

Particularități în infecțiile bacteriene severe la pacienții cu infecție HIV, utilizatori de droguri injectabile

Irina Ianache¹, Cristiana Oprea^{1,2}

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Victor Babeș”, București, România

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

REZUMAT

Consumul de droguri injectabile a devenit în ultima perioadă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel global, cât și în România. Incidența infecției HIV și a hepatitelor virale la utilizatorii de droguri injectabile a înregistrat în țara noastră o creștere alarmantă, mai ales în contextul apariției unor noi substanțe (denumite etnobotanice) cu efect înalt adictiv, care asociază comportamente nesterile de injectare și efecte nocive încă insuficient cunoscute. Pe fondul imunodepresiei secundare infecției HIV la acești pacienți pot să apară complicații infecțioase severe, cu evoluție clinică nefavorabilă și risc crescut de deces.

În acest articol vom prezenta principalele infecții bacteriene care sunt mai frecvent diagnosticate la utilizatorii de droguri injectabile.

Endocarditele bacteriene la IDU sunt produse cel mai frecvent prin infecția valvelor tricuspide cu *Staphylococcus aureus*.

Alte infecții descrise mai frecvent la acești pacienți sunt cele cu localizare la nivel cutanat/țesuturi moi, infecții ale tractului respirator (pe fondul alterării mecanismelor locale de apărare) și infecții cu transmitere sexuală, în contextul unui comportament sexual la risc, influențat frecvent de consumul de droguri recreative, practică cunoscută sub numele de „ChemSEX”, mai ales în rândul bărbaților care au raporturi sexuale cu persoane de același sex. La acești pacienți, utilizatori de droguri injectabile, au fost descrise și cazuri de botulism și tetanos, cu poartă de intrare la nivelul plăgii de injectare și chiar epidemii de antrax.

Pacienții seropozitivi HIV care utilizează droguri injectabile necesită îngrijiri complexe, deseori multidisciplinare și, uneori, intervenție chirurgicală.

Cuvinte cheie: consumatori droguri injectabile, infecție HIV, infecții bacteriene severe, ChemSEX

Date generale despre consumul de droguri injectabile în Europa și România

Deși există variate modalități de administrare a drogurilor, consumul lor pe cale injectabilă reprezintă o adevărată provocare la nivel mondial, atât din punct de vedere economic, social și juridic, cât din punct de vedere medical: atât direct, prin supra-doză, cât și indirect, prin răspândirea infecțiilor cu transmitere pe cale parenterală (1).

Spre deosebire de celelalte căi de administrare a drogurilor (prin inhalare pe cale nazală, fumat sau pe cale orală), administrarea drogurilor pe cale injectabilă se asociază cu o absorbție și metabolizare mai rapidă a substanțelor administrate, traversarea

barierei hematoencefalice în timp mai scurt și efect adictiv mai puternic (2).

La nivel global, se estimează că există aproximativ 13 milioane de utilizatori de droguri injectabile, numărul lor fiind variabil de la o regiune la alta. Aproximativ 10% sunt infectați cu virusul HIV, 67% cu virusul hepatitic C, iar numărul estimat al celor coinfectați HIV-VHC este de 1,1 milioane (3).

Opiaceele, dar și alte substanțe cum ar fi cocaina, amfetaminele și substanțele psihostimulante, sunt considerate în Europa principalele droguri care provoacă probleme medicale majore, din cauza administrării lor pe cale injectabilă (4).

Corresponding author:

Dr. Irina Ianache

E-mail: ianacheirina@gmail.com

Article History:

