

## DIAREEA CRONICĂ LA PACIENȚII CU INFECȚIA CLOSTRIDIUM DIFFICILE ÎN ASOCIERE CU COVID-19

Peltec Angela<sup>1</sup>, Bersan Alina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup> Studenta anul VI, Facultatea Medicină 1. USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Alina Bersan; e-mail: alina.matievici99@gmail.com

### Rezumat

*Infecția Clostridium difficile (ICD) este o complicație a infecției COVID-19, cauzată de alterarea microbiomului în cadrul administrării pe termen lung a antibioticelor cu spectru larg. Au fost analizate studiile contemporane privind influența și interacțiunea pandemiei COVID-19 asupra diareei cronice cauzate de Clostridium difficile (C. difficile). Administrarea excesivă a antibioticelor la pacienții cu COVID-19 provoacă modificarea eubiozei microbiotei din tractul respirator și gastrointestinal. Alterarea compoziției microbiotei fecale la pacienții cu COVID-19 este asociată cu creșterea numărului agenților patogeni oportuniști și diminuarea comensalelor benefice. C. difficile este un organism patogen care este responsabil pentru majoritatea cazurilor de diaree asociată antibioticelor. Administrarea empirică a preparatelor antibacteriene și antiinflamatorii nesteroidiene, istoric recent de expunerea la asistență medicală, prezența comorbidităților precum boli cardiovasculare sau diabet asociate cu vârsta peste 65 de ani sunt factori predispozanți pentru ICD la pacienții cu COVID-19.*

**Cuvinte-cheie:** COVID-19, SARS-CoV-2, infecția C.difficile, diareea cronică, factori de risc

### Summary

#### **Chronic diarrhea in patients with Clostridium difficile infection in association with COVID-19.**

*Clostridium difficile infection (CDI) is a complication of COVID-19 infection, caused by alteration of the microbiome during long-term administration of broad-spectrum antibiotics. Excessive administration of antibiotics in patients with COVID-19 causes a change in the eubiosis of the microbiota in the respiratory and gastrointestinal tract. Alteration of the fecal microbiota composition in patients with COVID-19 is associated with an increase in the number of opportunistic pathogens and a decrease in beneficial diners. C. difficile is a pathogenic organism that is responsible for most cases of antibiotic-associated diarrhea. Empirical administration of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, recent history of healthcare exposure, the presence of comorbidities such as cardiovascular disease or diabetes associated with age over 65 years are predisposing factors for CDI in patients with COVID-19.*

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, C.difficile infection, chronic diarrhea, risk factors

### Резюме

#### **Хроническая диарея у больных с Клостридиальной инфекцией в ассоциации с Ковид-19.**

*Инфекция Clostridium difficile (ИКД) — это одно из осложнений инфекции COVID-19, вызванное изменением микробиома кишечника при длительном приеме антибиотиков широкого спектра действия. Чрезмерное назначение антибиотиков у пациентов с COVID-19 вызывает изменение микробиоты в респираторном и желудочно-кишечном тракте. Изменение состава фекальной микробиоты у пациентов с COVID-19 связано с увеличением количества условно-патогенных микроорганизмов и снижением числа кишечных комменсалов. C. difficile представляет собой патогенный микроорганизм, ответственный за большинство случаев антибиотикоассоциированной диареи. Наличие в анамнезе назначения антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов, недавнее обращение за медицинской помощью, наличие сопутствующих заболеваний (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет), возраст старше 65 лет, являются predisposing факторами для ИКД у пациентов с COVID-19.*

**Ключевые слова:** COVID-19, SARS-CoV-2, инфекция Clostridium difficile, хроническая диарея, факторы риска

**Introducere.** Tractul respirator și gastrointestinal sunt habitate primare ale microbiotei umane și în același timp ținte pentru infecția cu Coronavirus de tip nou (COVID - 19), care este cauza al Sindromului Acut Respirator Sever cauzat de Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [9]. SARS-CoV-2 este un Betacoronavirus, încadrat în subgenul Sarbecovirus, care a fost identificat în ianuarie 2020, din lavaj bronhoalveolar provenit de la pacienți diagnosticați cu pneumonie severă în Wuhan, China. COVID-19 include predominant simptome pulmonare; cu toate acestea, <10% din cazuri includ și evenimente gastro-intestinale, inclu-

siv dureri abdominale, diaree și vărsături [1–4]. Mai multe studii au colectat date despre utilizarea concomitentă a antibioticelor la pacienții cu COVID-19. Chen T. și al. au analizat în perioada 13 ianuarie-12 februarie 2020 o cohortă de 799 de pacienți cu COVID-19 cu evoluție moderată – severă, din care 113 pacienți au decedat. Tratament antibacterian empiric (moxifloxacină, cefoperazonă sau azitromicină) au administrat 105 (93%) pacienți decedați și 144 (89%) din 161 supraviețuitori [6]. Antibiotice folosite sunt puternic asociate cu infecția cu Clostridium difficile (ICD) [7]. Pacienții care primesc terapia antibacteria-

na au un risc de dezvoltarea diareii-asociate cu ICD.

