



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Infección nosocomial. Fundamentos y actuación clínica

Infecciones producidas por *Clostridium difficile*[☆]

Dolors Rodríguez-Pardo^{a,*}, Beatriz Mirelis^b y Ferran Navarro^b

^a Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Servicio de Microbiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau, Departament de Genètica i de Microbiologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de noviembre de 2012

Aceptado el 13 de diciembre de 2012

On-line el 12 de febrero de 2013

Palabras clave:

Infección por *Clostridium difficile*

Patogenicidad

Epidemiología

R E S U M E N

La epidemiología de la infección por *Clostridium difficile* ha sufrido importantes cambios en la última década, tanto en Estados Unidos como en Europa, con un incremento del número y severidad de los casos, peor respuesta clínica a los tratamientos habituales y mayor porcentaje de recaídas. Estos cambios fueron atribuidos a la aparición y diseminación de una cepa epidémica conocida como cepa B1/NAP1/027 que se convirtió en endémica en determinadas áreas, aunque también han sido descritos otros clones epidémicos (pe: los pertenecientes al ribotipo 078). Ante esta situación, las guías de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad han sido recientemente actualizadas y nuevos métodos diagnósticos han sido implementados. El objetivo de esta revisión es presentar una revisión sobre la situación actual de la infección producida por *Clostridium difficile*, su patogenia, los métodos diagnósticos existentes, las opciones de tratamiento y las medidas de prevención y control de casos.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Infections caused by *Clostridium difficile*

A B S T R A C T

The epidemiology of *Clostridium difficile* infections (CDIs) has dramatically changed over the last decade in both North America and Europe, and it has become more frequent, more severe, more refractory to standard therapy, and more likely to relapse. These changes have been associated with the emergence of a "hypervirulent" strain known as BI/NAP1/027 which has become endemic in some areas, although, other hypervirulent genotypes (e.g. PCR ribotype 078) have also been described. To reduce the incidence of CDIs, the diagnostic guidelines on diagnosis and treatment methods have been recently updated. The aim of this review is to highlight the recent epidemiological data on CDIs and to provide an overview of the pathogenicity of the infection, diagnostic approaches, old and new treatment options, and current knowledge of infection control measures.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Infecciones producidas por *Clostridium difficile*

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo esporulado, anaerobio estricto, asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa^{1,2}. Causa una infección del colon que se manifiesta como un cuadro diarreico que aparece frecuentemente tras el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la flora de este órgano². Estudios realizados en Estados Unidos, en Canadá y en Europa han demostrado un importante aumento de la incidencia

de los casos de diarrea asociada a *C. difficile* (DADC) desde finales de los años noventa, convirtiéndose en una importante causa de morbilidad y mortalidad^{1,3-5}. Actualmente *C. difficile* es la principal causa de diarrea en pacientes adultos hospitalizados, aunque también se han descrito episodios a nivel comunitario¹. El objetivo de este artículo es presentar una revisión sobre la situación actual de la infección producida por *C. difficile*.

Epidemiología

C. difficile forma parte de la flora fecal normal en el 1-3% de los residentes de la comunidad y en más del 20% de los adultos hospitalizados^{2,4}. Se encuentra en las heces de pacientes sintomáticos y asintomáticos y el contagio se produce, a menudo, dentro del hospital en un entorno contaminado por esporas, por lo que el riesgo aumenta en proporción a la duración de la hospitalización^{2,4}. Es común que los recién nacidos sanos sean

[☆] Nota: Sección acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dolorodriguez@vhebron.net (D. Rodríguez-Pardo).

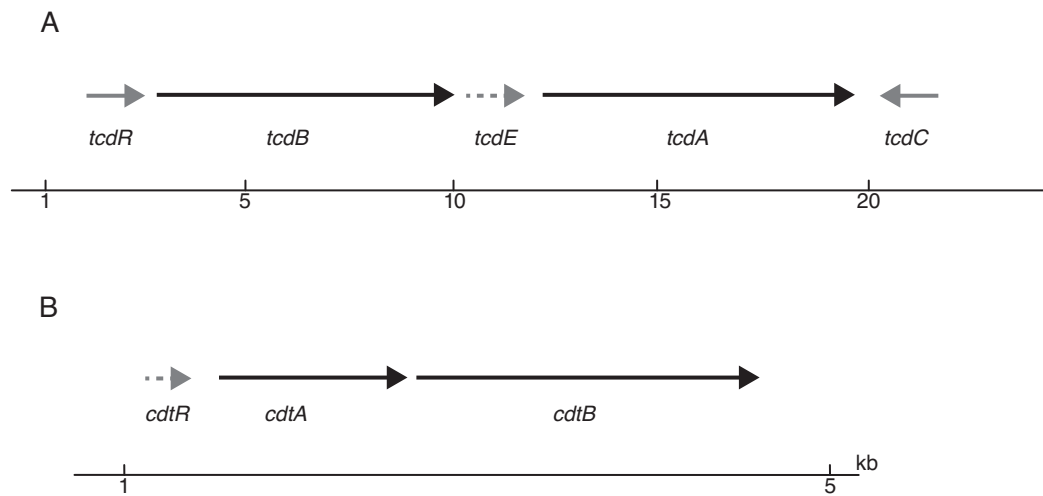


Figura 1. A) Esquema del locus de patogenicidad (PaLoc) que contiene los genes que codifican las 2 toxinas *tcdA* y *tcdB* (flechas negras), los genes reguladores *tcdR* y *tcdC* (flechas grises) y la holina *tcdE* (flecha punteada). B) Región que codifica la transferasa de *Clostridium difficile*, también conocida como toxina binaria.

portadores asintomáticos de *C. difficile* en heces, con tasas que rebasan el 50% en los 6 primeros meses de vida, pero es rara la enfermedad en esta población, probablemente porque su intestino no expresa los receptores para la toxina². *C. difficile* afecta especialmente a pacientes mayores de 65 años (tasas de incidencia de hasta 228 casos/100.000 habitantes) internados en hospitales y centros geriátricos, en quienes, debido a la coexistencia de diferentes comorbilidades, el consumo de antibióticos es muy elevado^{1,2,4}. También se han descrito brotes de DACD que afectan a grupos de población considerados como de riesgo bajo (jóvenes de la comunidad, puérperas, niños mayores de 2 años, etc.)¹.