Received: 6 December 2017

Accepted: 16 December 2017

Ultimele raportări indică o tendință de scădere a prevalenței consumului injectabil de heroină, de la 43% în 2006 la 33% în 2014, cu variații semnificative de la o țară la alta (între 11% și 90%) (4). În paralel cu creșterea consumului injectabil de substanțe psihostimulante, s-a observat o creștere alarmantă a numărului de cazuri noi diagnosticate cu infecție HIV (de cel puțin 3 ori mai mare comparativ cu utilizatorii aceluiași droguri, dar cu alte căi de administrare), explicată în contextul asocierii unui comportament nesteril de injectare și a unui comportament sexual la risc (5). Comparativ cu opioidele, substanțele stimulante au un timp de înjumătățire mai scurt, motiv pentru care necesită injectări multiple. Administrarea repetată a drogurilor se asociază cu utilizarea la comun a instrumentarului nesteril de injectare, crescând riscul transmiterii infecțiilor pe cale parenterală (6). Utilizatorii de droguri psihostimulante injectabile adoptă un comportament sexual cu risc crescut, având un număr mai mare de parteneri, un număr mai mare de raporturi sexuale cu parteneri ocazionali, au deseori raporturi sexuale neprotejate sau practică sex comercial, acest prototip fiind mai des întâlnit în rândul bărbaților ce întrețin relații sexuale cu persoane de același sex (MSM) (5).

Incepând cu anul 2011 România și Grecia au captat atenția publică internațional prin creșterea alarmantă a consumului de droguri injectabile (4). Dacă în perioada 2007-2010 țara noastră raporta numai câteva cazuri de infecție HIV la pacienții din grupe vulnerabile (incidența 1-3%), începând cu anul 2011 s-a observat o creștere marcată a numărului de cazuri noi datorate consumului de droguri injectabile, cu o creștere progresivă până în 2013. Incidența maximă a fost de 30% în 2012, iar din 2014 s-a observat un trend descendent (incidența 16% în 2016) (7). Acest trend de tip ascendent până în 2013-2014 a fost putut fi explicat prin modificările pattern-ului de injectare survenite pe fondul accesibilității tot mai mari a drogurilor psihostimulante, cunoscute și sub numele de „etnobotanice” și respectiv a reducerii programelor de harm-reducție (8). O dată cu trecerea în ilegalitate a acestor substanțe și a închiderii magazinelor „de vise” prin care se comercializau, numărul consumatorilor de droguri injectabile și incidența infecției HIV la acești pacienți a început să scadă progresiv. (9).

Drogurile etnobotanice sunt catinone sintetice (derivate din planta de khat - *Catha edulis*), ce mi-

mează efectele altor droguri cum ar fi cocaina, MDMA sau ecstasy. Pe lângă efectele stimulante amfetamin-like, mulți utilizatori de droguri injectabile au considerat ca aceste droguri sunt mai sigure și ca, făcând trecerea de la heroină la aceste substanțe, denumite etnobotanice, ar putea să scape de alte adicții la opioide. Deoarece au un timp de înjumătățire scurt, etnobotanicele necesită administrări multiple (6-10 ori/zi), crescând rata de utilizare în comun a seringilor, și favorizând în consecință răspândirea infecțiilor virale cu transmitere parenterală. Astfel, mulți consumatori de opioide care au încercat să renunțe la adicția lor prin înlocuirea heroinei cu etnobotanicele, au sfârșit prin a fi dependenți de ambele droguri (10-12).

Infecții bacteriene severe la utilizatorii de droguri injectabile

Pacienții seropozitivi HIV dezvoltă deseori numeroase infecții oportuniste și infecții bacteriene severe pe fondul imunodepresiei asociate, tuberculoza fiind una din principalele cauze de deces la acești pacienți (13).

Deși majoritatea complicațiilor infecțioase aparute la utilizatorii de droguri injectabile au fost descrise și înainte de izbucnirea epidemiei HIV, în contextul imunodepresiei secundare acesteia, incidența și severitatea lor a crescut iar evoluția clinică a devenit mai severă.

O serie de factori de risc au fost incriminați pentru a explica frecvența crescută a acestor patologii, dintre aceștia cei mai importanți fiind utilizarea în comun a unui instrumentar nesteril de injectare, igiena dentară deficitară, consumul de alcool și tutun și sexul comercial. În plus, acești pacienți asociază și un portaj crescut de microorganisme la nivelul pielii și mucoaselor și prezintă deseori alterarea reflexelor de tuse și strănut favorizând aspirarea microorganismelor. Acești pacienți au un acces redus la serviciile de sănătate sau evită din proprie inițiativă controalele medicale de rutină și screening-ul infecțiilor pentru care prezintă un risc crescut (14).