Infecția *Clostridium difficile* este o boală infecțioasă globală cauzată de un organism anaerob obligatoriu [8]. În anul 1978, *George și alt.* au descoperit că *Clostridium difficile* (*C. difficile*) este un organism patogen care este responsabil pentru majoritatea cazurilor de diaree asociată antibioticelor. *C. difficile* produce două exotoxine majore, toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB), care sunt responsabile pentru simptomele ICD, inclusiv leziuni intestinale și inflamația mucoasei. Spectrul manifestărilor clinice la ICD variază de la forma asimptomatică, diaree ușoară și moderată la colită pseudomembranoasă, colită fulminantă severă, megacolon toxic și deces, în special la pacienții vârstnici [11]. Rata anuală de mortalitate a ICD este ridicată în Europa (8.382 decese pe an) și Statele Unite (29.000 de decese pe an) [12]. Tot odată, infecțiile bacteriene secundare pot crește rata mortalității bolilor respiratorii.

Cu toate acestea, un număr limitat de studii au discutat despre ICD ca o co-apariție sau o consecință a suprasolicitării antibioticelor la pacienții cu COVID-19. Acest lucru a dus la neglijarea sau subestimarea rolului bacteriilor în cazul pacienților cu COVID-19 din cauza complexității simptomelor provocate de virus [13].

**Scopul acestei publicații** a fost analiza literaturii contemporane privind influența și interacțiunea pandemiei COVID-19 asupra diareii cronice cauzate de *Clostridioides difficile*.

**Material și metode.** Prin intermediul platformei Pub Med în perioada 2020-2022 au fost identificate 160 de studii, folosind cuvintele-cheie: infecția SARS-CoV-2 și infecția *C.difficile*. În care 50 de studii cu text complet evaluate ca eligibile și calitative. Criteriile de includere: studiile ce vizează epidemiologia, fiziopatologia, tabloul clinic, factori de risc.

## Rezultate.

### 1. Mecanismele patogenice al SARS-Cov-2

Virusul SARS-CoV-2 codifică membrana (M), nucleocapsid (N), spike (S), și proteine structurale a învelișului (E), precum și multiple proteine ne-structurale SARS-CoV-2 necesită în mod obligatoriu proteina S pentru pătrunderea în celulele gazdei [14]. Pe virion, proteina S cuprinde subunitățile S1 și S2. Primul leagă enzimă de conversie a angiotensinei-2 (ACE2), și contribuie la fuziunea membranei [15]. Virusul deturbează proteazele de la suprafața celulei gazdei, cum ar fi proteaza transmembranară serina 2 (TMPRSS2) care, la rândul său, activează proteina S virală, scindează receptorii ACE2, și facilitează legarea virală de membrana celulei gazdei [16].

În plus față de intrarea mediată de ACE2 și TMPRSS2, SARS-Cov-2 poate utiliza, de asemenea, funcția de fagocitoză sau endocitoză a celulelor

gazdei pentru a invada anumite tipuri de celule imune, cum ar fi macrofagele. ACE2 și TMPRSS2 sunt puternic exprimate în celulele tractului respirator gastrointestinal. Acești tipuri de celule comunică cu mediul extern și rezultând sunt țintele principale pentru invazia virusului SARS-CoV-2 [17].

### 2. Căile de transmitere

Principală calea de transmitere a SARS-CoV-2 este aerogenă prin picături și aerosoli. Cu toate acestea, un studiu recent a sugerat că SARS-CoV-2 se poate răspândi și pe cale fecal-orală [18]. Deoarece ACE2 și TMPRSS2 sunt foarte bine exprimate în tractul gastrointestinal, putem presupune că SARS-CoV-2 afectează și intestinul uman [17]. Mai multe studii au raportat că probele de scaun de la pacienții cu COVID-19 au fost pozitive pentru ARN viral SARS-CoV-2. Investigațiile endoscopice au evidențiat leziuni ale colonului la acești pacienți [19]. Un studiu bazat pe populație efectuat în China a arătat că ARN-ul viral a fost detectat în probele de scaun la ≤53% din toți pacienții COVID-19 [20]. O biopsie efectuată pe un eșantion de pacient COVID-19 a dezvăluit învelișul proteic al SARS-CoV-2 în stomac, duoden și rect [20].

