

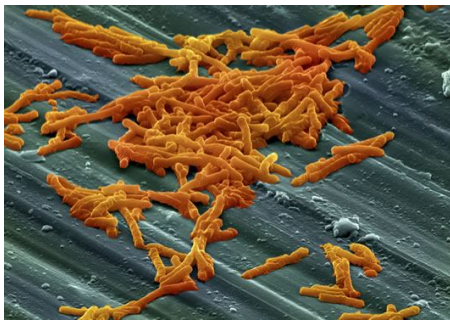


BOLETIN LABORATORIO Y VIGILANCIA AL DIA
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE - DEPARTAMENTO DE ASUNTOS CIENTÍFICOS
N° 11 / 15 de Mayo de 2012

1.Introducción: El objetivo de este Boletín es difundir información sobre los últimos eventos o alertas de salud pública que se han identificado como riesgos para la salud, el comercio y/o los viajes internacionales, incluyendo situaciones de emergencia destacadas por organismos internacionales o Instituciones afines al ISP, conforme a indicaciones del Reglamento Sanitario Internacional.

2.Tema: *Clostridium difficile*

3. Agente causal:



El *Clostridium difficile* es un bacilo gram positivo anaerobio estricto, esporulado que produce, a lo menos, dos enterotoxinas: Toxina A (fundamentalmente una enterotoxina y poco citotóxica) y Toxina B (citotoxina sin actividad enterotóxica). La actividad de la Toxina A induce flujo de fluido de manera tan potente como lo hace la toxina del cólera. Por otra parte, el efecto

citotóxico de ambas toxinas causa un incremento de la permeabilidad vascular a partir de la apertura de las uniones intracelulares y posterior hemorragia. Además inducen la producción del factor de necrosis tumoral-alfa y de interleucinas proinflamatorias, las cuales contribuyen a la respuesta inflamatoria asociada y a la formación de pseudomembranas (1). Fue descubierta en 1935, pero no fue hasta 1978 en que se asoció a colitis pseudomembranosa y sólo causa enfermedad si produce toxinas. Este microorganismo produce infecciones intestinales en el hombre en un rango entre la simple colonización hasta diarrea severa, colitis pseudomembranosa (PMC), megacolon tóxico, perforación del colon y muerte (2). Existen múltiples estudios que han demostrado la adquisición intrahospitalaria de este agente, ya sea en forma sintomática o asintomática, y la contaminación del ambiente y manos del personal del hospital (3). Esta patología además de causar morbilidad y mortalidad intrahospitalaria, genera prolongación de la estancia e incremento de los costos hospitalarios. Se reconoce al *Clostridium difficile* en los países desarrollados, como la causa más frecuente de diarrea entre pacientes hospitalizados (4). En el Reino Unido ocurrieron 15.000 muertes asociadas a *C. difficile* (5). En Canadá en la provincia de Québec se estimó que el número de muertes por este evento fue de 1.000 a 3.000 casos durante una epidemia (6).

Pero este microorganismo también puede encontrarse en pacientes no hospitalizados, en Estados Unidos se ha publicado recientemente un estudio en que de 1.091 pacientes ambulatorios que adquirieron diarrea, el 43% resultó positivo a toxina de *Clostridium difficile*, sólo en 7 de ellos no existía un factor de riesgo y 3 tenían co-infección con otros enteropatógenos (7).

Transmisión: El *Clostridium difficile* se encuentra frecuentemente en el ambiente y como parte de la flora intestinal normal en un 3% de la población humana adulta (8). También se puede encontrar en el tracto intestinal de otros mamíferos, ganado o porcino y ganado equino, fundamentalmente, también en aves (9). *Clostridium difficile* se ha aislado de alimentos derivados de animales domésticos, lo que indica la posibilidad de transmisión alimentaria (10). El reservorio de *Clostridium difficile* en los hospitales está constituido por los pacientes infectados o colonizados, además de las superficies contaminadas por éstos (11,12). El principal vehículo de transmisión entre pacientes son las manos del personal sanitario. Un estudio demostró que el riesgo de colonización es directamente proporcional al tiempo de ingreso, resultando un 1% en aquellos pacientes con un tiempo de ingreso inferior a una semana, pero que puede llegar a un 50% en pacientes que permanecen hospitalizados por más de 4 semanas (13). El tiempo de incubación es muy variable, pero se ha observado que entre la administración de antibióticos y la aparición de síntomas pueden transcurrir desde 1 a 6 días o incluso semanas (14,15).