Infecții ale endocardului

Una din cele mai frecvente cauze de spitalizare a pacienților utilizatori de droguri injectabile este suspiciunea de endocardită bacteriană. Datele din literatură sugerează că riscul de a dezvolta endocardită crește direct proporțional cu durata consumului

de droguri pe cale injectabilă. Incidența endocarditelor bacteriene la utilizatorii de droguri injectabile este estimată la 2-5%, cel mai frecvent fiind vorba de tineri de sex masculin, cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani. Mortalitatea asociată endocarditei bacteriene la această categorie de pacienți este de aproximativ 5-10% (14-16).

Se estimează că pe fondul imunodepresiei generată de infecția HIV, incidența, morbiditatea și rata de recurență a endocarditelor este crescută. Mortalitatea în schimb pare să fie influențată mai mult de agentul patogen cauzal și de valva afectată, statusul HIV nefiind un factor determinant major (14). S-a observat totuși că gradul de mortalitate este mai ridicat la pacienții cu un număr de limfocite CD4 sub 200/mm³ sau la cei care prezintă concomitent și alte afecțiuni definiții SIDA (15,17).

Consumul injectabil de droguri favorizează apariția afectării cardiace printr-o varietate de mecanisme, soluțiile injectate conținând diverse materiale (de exemplu talc), ce pot afecta valvele inimii. În plus, pe fondul igienei deficitare, prin injectare pătrund în circulația sangvină un număr foarte mare de bacterii, ce vor favoriza apariția bolii. Drogurile cu timp de înjumătățire mai scurt (de ex. cocaina sau drogurile etnobotanice), necesită administrări multiple, favorizând creșterea încărcăturii bacteriene sangvine și, în consecință, riscul de dezvoltare a endocarditei (15,16).

O febra de cauză necunoscută la un utilizator de droguri injectabile cu infecție HIV, ridică o suspiciune mare de endocardită bacteriană. Cu toate acestea diagnosticul necesită investigații de specialitate, deoarece, la această categorie de pacienți, febra poate să apară și în diferite alte patologii (inclusiv ca reacție de hipersensibilitate la drogurile injectate) (14,16).

Utilizatorii de droguri injectabile dezvoltă deseori endocardite la nivelul valvelor tricuspide, absența manifestărilor sistemice fiind caracteristică în aceste cazuri. Se consideră că heroina favorizează creșterea presiunii la nivelul arterei pulmonare, crescând turbulențele la nivelul valvei tricuspide și favorizând astfel afectarea acesteia (14-16). În plus, drogurile fiind administrate pe cale injectabilă, valvele drepte vor fi primele ce vor intra în contact cu sângele ce conține materialul infectios injectat, în cele mai multe cazuri fiind vorba de valva tricuspida (15,16). Au fost raportate însă și cazuri de afectare a valvelor mitrală sau aortică și chiar afectare

concomitentă a valvelor stânga și drepte (16). Astfel, cocaina și drogurile de tipul metamfetaminelor cresc sarcina de întoarcere cardiacă favorizând apariția turbulențelor la nivelul valvelor mitrală și aortică și afectarea secundară a acestora. Tipul afectării cardiace poate fi estimat și în funcție de drogul injectat (18-20).

Culturile bacteriene recoltate se pozitivează în general la pacienții cu endocardită de valvă tricuspida (16,19). Agentul patogen cel mai des incriminat este *Staphylococcus aureus*, deseori fiind vorba de stafilococi metilino-sensibili (MSSA). Stafilococii metilino-rezistenți (MRSA), streptococii, bacilii gram negativi, fungii sau patogenii din grupul HACEK (*Haemophilus* species, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*) au fost raportați în cazuri mai rare. *Pseudomonas aeruginosa* a fost asociat cu afectare concomitentă a mai multor valve (14-16,19). *Bartonella* spp trebuie luată în considerare ca etiologie posibilă în cazurile de endocardită de valvă dreaptă cu hemoculturi negative (16).