### 3. Manifestările clinice al SARS-CoV-2

Manifestările clinice ale COVID-19 sunt foarte variabile, dar includ în mod obișnuit dificultăți de respirație (53-80%), producerea de spută (34,3%), tuse uscată (60-86%) și durere în gât (13,9%) [5]. Mai multe studii clinice au raportat că 11-39% din toate cazurile de COVID-19 pacienții prezintă simptome gastrointestinale, inclusiv greață, vărsături, diaree și dureri abdominale [21]. Simptomele gastrointestinale sunt asociate cu o risc relativ mai mare de spitalizare și/sau un risc mai mare la dezvoltarea formei severe a infecției. La pacienții gravi și/sau critici boala progresează și provoacă complicații, precum detresa respiratorie acută, sepsis, pneumonie cu agenți patogeni secundari și insuficiență organică în stadiu terminal. Întrucât microbiota menține homeostaza în sistemul respirator și sistemul gastro-intestinal, putem să facem concluzie că există o legătură între microbiota și infecția SARS-CoV-2.

### 4. Microbiota intestinală și COVID -19

Microflora intestinală este mai abundentă și mai diversă decât cea din tractul respirator Bacteriile intestinale au un rol important în modularea sistemului imunitar al gazdei. În timpul infecției cu COVID-19 la pacienți cu evoluția severă, citokinele proinflamatoare interleukin-6, interferon și factor de necroză tumorală (TNF- α) sunt crescute [22]. Se cunoaște că severitatea COVID-19 este consecință a „furtunii de citokine” [22]. Este de remarcat faptul că mai multe dintre citokinele de mai sus sunt corelate cu populația bacteriană intestinală și au un rol în inițierea furtunii de citokine. În plus, prin asocierea

sa cu Toll receptorii, bacteriile intestinale sunt factori importanți în dezvoltarea furtunii de citokine.

La pacienții cu COVID-19 eubioza microbiotei din tractul respirator și gastrointestinal sunt modificate. Alterarea compoziției microbiotei fecale la pacienții cu COVID-19 este asociată cu creșterea numărului agenților patogeni oportuniști și diminuarea ponderii comensalelor benefice. La pacienții cu COVID-19, numărul bacteriile comensale intestinale (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* și *Bifidobacteriile*), cu un potențial imunomodulator cunoscut, a fost diminuat și, ce este important de subliniat, că a rămas scăzut în eşantioane colectate până la 30 de zile după rezoluția COVID-19 [23]. Modificările microbiomului au mai fost asociate cu scăderea semnificativă a cantității bacteriilor producătoare de butirat (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Clostridium butyricum*, *Clostridium leptum* și *Eubacterium*) [24]. La fel, cazurile de Covid-19 s-au caracterizat prin epuizarea comensalelor benefice precum *Eubacterium ventriosum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, taxoni *Lachnospiraceae*, *Roseburia* și a *Bacteriodelor spp.* precum *Bacteroides dorei*, *Bacteroides massiliensis*, *Bacteroides ovatus* și *Bacteroides thetaiotaomicron* care, iarăși, corela cu severitatea bolii [25].

Disbioza florei intestinale în timpul infecției cu COVID-19 are ca rezultat creșterea populației bacteriilor de specii patogene. De exemplu, niveluri superioare de *Klebsiella*, *Streptococcus* și *Ruminococcus gnavus* la pacienții cu COVID-19 au fost corelate cu o creștere a citokinelor proinflamatorii (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), conducând la furtuna de citokine și activarea celulelor T helper (Th1). Cantitatea de agenți patogeni oportuniști (*Streptococcus*, *Rothia*, *Veillonella*, *Erisipelatoclostridium* și *Actinomyces*) împreună cu bacterii proinflamatorii (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum*, *Clostridium hathewayi*) de asemenea, au fost crescute în probele fecale pe parcursul COVID-19 [26]. Numărul agenților patogeni oportuniști comuni din genul *Enterococcus*, *Filum Firmicutes* ca *E. faecalis* și din familia *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae*) la fel au fost crescute la pacienți cu evoluția severă a COVID-19 și prognosticul nefavorabil. [24]. Zuo și colab. au rapărtat că pacienții spitalizați cu COVID-19 pot avea o disbioză prelungită al microbiomul intestinal, asociată cu prezența de SARS-CoV-2 în fecale și severitatea bolii [26]. Acest studiu arată creșterea numărului bacteriilor oportuniste (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* și *Clostridium hathewayi*) în microbiomul intestinal a pacienților cu COVID-19. De asemenea, prevalența *Clostridium hathewayi* a fost asociat cu severitatea COVID-19. Cu toate acestea, de-a lungul spitalizării, existența unor comensali benefice (*Bacteroides dorei*, *Bacteroides thetaiotaomicron*,

*Bacteroides massiliensis* și *Bacteroides ovatus*) a avut o corelație inversă cu numărul de viruși SARS-CoV-2 în probele fecale ale pacienților.