Diagnóstico: En la mayoría de los pacientes el síntoma predominante es diarrea acuosa, dolor en la parte inferior del abdomen y otros síntomas sistémicos como fiebre, anorexia, náuseas y malestar general. A través de una colonoscopia se puede observar la presencia de colitis difusa o en parches, con o sin pseudomembranas. La colitis fulminante ocurre entre 1 a 3% de los pacientes y se caracteriza por síntomas y signos de toxicidad con fiebre, dolor abdominal difuso y distensión abdominal. Se sabe que existen portadores asintomáticos entre los hospitalizados (y se especula que podría



resultar beneficioso identificarlos), pero no está demostrado el beneficio para el paciente individual demostrar su estado de portador. El método aceptado mayoritariamente como diagnóstico es la demostración de presencia de toxina del *Clostridium difficile* en la deposición del paciente, sin embargo la sensibilidad de los ensayos de este tipo ha sido

alternativa más sensible, aunque no la más específica (15). El ensayo de citotoxicidad en cultivos celulares de fibroblastos humanos y la neutralización de tal efecto tras la incubación con la antitoxina, permite detectar la presencia de la citotoxina o toxina B del *C. difficile* en las deposiciones. Es el Gold Standard por su alta especificidad (99-100%), sin embargo es de alto costo y demora 48 horas.

La prueba de ELISA detecta la presencia de ambas toxinas (A y B en las deposiciones) es un método más práctico y tiene alta especificidad (95-100%) pero es de menor sensibilidad (65-85% comparada con el estudio en cultivos celulares) con la ventaja de

la rapidez (pocas horas). El cultivo es menos útil ya que existen muchos portadores de capas de *C. difficile* que no son toxigénicas.

Tabla 19-1 Métodos de detección de *Clostridium difficile*

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Análisis de citotoxicidad celular	92,7-100	99-100
Cultivo tisular	96,4	99,1
ELISA para toxina A + B	66-96,2	93,5-100
ELISA para toxina A	65,4-88,3	65,4-100
Reacción en cadena de la polimerasa	87-91,5	96-100

Adaptada de Aslam y Musher.

Factores de riesgo: Al menos el 30% de las diarreas nosocomiales están asociadas a *Clostridium difficile* (16). Sin embargo cuando se consideran los casos de colitis asociada a antibióticos, *C. difficile*, se torna responsable del 50 a 70% de los casos. Por otra parte en los casos de pseudomembranosa, ha sido identificado como causa directa del 100% de los casos (17). De esta forma este cuadro clínico no es infrecuente y debe sospecharse en pacientes de hospitalización prolongada que han recibido antibióticos de amplio espectro, particularmente Clindamicina, cefalosporinas y penicilinas y otros factores de riesgo como edad mayor de 65 años, agentes antineoplásicos, cirugía gastrointestinal, someterse a procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos como: sondaje nasogástrico, enemas y alimentación enteral (18,19). La mortalidad en las formas más severas puede ser tan alta como un 38% (20).

Estudios en los que se analizan factores de riesgo asociados a *Clostridium difficile*

Referencia	Nº pacientes/controles	Factor de riesgo	Fuerza de asociación
Kine y al. (21)	252 pacientes	Enfermedad crónica grave	17.6
Wiström y al (22)	3.799 pacientes	Antibióticos > 3 días	2.28
Barbut y al. (23)	34/ 66	CD4 < 50 ul/	5.2
Talon y al. (24)	21/63	Nutrición enteral	19.7
Brown y al (25)	37/37	Edad < 65 años	114.1
Brown y al (25)	37/37	Estancia UCI	39.2

Fuente: Arteaga y al. (26)

