infecție cu *Clostridium difficile*.

Pancreatita acută este o boală autolimitantă, ce îmbracă forme variate, de la forma ușoară, care durează câteva zile, până la pancreatita severă, formă amenințătoare de viață care necesită monitorizare atentă și management multidisciplinar, în special în cazul apariției complicațiilor precum insuficiența multiplă de organ sau sepsisul cu punct de plecare pancreatic (4).

Pancreatita acută poate necesita o perioadă de spitalizare care variază între 2 și 5 zile chiar și în cazul formelor ușoare, făcând astfel pacienții spitalizați pentru această patologie susceptibili la infecția cu *Clostridium difficile* (5).

SCOPUL ȘI OBIECTIVELE LUCRĂRII

Studiul efectuat a avut drept obiectiv identificarea incidenței infecției cu *Clostridium difficile* după tratamentul pancreatitei acute și determinarea complicațiilor datorate infecției pacienților. Scopul lucrării a fost acela de a cerceta momentul apariției infecției și implicațiile acesteia în prognosticul și evoluția pacienților.

MATERIAL ȘI METODĂ

Lucrarea a avut la bază un studiu de tip retrospectiv, longitudinal, descriptiv, realizat pe o perioadă

de 4 ani (ianuarie 2015-decembrie 2018), fiind analizat un lot total de 1.238 pacienți cu pancreatită acută internați în Clinica de Chirurgie Generală a Spitalului Clinic de Urgență București, dintre care 19 au fost diagnosticați cu infecție cu *Clostridium difficile* (ICD) pe parcursul internării (Fig. 1). În privința instrumentelor utilizate pentru realizarea bazei de date, s-au utilizat foile de observație ale pacienților, de mare interes fiind prezența toxinelor A și B în materiile fecale ale pacienților, iar prelucrarea statistică a datelor s-a realizat cu programul Microsoft Excel și Past 3.

FIGURA 1. Pondere pacienți ICD din total pacienți PA

Demografia pacienților (Patient population)

Spitalul Clinic de Urgență București (SCUB) este un spital de categoria I, centru de traumă nivel 0, și este încadrat ca fiind punct de apărare națională. Din aceste considerente, deservește nu numai Bucureștiul și sudul țării, ci poate primi cazuri din toate regiunile țării.

Criterii de includere

- pacienți internați în cadrul secției de Chirurgie Generală SCUB
- pacienți diagnosticați cu pancreatită acută
- pacienți cu testare pozitivă pentru *Clostridium difficile*
- pacienți care au semnat consimțământul informat și acordul cu privire la participarea la învățământul medical.

Testarea prezenței *Clostridium difficile*

Prezența *Clostridium difficile* a fost determinată de statusul clinic al pacienților: pacienți care au prezentat simptomatologie clinică specifică infecției cu *Clostridium difficile* – diaree, scaune apoase, cu urme de sânge, prezența de mucus în scaun, durere abdominală, febră –, iar frecvența și durata scaunelor diareice a fost monitorizată. Statusul de-

mografic al pacienților, precum și aspecte pertinente ale tabloului clinic, criterii de diagnostic, management terapeutic, expunere la antibiotice și durata spitalizării au fost luate în considerare, alături de prezența toxinelor A și B în materiile fecale ale pacienților. Din acestea, au rezultat două grupuri de pacienți, cei cu probă pozitivă și cei cu probă negativă (6).

REZULTATE

Din analiza criteriilor demografice ale lotului studiat, în ceea ce privește sexul pacienților diagnosticați cu ICD, s-a evidențiat o preponderență a genului masculin (11 cazuri), majoritatea provenind din mediul urban și având o vârstă cuprinsă între minimum 37 ani și maximum 90, cu o medie a vârstei de 66 ani (Fig. 2).

FIGURA 2. Distribuția pe sexe a pacienților diagnosticați cu ICD

Din punctul de vedere al formelor de pancreatită acută (PA), cel mai des s-a evidențiat PA forma ușoară în 11 cazuri și 8 cazuri de PA forma severă.