În special, un recent studiu a arătat că probele fecale pacienților cu COVID-19 au fost testați pozitiv pentru coronavirus până la 6 zile după eliminarea SARS-CoV-2 din căile respiratorii [27]. Mai mult, probele fecale au arătat abundența de specii bacteriene patogene *Collinsella aerofaciens*, *Collinsella tanakaei*, *Streptococcus infantis* și *Morganella morganii* [27]. Printre acestea specii, *Collinsella aerofaciens* provoacă pierderea integrității epitelului intestinal prin creșterea expresiei citokinei proinflamatorii IL-17 și a chemokinelor CXCL1 și CXCL5 de către celulele epiteliale intestinale. S-a observat că pacienții cu COVID-19 au mai multe specii de *Ruminococcus gnavus* (asociat cu boala Crohn), *Ruminococcus torques* (asociat cu proteina C reactive (CRP) + boala Crohn) și *Bacteroides dorei* (predomină în microbiomul intestinal la pacienții cu risc crescut de diabet de tip I), indiferent dacă pacienții au primit sau nu medicamente [23].

Datele din studii recente indică faptul că rezoluția infecției SARS-CoV-2 poate duce la disfuncție gastro-intestinală persistentă, care este similară cu anumite aspecte ale tulburărilor post-inflamatorii de interacțiune intestin-creier (GBID) și tulburări funcționale gastrointestinale. Acest lucru este cauzat de persistență inflamației intestinale de grad scăzut, permeabilitatea crescută, disbioza intestinală și stresul psihologic [29].

Astfel, simptomele gastrointestinale ar putea fi legate de modificările microbiomului intestinal în timpul COVID-19 [26]. Acest lucru sugerează că compoziția bacteriană intestinală și infecția intestinală poate juca un rol în reglarea răspunsului imune în timpul COVID-19.

Compoziția bacteriilor intestinale este modificată în timpul infecției cu COVID-19, care crește susceptibilitatea gazdei față de infecții bacteriene. Prevalența *C. difficile* depinde de echilibrul microbiotei intestinale. Recent, s-a demonstrat că tulburarea echilibrului microbiomului intestinal numită „disbioză intestinală” este direct asociată cu un risc crescut de infecție cu *C. difficile*, care, la rândul său, duce la dezvoltarea de boli intestinale. Mai mult de cât atât, a fost documentat că administrarea de lungă durată a antibioticelor (clindamicina, cefalosporinele, penicilina și fluorochinolonele) afectează compoziția și funcția microbiotei intestinale și reduce capacitatea de rezistență împotriva agenților patogeni oportuniști, cum ar fi *C. difficile* [32].

Simptome gastrointestinale similare, inclusiv diaree, greață, vărsături și durerile abdominale observate în cele două boli ar crește importanța

coinfecției bacteriene la pacienții cu COVID-19. Citokinele eliberate de sistemul imunitar în timpul ICD sunt aproape asemănătoare cu cei produse la pacienții cu forma severă de COVID-19.

### 5. Impactul pandemiei COVID -19 asupra prevalenței infecției cu *Clostridium difficile*

Pacienții cu COVID-19 sunt mai des testați pozitiv pentru *C. difficile* în cursul infecției cu COVID-19 în comparație cu pacienții COVID-19 negativi [33]. Aceste observații sunt îngrijorătoare, deoarece impactul infecției intestinale asupra răspunsului imun și axei intestin-creier au influențat eficiența recuperării după COVID-19 și pot duce la complicații de sănătate pe termen lung (34). Pe baza acestora, este nevoie de a explora rolul și impactul SARS-CoV-2 asupra microbiomului gazdei în intestinul în timpul și după COVID-19.

O analiză retrospectivă a cohortei din New York, în care a fost comparată o cohortă pacienților adulți diagnosticați cu ICD pre-COVID-19 și în timpul pandemiei de COVID-19. S-a constatat în era pre-Covid și în timpul pandemiei Covid-19 nu s-a schimbat semnificativ rata ICD, chiar în pofida creșterii utilizării antibioticelor. Acest fenomen a fost explicat de autori prin faptul diminuării volumului testărilor pentru *C. difficile* și atribuirea diareei și altor manifestări digestive către Covid-19 [28]. O posibilă explicație ar putea fi mărirea și îmbunătățirea măsurilor de control al infecțiilor în instituțiile medicale în timpul pandemiei de COVID-19. Bentivegna și colab. [35] au arătat că, în cursul anului 2020, utilizarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor a provocat o scădere semnificativă a acestui tip de infecții în cadrul instituțiilor medicale. Un alt studiu descrie pacienții cu co-infecție SARS-CoV-2 și *C. difficile* și arată că din perioada ianuarie - februarie 2020 până martie-aprilie 2020 rata de ICD a crescut ușor de la 3,32 până la 3,6 la 10.000 de pacienți-zile [36]. Masoumeh A. și al. a raportat că datele statistice în timpul pandemiei COVID-19 arată creșterea numărului cazurilor de ICD și alte infecții bacteriene nosocomiale multirezistente la medicamente. Unii autori, au sugerat că alterarea florei intestinale în cazul COVID-19 este o cauză posibilă pentru creșterea incidenței ICD. Alte posibile interpretări sugerează utilizarea pe scară largă de antibiotice cu spectru larg la pacienții COVID-19 ca cauză posibilă a răspândirii bacteriilor MDR [37]. Sistemul imunitar deficitar, alte particularități ale pacienților care dezvoltă forme severe de COVID-19 și care necesită spitalizare (38), ar putea fi un alt factor de risc important pentru dezvoltarea ICD. Alți factori care sunt predispozanți pentru coinfecția cu *C. difficile* în timpul COVID-19 sunt comorbidități pluriorganice și mai multe spitalizări anterioare care ar fi putut duce la colonizarea cu bacterii MDR.