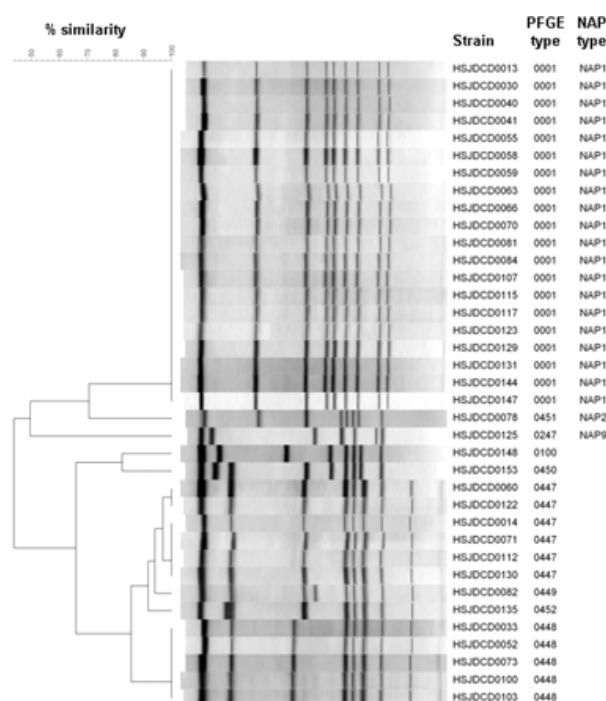
En una revisión efectuada por Camacho y Ponce de León en el 2009, acerca de información en América latina, sólo encontraron notificaciones de casos en Brasil, Chile, Argentina, Perú, Costa Rica, México y Jamaica. En la mayoría de estas publicaciones se describen los mismos factores de riesgo ya descritos (27), sin embargo se destaca una publicación del Dr. P. Herrera de Chile en que se describe un aumento de incidencia en una sección de Nefrología donde se identifican 48 episodios en 35 pacientes sobre un total de 686 egresos, lo que da una incidencia de 7 casos por cada 100 egresos al año, en tanto que en el resto del hospital se observó una tasa de casos de

0.53 casos por 100 egresos anuales durante el mismo período. Es interesante que la mortalidad asociada en todos los análisis no superó el 4% (27).

Patogenicidad: Desde al año 2001, se ha descrito en el mundo un aumento de la detección de *Clostridium difficile*, lo que se atribuye, en gran medida a la aparición de una nueva cepa hipervirulenta que se ha caracterizado como tipo toxigénico III, ribotipo por PCR 027 NAP1 y NAP2 (también denominada *C. difficile* 027). Esta nueva cepa se caracteriza por una patogenicidad elevada, mayor capacidad de diseminación y mayor resistencia a antibióticos. Debido a lo anterior, adquiere mayor relevancia clínica y epidemiológica con un mayor potencial epidémico en el hospital y la comunidad (28,29). Esta cepa aparece en Estados Unidos y Canadá con mayor letalidad asociada (30) y luego se extiende por Europa en forma de brotes nosocomiales en Reino Unido, países bajos, Bélgica, Irlanda, Francia, Finlandia, Alemania, Francia y en forma de brotes esporádicos en Austria, Luxemburgo, Suiza, Polonia y Dinamarca (31).

Situación en América latina: La primera y única descripción de las cepas NAP1 y NAP2 en esta región es la de Carlos Quesada y César Rodríguez en Costa Rica en el año 2010, en que identificó estas cepas por electroforesis de campo pulsado (PEGE) entre muestras provenientes de un hospital de dicho país. Además amplificó fragmentos de *tcdA*, *tcdB*, *tcdC* y genes *cdtB* por PCR con oligonucleótidos y bajo condiciones ya descritas en la literatura (Figura N° 1) (32). Considerando la rapidez con que se expandieron estas cepas en Europa, llama la atención que no haya sido detectada en otros países de América Latina, particularmente en Brasil, donde se han hecho esfuerzos dirigidos en esta materia (33,34).

Figura N°1. Dendrograma de 37 aislamientos de *C. difficile* en Costa Rica



Fuente: Carlos Quesada et al. J. Clin Microbiol. (32)

Tratamiento: Se ha comparado la eficacia de Vancomicina y Metronidazol en cuadros severos, el estudio de Zar y Bakkanagari, llegan a la conclusión que Vancomicina es un mejor alternativa en aquellos pacientes con enfermedad grave (35). Existen pocas alternativas terapéuticas, pero corresponde mencionar que en mayo del 2011 la FDA autorizó el registro de Difucid (fidaxomicin) en tabletas, para el tratamiento de diarrea asociada a *Clostridium difficile*.