Din datele obținute din anamneza pacienților și din documentele medicale mai vechi, au existat 3 pacienți cu cel puțin un episod de pancreatită acută în antecedente.

Etiologia pancreatitei acute severe este adesea multiplă, cel mai frecvent fiind provocată de o cauză obstructivă, în speță litiaza colecisto-coledociană, un alt factor etiologic des întâlnit a fost reprezentat de un exces caloric asociat cu abuzul de alcool, evidențiindu-se astfel 3 cazuri de PA toxic-nutrițională, iar pentru 5 pacienți factorul declanșator a fost de altă etiologie (Fig. 3).

În ceea ce privește clinica patologiei de fond, cei mai mulți dintre pacienți au descris la prezentarea în camera de gardă dureri abdominale caracteristice pancreatitei acute (durere în etajul abdominal supe-

rior, cu intensitate maximă în epigastru și iradiere „în bară”, cu intensificare rapidă și progresivă +/- vărsături și greață). Analizele serologice la debut au prezentat modificări semnificative, specifice pancreatitei acute, respectiv 84% dintre pacienți prezentând valori crescute ale lipazei și persistența lor mai multe zile, hiperamilazemie (60%).

FIGURA 3. Etiologia pancreatitei acute

Imagistica utilizată pentru diagnosticul PA a fost reprezentată de ecografie abdominală (100%), urmată de examen computer tomograf – CT (68,4%), papilosfincarterotomie endoscopică retrogradă – ERCP (31,57%), endoscopie digestivă superioară – EDS (21%), rezonanță magnetică nucleară – colangio-RM (5,26%) (Fig. 4).

FIGURA 4. Metode de diagnostic

În ceea ce privește bilanțul biologic al pacienților, au fost luate în calcul, pe lângă vârstă și sex, și comorbiditățile acestora. Astfel, toți pacienții au prezentat cel puțin un factor de risc cardiovascular, 13 pacienți cu hipertensiune arterială (HTA) în tratament, 6 pacienți cu dislipidemie mixtă, 5 pacienți cu fibrilație atrială sau flutter în tratament cu anti-

coagulante orale, 4 pacienți cu insuficiență cardiacă cronică, 4 pacienți cu diabet zaharat tip 2 (3 în tratament cu antidiabetice orale, 1 pacient cu diabet zaharat insulinonecesitant), 3 pacienți cu diferite grade de obezitate din cauza excesului caloric (IMC > 30) (Fig. 5).

FIGURA 5. Comorbiditățile pacienților din studiu

Managementul terapeutic al pancreatitei acute a fost conform ghidurilor, inițial conservator, cu reechilibrare hidro-electrolitică, tratamentul comorbidităților și tratament simptomatic cu antiinflamator, antispastic, antisecretor și antialgic, 5 pacienți au primit tratament anticoagulant, 6 pacienți au necesitat, la eșecul tratamentului conservator, ca unică terapie, tratament chirurgical, respectiv colecistectomie laparoscopică, pentru rezolvarea cauzei litiazice a pancreatitei acute, iar 2 pacienți au necesitat efectuarea unui ERCP (Fig. 6).

Infecția cu *Clostridium difficile* a devenit frecvent asociată cu îngrijirile medico-chirurgicale în

FIGURA 6. Managementul terapeutic al PA

ultimii ani. Managementul defectuos al antibioterapiei profilactice a pancreatitei acute, în ciuda protocolizării tratamentului, a dus la lărgirea spectrului de rezistență la antibiotic la pacienții cu diagnosticul de pancreatită acută incluși în studiu. Astfel, pentru a confirma această relație de cauzalitate, dintre cei 19 pacienți cu proba pozitivă pentru infecție cu *Clostridium difficile*, toți pacienții au beneficiat de antibioprolaxie ca parte a managementul terapeutic al pancreatitei acute.