### 6. Factori de risc pentru dezvoltarea ICD în contextul pandemiei Covid-19.

Au fost raportați diverși factori de risc pentru ICD, cum ar fi consum de preparate antibacteriene, vârsta înaintată (>65 ani), spitalizări pe termen lung, chimioterapie, consumul de antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), comorbidități și tulburări cronice renale și gastrointestinale. În același timp, și severitatea COVID-19 este sub influența unor factori precum vârsta peste 65 de ani și comorbidități, inclusiv boli respiratorii cronice, hipertensiune arterială, diabet zaharat, malignitate și boli cardiovasculare [26]. Trebuie remarcat faptul că factori de risc asemănători pot explica cauzalitatea apariției coinfecției. Unele studii au sugerat că COVID-19 poate fi prezentat ca un factor de risc pentru dezvoltarea infecțiilor nosocomiale, așa ca *C. difficile* și alte bacterii multirezistente la medicamente.

**6.1 Terapia antibacteriană.** Răspândirea rapidă a SARS-CoV-2 a crescut necesitatea de dezvoltare a agenților antivirali eficienți împotriva COVID-19. Luând în considerație, că nu existau medicamente disponibile, aprobate clinic, pentru infecția cu SARS-CoV-2, clinicienii luau în considerare peptidele antivirale (remdesivir, ribavirină și favipiravir), antibiotice (azitromicină, doxiciclină, clindamicină, cefalosporine și fluorochinolonă) și terapia transfuzională cu plasmă convalescentă, heparină pentru ameliorarea hipoxiei și corticosteroizi pentru modularea răspunsului infamator [39]. Pacienții cu COVID-19 se prezintă cu manifestări clinice ce includ febră, tuse și infiltrate pulmonare, care seamănă cu infiltrate din cadrul pneumoniei bacteriene. Din moment ce tusea, febra și infiltratele radiologice sunt simptome comune de pneumonie, poate fi necesară terapia antimicrobiană adecvată în timpul spitalizării [40]. Cu toate acestea, rata de coinfecții bacteriene la internare la pacienții cu COVID-19 este extrem de scăzut, astfel utilizarea pe scară largă a antibioticelor este nejustificativă. Prin urmare, antibioticele ar trebui se administrează numai dacă există suspiciunea de pneumonie bacteriană, nu din cauza febrei și a infiltrațiilor radiologice în timpul COVID-19. Una dintre principalele cauze ale coinfecției bacteriene este tulburarea echilibrului microbial al tractului gastro-intestinal din cauza creșterii agenților patogeni oportuniști, cum ar fi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* și *Pseudomonas aeruginosa* în urma administrării necontrolate a antibioticelor [41].

În general, menținerea echilibrului microbial al tractului gastro-intestinal joacă un rol important în menținerea sănătății al fiecăruia individ. În plus, utilizarea fără indicații stricte a antibioticelor modifică diversitatea generală și compoziția

microbiotei intestinale și perturbă echilibrul microbial. Perturbarea microbiotei intestinale cauzate de antibiotice reprezintă un factor de risc pentru ICD. Examinarea pacienților cu coinfectia *C. difficile* și COVID-19 a arătat că ambele infecții pot provoca simptome gastrointestinale, prin urmare, se recomandă screeningul pacienții cu diaree pentru ICD în timpul pandemiei de coronavirus. Mai mult, s-a raportat că ICD complică starea pacienților cu COVID-19, în principal la cei cu prezența comorbidităților și spitalizările anterioare [40]. Aceste constatări evidențiază încă o dată valoarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor, și, de asemenea, indică importanța administrării corecte a antibioticelor, în special în managementul crizei COVID-19.