Comentarios: Uno de los factores de riesgo más significativos en América latina es el mal uso de antimicrobianos, lo que favorece la emergencia de microorganismos resistentes. En muchos países de la región el control de venta en farmacias es deficitario. La cultura de uso de antibióticos también es un problema: existe un estudio en Estados Unidos en que se detectó que un 38.9% de los hispanos, antes de consultar al médico tomó algún antibiótico sobrante de prescripciones anteriores.

En la mayoría de los países de la región la demanda de atención médica excede la oferta de las instituciones de salud, públicas y privadas. Con lo que se favorece el hacinamiento en hospitales y situaciones no óptimas para el control de infecciones. Este escenario facilita la aparición y diseminación de infecciones en los hospitales, donde además hay subregistro de las infecciones.

Es difícil determinar la importancia de ciertas prácticas veterinarias. Hay países donde se ha encontrado *C. difficile* en carne roja comercializada en supermercados en países con brotes epidémicos notificados. Otros elemento en juego es la administración de antibióticos en ganadería y avicultura para aumentar la producción de carne, práctica que se ha demostrado ineficaz (36). Como ya se mencionó, es posible que exista transmisión de cepas resistentes de animales a humanos semejante a lo que se ha descrito acerca de la aparición de cepas de *Salmonella spp.* resistentes a quinolonas, provenientes de carne de animales alimentados con quinolonas (37,38). Finalmente los laboratorios de la Región, deben implementar las tecnologías necesarias para la identificación precoz de las variantes agresivas de *Clostridium difficile* descritas en Norte América y Costa Rica, a objeto de alertar oportunamente al cuerpo clínico y de gestión hospitalaria, para intensificar los esfuerzos de control frente a la aparición de estas variantes asociadas a mayor capacidad de diseminación, resistencia a antibióticos y mortalidad.

Referencias:

1. Oldfield EC, *Clostridium difficile* associated diarrhea; risk factors, diagnostic methods and treatment. Rev gastroenterol Dis 2004; 4: 186-195
2. Gerding DN. Disease associated with *Clostridium difficile* infection. Ann Intern Med. 1989;110:25-257
3. McFarland LV, Mulligan M, Kwon RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. N. England J. Med 1989; 320:204-210
4. Farr BM, Nosocomial gastrointestinal tract infections. En Mayhall CG Hospital Epidemiology and Infections Control. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 1999:247-274

5. Report: Death involving MRSA and *Clostridium difficile* by comunal establishment. England and Gales, 2001-2006. Health Statistics Quaterly 2008; 38 Summer.
6. Pépin J, Cossette B. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile* during epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. CMAJ 2005; 173: 1037-1042
7. Mark Hirshon, Angela Thomson, Bradi Limbago, L Clifford, Michelle Bonkosky., Robert Haimer. *Clostridium difficile* infection in outpatients, Maryland and Connecticut, USA, 2002-2007; Emerging Infectious Diseases. CDC. 2011. Volume 17, N° 10 October
8. Bartlet JG. Antibiotic associated diarrhea. New England J. Med; 2002; 346:334-339.
9. Songer J. The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. Animal Health Research Rev. 2005; 5: 321-6
10. Rupnik M, Is *Clostridium difficile* –associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease?. Clin. Microbiol. Infect. 2007; 13: 457-9
11. Cohen SH, Tang YJ, Rahmani D, Silva J. Persistence of an endemic isolate of *Clostridium difficile* in the environment of a general medicine ward. Clin. Infect Dis. 2009; 30: 952-4
12. Titov L, Lebedkova N, Shabanov A, Tang VJ, Cohen SH, Silva J. Isolation and molecular characterization of *Clostridium difficile* strains from patients and the hospital environment in Belarus. J. Clin Microbiol. 2000; 38: 1200-2.
13. Johnson S, Clavot CR, Linn FV, Olson NM, Petersen LR, Gerdin D. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. The Lancet. 1990;336:97-100
14. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE, Epidemiology, clinical manifestation and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhea. A. Journal Gastroenterol. 1994;89:519-23.
15. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT *Clostridium difficile* colitis. N. England J Med 1994;330:257-262
16. Kyne L, Hamel MB, Polavaram R, Kelly CP. Health care cost and mortality associated with nosocomial diarrhea due to *Clostridium difficile*. Clin. Infect. Dis. 2002; 34:346-353
17. Coralith García, Frine Samalvides. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: características clínicas y epidemiológicas. Acta Méd. Peruana 2008 v.25 n2 Lima
18. McDonald LC, Killgore GE, Thomson A, Qwens R, Kasakova S. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. New Eng. Men J. 2005;353:2433-2441
19. McEllistreen MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium dihhicile* disease associated with isolates carrying binary toxin genes. Cil Infect. Dis 2005; 40: 265-272
20. Adrián Camacho, Alfredo Ponce de León, José Cifuentes. Enfermedad asociada a *Clostridium difficile* en América latina. Gac. Méd. Méx. Vol 145 N°3, 2009