Endocarditele de valvă tricuspida cu stafilococ auriu la pacienții utilizatori de droguri injectabile au în general evoluție și prognostic bun și răspuns favorabil la tratament, iar rata de mortalitate este scăzută (14,19). Endocarditele de valvă stânga, cu etiologie diferită de cea stafilococică au însă un prognostic mai puțin favorabil, asociind un risc major de complicații și mortalitate crescută. Un rol important în evoluția clinică este reprezentat de gradul de afectare al valvei și de insuficiența cardiacă congestivă ce apare ca și consecință a afectării cardiace. Riscul de embolii septice cu diseminare sistemică (în special la nivel cerebral) și insuficiența multiplă de organ, sunt factori ce favorizează creșterea mortalității la acești pacienți. Datorită persistenței unui comportament la risc, incidența recurențelor la utilizatorii de droguri injectabile este crescută, știut fiind faptul că o valvă anterior afectată este mult mai susceptibilă la infecții comparative cu o valvă nativă. Astfel un tratament de lungă durată cu antibiotice cu spectru larg și tratamentul chirurgical sunt esențiale la acești pacienți (14,16,19).

Infecții cutanate și la nivelul țesuturilor moi

Utilizatorii de droguri injectabile solicită frecvent asistență medicală specializată pentru infecții

cutanate și de părți moi. Acești pacienți prezintă deseori astfel de complicații, pe fondul prezenței agenților patogeni pe piele, favorizând inocularea lor la nivelul plăgilor prin injectare în condiții nesterile atât pe cale intravenoasă, intramusculară cât și subcutanată. Spectrul afecțiunilor cutanate și de părți moi variază de la infecții necomplicate cum ar fi celulite, abcese, erizipele și flegmoane, până la afecțiuni cu risc vital de tipul tromboflebitelor septică sau al fasciitelor necrozante (14, 21, 22).

Consumatorii de droguri injectabile prezintă deseori leziuni cronice ale pielii și a sistemului vascular din cauza injectărilor repetate cu formare de cicatrici, răni, edeme sau apariție de adenopatii. Astfel, ei au tendința de a neglija leziunile noi apărute în contextul administrării injectabile a drogurilor, ceea ce duce deseori la stabilirea tardivă a diagnosticului, și, în consecință, a administrării cu întârziere a tratamentului adecvat.

Semnele clasice ale inflamației, cu temperatură locală crescută, hiperemie, edem și durere, cu sau fără febră, nu trebuie neglijate. Prezența bacteriemiei este sugestivă pentru severitatea afecțiunii, indicând empiem sau infecții endovasculare (14, 23). Agenții patogeni responsabili pentru aceste infecții sunt în general cei reziduali la nivel cutanat, cel mai frecvent întâlniți fiind streptococii de grup A sau alți streptococi și stafilococul auriu, semnalandu-se o tendință de creștere a infecțiilor cu MRSA (14, 23).

Fasceitele necrozante, miozitele și tromboflebitele septice sunt considerate urgențe medicale și chirurgicale, având potențial amenințător de viață. Deși frecvența lor este mai mică, prezența crepitațiilor la nivel cutanat trebuie să ridice întotdeauna un semnal de alarmă pentru clinician. Etiologia acestor infecții severe este în general polimicrobiană, fiind incriminate bacterii gram negative și gram pozitive, aerobe și anaerobe. Managementul acestor afecțiuni cuprinde un tratament antibiotic intens, cu spectru larg, administrat pe cale parenterală și intervenție chirurgicală cu drenaj și debridarea țesuturilor devitalizate și a necrozelor (14).

Ulcerele cutanate la utilizatorii de droguri injectabile se manifestă sub formă de inflamație granulomatoasă și necroză, au risc de suprainfecție și apar frecvent la pacientele de sex feminin care își injectează drogurile subcutanat. Au fost descrise cazuri de tromboflebită septică din cauza injectării

cu seringi nesterile, situații în care se impune un tratament chirurgical și ligaturare venoasă (14).