Dintre cei 1.283 pacienți cu pancreatită acută, au fost 470 de pacienți diagnosticați cu forme severe, iar din aceștia din urmă, 274 de pacienți au primit antibioterapie cu Sulcef pentru o complicație a pancreatitei acute severe. Dintre pacienții cu cel puțin o complicație a pancreatitei acute severe, cu antibioprolaxie cu Sulcef, 19 dintre aceștia au dezvoltat infecție cu *Clostridium difficile* (Fig. 7).

FIGURA 7. Antibioterapia în pancreatita acută

Suspiciunea de infecție cu *Clostridium difficile* a fost inițial abordată prin orientarea clinică a medicului curant, esențială pentru inițierea rapidă a izolării pacientului și a terapiei adecvate, iar pacienții care au prezentat simptomatologia sugestivă pentru ICD și pentru existența riscului de colonizare și a factorilor favorizanți apariției ICD – diaree nosocomială fără alte cauze sau diaree post-antibiotică cu origine comunitară; în special la un pacient vârstnic, în sezonul rece; mai ales dacă pacientul a primit antibiotice, imunosupresoare sau antisecretozii gastrice; dacă nu aparține unui focar de boală diareică acută din comunitate – au fost testați pentru prezența toxinelor (7).

ICD se manifestă numai în cazul producerii toxinelor, de aceea diagnosticul are drept scop evidențierea prezenței acestora (direct din materii fecale sau din culturi de *C. difficile*). Tulpinile netoxigene nu se consideră cauze ale bolii diareice.

Indicațiile de testare sunt următoarele: testare pentru toți pacienții la care diareea apare după 48 de ore de la internare sau alte tablouri clinice sugestive la pacienți care au avut spitalizări recente sau tratament la domiciliu cu antibiotice, antisecretozii gastrice, imunosupresoare.

Evoluția infecției cu *Clostridium difficile* în cazul lotului de pacienți studiați a fost următoarea: proba pozitivă în medie în ziua 13 de la internare, iar proba s-a negativat în 7 cazuri în cursul internării (36,8%).

Evoluția pacienților după diagnosticul de infecție cu *Clostridium difficile* a fost următoarea: 9 dintre cei 19 pacienți cu ICD după tratamentul pancreatitei acute s-au externat la cerere, fără negativarea probei (47,37%), au existat în total 3 cazuri de infecție prin contact intraspitalicesc și s-au înregistrat un număr de 6 decese (31,58%).

Dintre cei 19 pacienți cu infecție cu *Clostridium difficile*, 5 pacienți au necesitat transferul în secția de terapie intensivă (STI), cu o medie de 25,8 zile, numărul maxim de zile în STI a fost de 90, iar cel minim de 4 zile.

Din lotul studiat, 2 pacienți au avut recădere și au primit tratament cu vancomicină per os în doze scăzându-se, cu evoluție favorabilă și fără alte complicații.

În ceea ce privește tratamentul infecției cu *Clostridium difficile*, s-au urmat ghidurile de tratament cu recomandările terapeutice din România, inițial urmând principiile generale de eliminare a factorului (factorilor) favorizant(ți) ori de câte ori este posibil (întreruperea administrării de antibiotic, de antisecretor gastric), eliminarea factorilor agravanți (nu se administrează medicație antiperistaltică);