**6.2 Vârsta înaintată.** Studiile epidemiologice actuale denotă că comorbiditățile sunt asociate cu o susceptibilitate crescută pentru COVID-19 [43]. Pondere comorbidităților crește odată cu îmbătrânirea, pacienții vârstnici sunt mai sensibili la COVID-19 (vârsta medie la deces 75 de ani) și dezvoltă forma mai severă a bolii. Pacienții peste 65 de ani reprezintă aproximativ 80% din spitalizări cu o rată de 23 de ori mai mare de deces în comparație cu persoanele mai tinere [42]. Conform datelor epidemiologice actuale, riscul de deces în rândul pacienților peste 80 de ani, infectați cu SARS-CoV-2 și comorbidități prezente, a fost mai mare decât în grupurile de vârstă mai tânără [40]. Un studiu din China a raportat că rata mortalității cauzată de COVID-19 la pacienții peste 60 de ani a fost semnificativ mai mare decât cei mai tineri (5,3 vs. 1,4%) [44]. Studiile anterioare au sugerat că o posibilă scădere a expresiei ACE2 indusă de infecția SARS-CoV-2 la pacienți vârstnici, în special la cei cu hipertensiune arterială, poate duce la schimbarea reglării angiotensinei II și la exacerbarea proceselor proinflamatorii, ceea ce duce la o severitate și o mortalitate mai mare cauzată de COVID-19 [45]. Expunere la antibiotice și vârsta înaintată (vârsta >65 ani) reprezintă factori de risc stabiliți pentru dezvoltarea ICD [46]. Este bine cunoscut faptul că ICD, este cea mai importantă cauză a diareii acute la toate grupele de vârstă, dar ICD afectează în mod disproporționat persoanele în vârstă, rezultând un risc crescut de morbiditate și mortalitate în rândul acestei populații compromise [46]. Factorii de risc predispozanți care pot fi specifici pentru adulții în vârstă sunt multifactoriale și includ spitalizări frecvente, scăderea imunității și alterarea microbiotei intestinale [47].

**6.3 Consumul de AINS.** Medicamente AINS, cum ar fi aspirina, ibuprofenul, celecoxibul și indometacina sunt utilizate pe scară largă pentru

micșorarea durerii, a inflamației și a febrei [48]. La debut COVID-19, AINS reduc febra, fiind cel mai frecvent simptom al pacienților infectați. Utilizarea medicamentelor antiinflamatoare și imunomodulatorii pot crește potențial prevalența bacteriilor oportuniste și predispun la dezvoltarea coinfectiei [49]. În plus, persoanele în vârstă peste 65 de ani, ca o populație țintă pentru ICD, consumă mai multe medicamente AINS. Aceste medicamente realizează efectele farmacologice prin reducerea producției de prostaglandine (PG), prin inhibarea ciclooxygenazei (COX-1 și COX-2) și modularea răspunsului inflamator al gazdei [50]. Savanții au ajuns la concluzie că AINS pot avea un impact negativ asupra ICD asociate cu tratament antibacterian și au propus o abordare promițătoare pentru ameliorare severitatea ICD prin țintirea căilor de biosinteză a prostaglandinei. Mesada și al. atestă prezența efectelor indometacinei ce provoacă creșterea alterării microbiotei intestinale și exacerbarea colitei induse de infecția cu *C. difficile* Noori et al. formulează că indometacina este capabilă să inducă expresia enzimei de inactivare a prostaglandinei E2 (PGE2) numită 15 - hidroxiprostaglandin dehidrogenaza (Hpgd, 15-PGDH), care poate duce la creșterea producției de PGE2. Pe de altă parte, AINS pot provoca disbioză intestinală. În plus, a fost raportată o posibilă asociere între AINS, în special diclofenac, și diaree în rândul pacienților cu boală asociată cu *C. difficile*, care nu au fost spitalizați sau expuși la agenți antimicrobieni. Suissa și al. constată că administrarea de diclofenac este asociat cu 35% creșterea riscului de a dezvolta boală asociată cu infecția *C. difficile*.

**Concluzie.** Administrarea empirică a preparatelor antibacteriene și AINS, istoric recent de expunerea la asistență medicală, prezența comorbidităților precum boli cardiovasculare sau diabet asociate cu vârsta peste 65 de ani sunt factori predispozanți pentru ICD la pacienții cu COVID-19.

#### Lista abrevierilor

Covid-19=Coronavirus de tip nou  
ICD=Infecția cu *Clostridium difficile*  
AINS=Antiinflamatoare nesteroidiene  
*C. Difficile*= *Clostridium difficile*

TcdA = Toxina A

TcdB = Toxina B

TMPRSS2 = transmembranară serina 2

ACE-2= angiotensina 2

MDR= Rezistența multiplă la medicamente.