Consumul de droguri injectabile se mai poate asocia și cu apariția infecțiilor cutanate și de părți moi, ce pot avea ca etiologie bacterii formatoare de spori din speciile *Clostridium* și *Bacillus*. Astfel, au fost raportate cazuri de botulism cu poartă de intrare la nivelul plăgilor, tetanos și chiar antrax, acestea fiind considerate cauze rare, dar deosebit de severe de sepsis cu punct de plecare la nivel cutanat. (14, 21, 24, 25).

Începând cu anul 2013 au fost descrise mai multe cazuri de botulism în țări ca Norvegia, Germania sau Marea Britanie. S-a considerat că sursa acestor infecții a fost heroina contaminată cu spori de *Clostridium botulinum*. *Bacillus cereus* a fost identificat ca fiind agentul cauzal al unor infecții cutanate la consumatorii de amfetamine pe cale injectabilă din Norvegia, la începutul anului 2016 (26).

Antraxul cu transmitere prin consum de droguri pe cale intravenoasă a fost descris pentru prima dată în anul 2000 în Norvegia, ulterior fiind raportate mai multe cazuri aparute în două valuri epidemice: în perioada 2009-2010 în Scoția, Anglia și Germania și între anii 2012 și 2013 în Marea Britanie, Franța, Danemarca și Germania. Deși nu se cunoaște sursa exactă a infecției, s-a considerat că heroina contaminată cu spori ar fi fost administrată fie subcutanat, fie injectată direct la nivelul țesuturilor moi (21,24,27,28). Evoluția clinică este severă și se poate complica cu apariția de celulite sau fasceite necrozante, de aceea diagnosticul și inițierea timpurie a tratamentului corect sunt esențiale pentru o evoluție favorabilă a bolii (24,28). În caz de antrax cu transmitere prin droguri injectabile, pe lângă tratamentul antibiotic și administrarea de imunoglobuline, este necesară și terapia chirurgicală. Rata mortalității este estimată la aproximativ 30% (21,29)

Infecții respiratorii

Se estimează că utilizatorii de droguri injectabile prezintă un risc de zece ori mai mare comparativ cu populația generală de a dezvolta infecții la nivelul tractului respirator superior. Mecanismele de apărare locală ale organismului (clearance-ul muco-ciliar și activitatea macrofagelor) sunt afectate în contextul consumului de tutun și al drogurilor

ilicite. În plus, opioidele au capacitatea de a altera reflexul de tuse și strănut și contribuie la perturbarea mecanismelor de apărare ale organismului (30).

În contextul infecției HIV, riscul de apariție a pneumoniei și a sepsisului este de asemenea crescut, fiind estimat a fi de 4-5 ori mai mare comparativ cu consumatorii de droguri seronegativi, în special atunci când numărul limfocitelor CD4 scade sub 350 cel/mm³.

Agenții patogeni incriminați sunt cei cunoscuți a fi responsabili de pneumonia comunitară în populația generală: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* și *Klebsiella pneumoniae* (14). Utilizatorii de droguri injectabile dezvoltă mai frecvent pneumonie de aspirație și, pe fondul imunodepresiei, sunt mai vulnerabili la infecția cu virus gripal (30).

De-a lungul timpului au fost mai mulți autori care au încercat să identifice o posibilă legătură între drogul consumat și afecțiunea pulmonară predominantă, astfel ca, pe lângă alterarea reflexelor de tuse și strănut, narcoticele au ca efect și diminuarea conștienței, favorizând apariția pneumoniei de aspirație, respectiv a abceselor pulmonare. În cazul metamfetaminelor nu s-a identificat însă o relație directă între administrarea parenterală și infecțiile la nivelul tractului respirator (30).

Infecții cu transmitere pe cale sexuală

Utilizatorii de droguri, atât injectabile cât și neinjectabile, asociază frecvent boli cu transmitere pe cale sexuală, riscul fiind mai crescut în contextul în care practică sex comercial pentru a obține droguri sau în cazul comportamentelor sexuale cu risc crescut în care se pot angaja sub influența drogurilor (30).