inițierea terapiei etiologice și a măsurilor de limitare a transmiterii interumane cât mai rapid după formularea suspiciunii diagnostice. Principiile generale de tratament au fost însoțite de tratamentul etiologic al infecției cu *Clostridium difficile*, tratament protocolizat, după cum urmează: primul episod – metronidazol: 500 mg la fiecare 8 ore, oral; durată orientativă 10 zile (nu se prelungește mai mult de 14 zile din cauza creșterii riscului de neurotoxicitate); nu mai are eficiență dacă inflamația colonică s-a remis, de aceea, nu se administrează mai mult de 3-4 zile după remiterea simptomelor și este rezervat formelor de ICD de severitate redusă sau medie sau vancomicină 125 mg la fiecare 6 ore, per os, 10-14 zile, este indicat în formele de ICD de severitate mare. Situație specială: în megacolon toxic sau ileus, se recomandă creșterea dozelor și administrare concomitentă pe mai multe căi: vancomicină 500 mg la fiecare 6 ore, oral, la care se adaugă vancomicină 500 mg la fiecare 6-12 ore prin clismă terapeutică (în 100-500 ml lichid salin) și metronidazol 500 mg iv la fiecare 8 ore. În cazul recidivelor, pentru prima recidivă: aceleași opțiuni și doze ca la episodul inițial, iar de la a doua recidivă: vancomicină oral, de preferat durată prelungită: 125 mg la fiecare 6 ore, 10-14 zile, apoi 125 mg la fiecare 12 ore, 7 zile, apoi 125 mg zilnic, 7 zile, apoi 125 mg la fiecare 2-3 zile, 14-56 de zile.

În cazul eșecului terapeutic, se propune intervenția chirurgicală, ce are următoarele criterii pentru intervenție: perforații colon, agravarea stării pacientului în pofida terapiei medicamentoase adecvate, megacolon toxic sau ileus sever, apariția șocului, ICD în perioada de recuperare după o intervenție colonică.

Ca tipuri de intervenții chirurgicale, este preferată colectomia (sub) totală cu ileostomie terminală; rareori intervenții mai puțin agresive, în cazuri în care colectomia totală nu este acceptată. În ceea ce privește eficiența intervențiilor: reducerea riscului de deces de 2-3 ori, de la 35-80% la 12-35%, dacă intervenția are loc precoce, în special înainte de afectarea foarte severă a colonului: lactat < 5 mmol/l și numărul de leucocite < 50.000/mm³ (8,9-10).

Tratamentul antibiotic la pacienții diagnosticați cu ICD după tratamentul pancreatitei acute inclus în studiu s-a realizat după cum urmează (Fig. 8):

- 5 pacienți au primit tratament antibiotic doar cu vancomicină (1.000 mg/ zi per os)
- 3 pacienți au primit tratament doar cu metronidazol (1.000 mg/zi per os)
- 11 pacienți au primit tratament antibiotic cu vancomicină și metronidazol

FIGURA 8. Tratamentul antibiotic la pacienții diagnosticați cu ICD

DISCUȚII

Un studiu recent a concluzionat că pacienții cu patologie pancreatică sunt mai susceptibili de a dezvolta infecție cu *Clostridium difficile* decât cei cu patologie nonpancreatică (11).

Infecția determinată de *Clostridium difficile* se manifestă de regulă printr-un sindrom diareic; există cazuri în care evoluția este severă, cu dilatarea colonului și afectarea întregului organism de către substanțele eliberate de la acest nivel (megacolon toxic) situație în care rata de decese poate fi de 50-60% în absența unui tratament adecvat și administrat precoce (1,2).

Pentru ca o persoană să dezvolte ICD sunt necesare două condiții: pătrunderea bacteriei în intestinul respectivei persoane (colonizare); marea majoritate a colonizărilor se produc în mediu spitalicesc, de la bolnavi cu această infecție sau de la alți purtători ai germenului, inclusiv personal medical (infecție preponderent nosocomială) și multiplicarea semnificativă a *Clostridium difficile*, care produce astfel cantități mari de toxină ce generează

manifestările bolii. Cel mai adesea, acest fenomen este consecința distrugerii florei intestinale în proporție importantă, în urma administrării de antibiotice; de aceea, utilizarea excesivă de antibiotice crește frecvența apariției acestor cazuri.

Din anul 2011, s-a observat creșterea incidenței ICD și în România, corelată cu cea mai ridicată pondere înregistrată în statele Uniunii Europene pentru cazurile determinate de ribotipul 027, aproximativ 70% din totalul cazurilor (12).