**Declarația de conflict de interese.** Autorii declară lipsa conflictului de interese.

**Declarație de finanțare.** Autorii declară lipsa de finanțare.

**Bibliografie:**

1. US Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19) [cited 2020 May 1]. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management>
2. GUAN, WJ. et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. In: *N Engl J Med*. 2020, 382, pp.1708–20.
3. CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. In: *Lancet*. 2020, 395, pp.507–13.
4. WANG, D. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. In: *JAMA*. 2020, 323, pp.1061–9.
5. MAO, R. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. In: *Lancet Gastroenterol. Hepatol*. 2020, 5, pp. 667–678.
6. CHEN, T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. In: *BMJ*. 2020, nr.368.
7. BROWN, KA. et al., Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated *Clostridium difficile* infection. In: *Antimicrob Agents Chemother*. 2013, 57, pp. 2326–32.
8. AZIMIRAD, M. et al. Clostridioides difficile ribotypes 001 and 126 were predominant in Tehran healthcare settings from 2004 to 2018: a 14-year-long cross-sectional study. In: *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1), pp. 1432-1443.
9. LU, R. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. In: *Lancet*. 2020, 395, pp. 565–574.
10. GEORGE, WL. et al. Aetiology of antimicrobial-agent-associated colitis. In: *Lancet*. 1978 15 aprilie.
11. SMITH, AB., SOTO, OCANA, J., ZACKULAR, JP. From Nursery to Nursing Home: Emerging Concepts in Clostridioides difficile Pathogenesis. In: *Infect Immun*. 2020, 22 iunie, p. 88.
12. LESSA, FC. et al. Burden of Clostridium difficile Infection in the United States. In: *N Eng J Med*. 2015, 372, pp. 825–834.
13. HENDAUS, MA., JOMHA, FA. Covid-19 induced superimposed bacterial infection. In: *J Biomol Struct Dyn*. 2021, pp: 4185-4191.
14. WU, A. et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. In: *Cell Host Microbe*. 2020, 27, pp. 325–328.
15. LETKO, M., MARZI, A., MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. In: *Nat Microbiol*. 2020, pp. 562-569.
16. SHANG, J. et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. In: *Nature* 2020, 581, pp. 221–224.
17. OU, T. et al. Hydroxychloroquine-mediated inhibition of SARS-CoV-2 entry is attenuated by TMPRSS2. In: *PLoS Pathog*. 2020, nr.17. e1009212
18. WEIBEL, E. R. Morphometry of the human lung: the state of the art after two decades. In: *Bull Eur Physiother Respir*. 1979, nr. 15, pp. 999–1013.
19. SUÁREZ-FARIÑAS, M. et al. Intestinal inflammation modulates the expression of ACE2 and TMPRSS2 and potentially overlaps with the pathogenesis of SARS-CoV-2-related disease. In: *Gastroenterology*. 2021, nr.160, pp. 287–301.
20. GUO, M. et al. Potential intestinal infection and faecaloral transmission of SARS-CoV-2. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2021, nr.18, pp. 269–283.
21. LIN, W. et al. Association between detectable SARS-CoV-2 RNA in anal swabs and disease severity in patients with coronavirus disease 2019. In: *J. Med. Virol*. 2021, nr.93, pp.794–802.
22. XIAO, F. et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. In: *Gastroenterology*. 2020, nr.158, pp.1831–1833.
23. LIN, L. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. In: *Gut*. 2020, nr.69, pp.997–1001.
24. GUARNER, F. & MALAGELADA, J. R. Gut flora in health and disease. In: *Lancet*. 2003, nr.361, pp. 512–519.
25. BELKAID, Y., HAND, T. Role of the microbiota in immunity and inflammation. In: *Cell*. 2015, nr.157(1), pp.121–141.
26. COSTELA-RUIZ, VJ. et al. SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. In: *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020. nr.54, pp.62-75
27. WEAVER, LK. et al. Microbiota-dependent signals are required to sustain TLR-mediated immune responses. In: *JCI Insight*. 2019, nr.4(1), pp.1–9.
28. YEOH, YK. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. In: *Gut*. 2021. nr.70(4), pp.698-706.
29. TANG, L. et al. Clinical significance of the correlation between changes in the major intestinal bacteria species and COVID-19 severity. In: *Engineering*. 2020. nr.6(10), pp.1178-1184.
30. KHATIWADA, S., SUBEDI, A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. In: *Hum Microb J*. 2020, nr.17.
31. VAN DER LELIE, D., TAGHAVI, S. COVID-19 and the Gut Microbiome: More than a Gut Feeling. In: *mSystems*. 2020, 21 iulie, nr. 5(4), e00453-20
32. ZUO, T. et al. Alterations in gut Microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. In: *Gastroenterology*. 2020, nr.159, pp.944–55.
33. ZUO, T. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. In: *Gut*. 2020. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322294>.
34. LUO, Y., GRINSPAN, LT., FU, Y. et al. Hospital-onset Clostridioides difficile infections during the COVID-19 pandemic. In: *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020, Sep, nr.42(9), pp.1165-1166.
35. KALINKOVICH, A., LIVSHITS, G. A cross talk between dysbiosis and gut-associated immune system governs the development of inflammatory arthropathies. In: *Semin Arthritis Rheum*. 2019. Dec, nr.49(3), pp.474-484.
36. SCHMULSON, M., GHOSHAL, UC., BARBARA, G. Managing the inevitable surge of post-COVID-19 functional gastrointestinal disorders. In: *Am J Gastroenterol*. 2021. nr. 116(1), pp.4–7.
37. YOON, MY, YOON, SS. Disruption of the gut ecosystem by antibiotics. In: *Yonsei Med J*. 2018. nr. 59, pp.4–12.
38. HORVAT, S., RUPNIK, M. Interactions between clostridioides difficile and fecal microbiota in in vitro batch model: growth, sporulation, and microbiota changes. *Front Microbiol*. 2018, nr.9, p.1633.
39. LASZKOWSKA, M. et al. Prevalence of Clostridioides difficile and other gastrointestinal pathogens in patients with COVID-19. In: *Dig Dis Sci*. 2021. Dec, nr.66(12), pp.