Dintre drogurile neinjectabile, crack-ul (cocaina care se fumează) se asociază frecvent cu bolile cu transmitere sexuală, pentru ca are ca efect creșterea ignoranței consumatorilor față de pericolul transmiterii bolilor pe aceasta cale (30, 31). Incidența infecțiilor cu transmitere pe cale sexuală a cunoscut un trend ascendent în ultimii ani în contextul utilizării tot mai frecventă de către anumite grupuri vulnerabile de pacienți a drogurilor recreaționale, cunoscute sub numele de “CHEMS” sau “club/party drugs”. Importanța și gravitatea acestei probleme este accentuată în contextul în care utilizarea acestor droguri se asociază cu o frecvență mai mare a

practicilor sexuale cu risc crescut, cu utilizarea în comun a seringilor și cu creșterea ignoranței cu privire la riscul de transmitere a virusului HIV sau a altor boli cu transmitere sexuală. Utilizarea acestor substanțe a fost raportată tot mai frecvent la barbații tineri, homosexuali, ce frecventează barurile, cluburile sau diverse evenimente sociale. (32-34).

Utilizarea drogurilor pentru sex este cunoscută sub denumirea “ChemSEX”, cele mai frecvente substanțe utilizate în acest scop fiind mefedrona, metamfetamina – “crystal metamfetamina” și GBH/GBL. Mefedrona face parte din familia catinonelor, având structură similară cu amfetamina și MDMA. Comercializată sub formă de “săruri de baie” sau “îngrășăminte pentru plante”, are ca efect o stare euforică, creșterea capacității de concentrare și creșterea marcată a apetitului sexual. Similar, metamfetamina sub formă de cristale are ca efecte creșterea euforiei, a energiei, a impulsivității, pierderea inhibițiilor, creșterea toleranței la durere și stimulare sexuală accentuată. GBH/GBL (Gammahydroxybutyrate/Gammabutyrolactone) au ca mecanism de acțiune blocarea receptorilor pentru acidul gamma-aminobutiric (GABA), neurotransmițător cunoscut ca fiind unul dintre cei mai puternici inhibitori centrali (35-38).

ChemSEX presupune dezinhibare sexuală extremă, de lungă durată și contacte sexuale numeroase, cu parteneri multipli. Deseori persoanele care consumă aceste droguri și practică acest comportament sexual la risc, doresc să își depășească complexe de inferioritate, teama de respingere, timiditatea sau frustrările sexuale, încercând astfel să uite de eșecurile și problemele din trecut, de abuzurile sexuale sau chiar de singurătate. Mulți vor să aparțină unei comunități, să fie conectați cu alții sau o fac pur și simplu pentru că “toată lumea o face” (“ChemSEX culture”) (32-34).

Drogurile recreaționale și “ChemSEX-ul” au devenit în ultima perioadă o problemă importantă de sănătate publică, mai ales în rândul comunităților de homosexuali, în special în țările Europei de vest. (35-37,39,40).

Cele mai frecvente infecții bacteriene cu transmitere sexuală care au fost raportate la acești pacienți sunt: sifilisul, gonoreea, infecțiile cu *Chlamydia trachomatis* și *Trichomonas vaginalis* (30,41).

Incidența crescută a infecției cu virus Herpes simplex 2 (HSV-2) la pacienții consumatori de dro-

guri injectabile ar trebui să ridice un semnal de alarmă și cu privire la riscul de transmitere pe cale sexuală a virusului HIV (41,42).

Managementul utilizatorilor de droguri injectabile seropozitivi HIV reprezintă o adevărată provocare pentru sistemul medical, cu impact socio-economic și medical deosebit de important. Pe fondul imunodepresiei secundare infecției HIV, acești pa-

cienți pot dezvolta atât infecții oportuniste, cât și infecții bacteriene severe, deseori fiind urgențe medico-chirurgicale, cu potențial de evoluție nefavorabilă. Astfel, cunoașterea pattern-ului infecțiilor bacteriene frecvent asociate cu administrarea injectabilă a drogurilor și a agenților etiologici frecvent incriminați, poate duce la scăderea morbidității și mortalității la această categorie de pacienți.

Conflict of interest: none declared

Financial support: none declared