Din păcate, incidența bolii a crescut de la an la an (de exemplu, în Institutul Național de Boli Infecțioase „Matei Balș” au fost diagnosticate de 7 ori mai multe cazuri în 2011 și de 22 de ori mai multe cazuri în 2012 față de 2010), iar ca extensie geografică, în prezent sunt practic afectate toate spitalele din țară (13).

S-a ajuns astfel la creșteri ale costurilor îngrijirii pacienților spitalizați și ale letalității acestora în timpul internării și în perioada imediat următoare (3-5% din totalul internărilor cu acest diagnostic).

Definirea unor algoritmi de diagnostic și de tratament accesibili tehnic și financiar spitalelor din România și identificarea intervențiilor cu eficiență demonstrată în a reduce riscul de apariție de noi cazuri, în special cele care țin de eliminarea abuzului de antibiotice și de reducerea transmiterii interumane, ar putea contribui la controlul extinderii acestor cazuri dacă ar fi cunoscute și aplicate de către personalul medical (14).

CONCLUZII

Infecția cu *Clostridium difficile* reprezintă un factor agravant al pancreatitei acute, necesitând atât diagnostic prompt, cât și tratament adecvat. Infecția apare la pacienții cu tratament antibiotic și probiotic preexistent. Este un factor de prognostic negativ la pacienții cu tare asociate. Antibiotoprofilaxia poate crește riscul dezvoltării infecției cu *Clostridium difficile*.

BIBLIOGRAFIE

1. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic associated diarrhea. *N Engl J Med*. 2002; 346(5):334-9.
2. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica* (Cairo). 2014; 2014:916826.
3. Dubberke ER, Reske KA, Yan Y, Olsen MA, McDonald LC, Fraser VJ. *Clostridium difficile* associated disease in a setting of endemicity: Identification of novel risk factors. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1543-9.
4. Uhl W, Warsaw A, Imrie C et al. International Association of P. IAP Guidelines for the Surgical Management of Acute Pancreatitis. *Pancreatol* 2002; 565-573.
5. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, Jensen ET et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 Dec; 149(7):1731-1741.
6. Vaishnavi C, Singh M, Kapoor P, Kochhar R. Clinical and demographic profile of patients reporting for *Clostridium difficile* infection in a tertiary care hospital. *Indian J Med Microbiol*. 2015; 33:326-7.
7. Crobach MJ, Dekkers OM, Wilcox MH, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): Sata review and recommendations for diagnosing *Clostridium difficile* infection (CDI). *Clin Microbiol Infect*. 2009 Dec;15(12):1053-66.

8. Lamontagne F, Labbé AC, Haeck O et al. Impact of emergency colectomy on survival of patients with fulminant *Clostridium difficile* colitis during an epidemic caused by a hypervirulent strain. *Ann Surg.* 2007; 245:267-72.
9. Koss K1, Clark MA, Sanders DS, Morton D, Keighley MR, Goh J. The outcome of surgery in fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Colorectal Dis.* 2006 Feb;8(2):149-54.
10. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B et al. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt).* 2010; 11: 299-305.
11. Vaishnavi C, Gupta PK, Sharma M et al. Pancreatic disease patients are at higher risk for *Clostridium difficile* infection compared to those with other co-morbidities. *Gut Pathog* 11, 17 (2019).
12. Benea S, Popescu GA, Badicut I, Florea D, Petrache D, Gavrilu L et al. *Clostridium difficile* infections hospitalized in Romanian Institute of Infectious Diseases during the first three months of 2012. Poster Presentation, 4th International *C. difficile* Symposium, September 20th to 22th, Bled, Slovenia.
13. Răfăla A, Indra A, Popescu GA et al. Occurrence of *Clostridium difficile* infections due to PCR ribotype 027 in Bucharest, Romania, 2011 to 2012. *J Infect Dev Ctries* (in press).
14. Popescu GA, Szekely E, Codiță I, Tălăpan D, Șerban R, Ruja G. Ghid de diagnostic, tratament și prevenirea infecțiilor determinate de *Clostridium difficile* (Ediția a 2-a).