Desde el punto de vista epidemiológico se han producido cambios importantes desde finales de los años noventa en la incidencia de la enfermedad producida por *C. difficile*. Entre los años 2000 y 2005 se duplicaron los casos de DACD en los hospitales estadounidenses de agudos⁶, y algunos hospitales de Montreal (Quebec) reportaron tasas 4 veces superiores en comparación con las encontradas en el año 2000⁷. Estos cambios fueron atribuidos a la aparición y la diseminación de una cepa epidémica conocida como cepa B1/NAP1/027 (por presentar el patrón de restricción [REA] tipo B1, el patrón de campo pulsado NAP1, pertenecer al ribotipo 027 y tener, además, el toxinotipo III), que se encontró en Estados Unidos, en Canadá y en algunos países europeos, como el Reino Unido, Bélgica, Alemania y Holanda^{1,5,8}. Este clon de *C. difficile* B1/NAP1/027 se estudió en profundidad, observando que presentaba una mayor virulencia, asociada a la expresión de la toxina binaria y a la mutación en el gen regulador *tcdC*, y mostraba además resistencia a fluoroquinolonas⁵. La diseminación de esta cepa epidémica condicionó un incremento del número de fracasos terapéuticos y una mayor mortalidad asociada a esta patología (del 6 al 14% de los casos a los 30 días, aunque puede alcanzar el 30% en los casos de megacolon tóxico)^{1,7}. De todos modos, el incremento de las infecciones por *C. difficile* no puede atribuirse solo a este clon, ya que en Europa, dependiendo del país, se han descrito otros, como los pertenecientes a los ribotipos 001, 053 y 106, o el 078, que posee un mecanismo similar de hiperproducción de toxinas y, por tanto, también es capaz de producir brotes de la enfermedad⁹⁻¹¹. En España existen pocos datos sobre los ribotipos de *C. difficile* circulantes. En el contexto de un estudio realizado durante el año 2009 en la ciudad de Barcelona en el que participaron 17 hospitales, se realizó el ribotipado de 147 cepas y se observaron 48 ribotipos diferentes, siendo los más comunes el 241 (26%), el 126 (18%) y el 078 (7%), sin que se detectara ningún 027 (datos propios, no publicados).

Patogenia de la diarrea asociada a *Clostridium difficile*

La infección por *C. difficile* es consecuencia de la ingestión de esporas de *C. difficile* toxigénico que resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan el colon, donde elaboran diversas toxinas que inician una serie de fenómenos que culminan con la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas². Estas pseudomembranas se manifiestan como placas amarillo-blanquecinas de 1-2 mm de diámetro que al evolucionar la enfermedad se unen hasta confluir en toda la pared del colon. En el estudio microscópico las pseudomembranas contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares, y la mucosa subyacente está infiltrada por neutrófilos.

Todas las cepas de *C. difficile* toxigénico presentan un locus de patogenicidad (PaLoc) que mide unos 19,6 kb. Este locus está formado por 5 genes (*tcdA*, *tcdB*, *tcdC*, *tcdE* y *tcdR*) (fig. 1). Los genes *tcdA* y *tcdB* codifican dos toxinas TcdA y TcdB¹² (toxinas A y B, respectivamente), ambas responsables de la patogenicidad de *C. difficile*. El gen *tcdR* actúa como regulador positivo de la expresión de *tcdA* y *tcdB*, mientras que *tcdC* actúa como regulador negativo, evitando la expresión de todo el PaLoc. Finalmente, *tcdE* codifica una holina que se encargara de hacer poros en la membrana citoplasmática que permite la liberación de las toxinas¹². Tanto TcdA como TcdB son citotoxinas con actividad glucosiltransferasa, causando la interrupción de las fibras de actina del citoesqueleto que resulta en una disminución de la resistencia transepitelial, la acumulación de líquido y la destrucción del epitelio intestinal^{11,13}. Su mecanismo de acción aún no está del todo dilucidado. Las toxinas, tras unirse a sus receptores, son introducidas en las células diana mediante endocitosis. Dentro de estos endosomas, en un ambiente ácido, ocurre la digestión autoproteolítica por la que la región N-terminal (con el dominio catalítico) se separa del resto de la toxina. Al parecer solo esta región catalítica es la que será liberada al citosol y ejercerá su función incorporando glucosa a determinadas guanosin trifosfatasa (GTPasas) como las proteínas Rho y Rac, entre otras. Estas GTPasas se encargan, entre otras cosas, de la regulación de determinados procesos de señalización que están implicados en funciones relacionadas con el mantenimiento de la barrera epitelial y las interacciones intercelulares (formación del citoesqueleto), además de intervenir en la fagocitosis, la producción de citoquinas, etc. Fruto de todo este proceso, las células epiteliales se desestructuran separándose entre ellas e incluso muriendo y, por lo tanto, facilitando la migración de neutrófilos hacia el intestino y contribuyendo a

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400980>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400980>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)