21. Kyne L, Sougioulakis S, McFarland LV, Kelly CP. Underlying disease severity as a major risk factor for nosocomial *Clostridium difficile* diarrhoea. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23: 653-9
22. Winström J, Ragnar S, Myhre E, Ericksson S. Frequency of antibiotic associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study. *J. Antimicrob. Chemother*. 2001;47: 43-50
23. Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, Avesani V, Bochet MV, Meyohas MC, *Clostridium difficile*-associated diarrhea in HIV –infected patients. Epidemiology and risk factors. *J. Acquir Immune Def. Hum. Retrovirol*. 1997;16: 176-81.
24. Talon D, Bailly P, Delmée M, Thouverez M, Mulin B. *Clostridium difficile* infection among geriatric patients. *Europ. J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995; 14: 987-93
25. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhoea. *Infect Control Hospital Epidemiol*. 1990; 11: 283-90.
26. Alejandro Arteaga, Patricia Santa-Ollalla, José Sierra, Aurora Limia, Marta Cortés. Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009;27(5): 278-284.
27. Herrera PR, Cotera AF, Fica AC, Galdo TA, Alvo MA. Alta incidencia de diarrea por *Clostridium difficile* en pacientes nefrológicos. *Rev. Med Chile*, 2003;131; 397-403
28. Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin. Microb. Infect*. 2006; 12(Suppl 6); 2-18.
29. Bartlett JG, Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile* associated enteric disease. *Ann. Intern Med*. 2006;145:758-64
30. Pepin J, Valiquette L, Benoit C. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile* associated diarrhea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ*, 2004;171: 466-72.
31. Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetes C, Drudy D, Wiuff C ET AL. Update of *Clostridium difficile* associated disease due to zPCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill*. 2007;12(6)
32. Carlos Quesada, César Gómez, María del Mar Gamboa, Evelyn Rodríguez. Emergence of *Clostridium difficile* NAP1 in Latin América. *J. Clin Microbiol* 48, 69-670.
33. IT Balassiano, EA Yates, RM Domingues, EO Ferreira. *Clostridium difficile*: a problem of concern in developed countries and still a mystery in Latin America. *Journal of Medical Microbiology* (2012);61, 169-179
34. Ilana Balassiano, Joaquim dos Santos Filho, Juliana Vital-Brazil, Eliane de O. Ferreira. Detection of cross-infection associated to a Brazilian PCR-ribotype of *Clostridium difficile* in a university hospital in Rio de Janeiro, Brasil. *Antonie van Leeuwenhoek* (2011) 99: 249-255

35. Zar AF, Bakkanagari R, A comparison of Vancomicina and metronidazol for the treatment of *Clostridium difficile* diarrhoea, stratified by disease severity. Clin Infect. Dis 2007; 45: 302-7.
36. Collignon P, Werenger HC, Braam P, Buttler CD. *Clostridium difficile* in retail ground meat, Canada. Emerg Infect Dis. CDC. 2005;41: 1007-1013
37. Tavechio AT, Ghilardi AC, Peresi JT. Salmonella serotypes isolated from non human source in Sao Paulo, Brazil, from 1996 through 2000. J. Food Prot. 2002; 65:1041-1044
38. Griggs DJ, Hall MC, Jin YF, Quinolone resistance in veterinary isolates of *Salmonella*. J. Antimicrob. Chemother. 1994;33: 1173-1189.

Directora ISP: Dra. María Teresa Valenzuela Bravo



Departamento de Asuntos Científicos