- 4398-4405
40. CHUNXI, LI. et al. The gut microbiota and respiratory diseases: new evidence. In: *J Immunol Res*. 2020.31 iulie.
  41. BENTIVEGNA, E. et al. Reduction of multidrug-resistant (MDR) bacterial infections during the COVID-19 pandemic: a retrospective study. In: *Int J Environ Res Public Health*. 2021, nr.18, p.1003.
  42. SANDHU, A. et al. Clostridioides difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. In: *Emerg. Infect. Dis*. 2020, 26(9),pp. 2299–2300.
  43. LUCIANI, M. et al. Coinfection of tuberculosis pneumonia and COVID-19 in a patient vaccinated with Bacille Calmette-Guérin (BCG): case report. In: *SN Compr Clin Med*. 2020, nr.2, pp.2419–2422.
  44. LUCIANI, M. et al. Recurrent COVID-19 pneumonia in the course of chemotherapy: consequence of a weakened immune system. In: *J Med Virol*. 2021, nr.93, pp.1882–1884.
  45. LOPETUSO, LR. et al. The impact of COVID-19 pandemic on IBD endoscopic procedures in a high-volume IBD Center. In: *Endosc Int Open*. 2020, nr.8, pp.980–84.
  46. YACOUBA, A., OLOWO-OKERE, A., YUNUSA, I. Repurposing of antibiotics for clinical management of COVID-19: a narrative review. In: *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021, nr. 20, p.37.
  47. HUTTNER, BD. et al. COVID-19: don't neglect antimicrobial stewardship principles. In: *Clin Microbiol Infect*. 2020, nr.26, pp.808–810.
  48. FERREIRA, EO., PENNA, B., YATES, EA. Should we be worried about Clostridioides difficile during the SARS-CoV2 pandemic? In: *Front Microbiol*. 2020, 29 sep. nr.11:581343.
  49. LIBERTINI, G. et al. Age-related dysfunctions: evidence and relationship with some risk factors and protective drugs. In: *Biochemistry*. 2019, nr. 84, pp.1442–1450.
  50. KANG, SJ., JUNG, SI. Age-related morbidity and mortality among patients with COVID-19. In: *Infect Chemother*. 2020, nr. 52, pp.154–64.
  51. WANG, W., TANG, J., WEI, F. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. In: *J Med Virol*. 2020, nr.92, pp.441–447.
  52. GRANATA, G. et al. The burden of clostridioides difficile infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian hospitals (CloVid). In: *J Clin Med*. 2020, nr.9, p.3855.
  53. ALGHATRIF M, CINGOLANI O, LAKATTA EG. The dilemma of coronavirus disease 2019, aging, and cardiovascular disease: insights from cardiovascular aging science. In: *JAMA Cardiol*. 2020, nr.5, pp.747–8.
  54. LOO, VG. et al. Host and pathogen factors for Clostridium difficile infection and colonization. In: *N Engl J Med*. 2011, nr.365, pp.1693–1703.
  55. DONSKEY, CJ. Clostridium difficile in older adults. In: *Infect Dis Clin North Am*. 2017 nr.31, pp.743–756.
  56. MICALLEF, J., SOEIRO, T., ANNIE-PIERRE, JB. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, pharmacology, and COVID-19 infection. In: *Therapie*. 2020, nr.75, pp.355-362.
  57. WONGRAKPANICH, S. et al. A comprehensive review of non-steroidal anti-inflammatory drug use in the elderly. In: *Aging Dis*. 2018, nr. 9, pp.143-150.
  58. ESBA, LCA. et al. Ibuprofen and NSAID use in COVID-19 infected patients is not associated with worse outcomes: a prospective cohort study. In: *Infect Dis Ther*. 2021, nr. 10, pp. 253–268.
  59. MASEDA, D. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs alter the microbiota and exacerbate clostridium difficile colitis while dysregulating the inflammatory response. In: *mBio*. (2019) vol. 10:e02282–18.
  60. NOORI, M., YADEGAR, A., ZALI, MR. A complex scenario of nonsteroidal anti-inflammatory drugs induced prostaglandin E2 production and gut microbiota alteration in clostridium difficile-infected mice. In: *mBio*. 2020. vol.11:e02596–19.
  61. SUISSA, D. et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Clostridium difficile-associated 375.