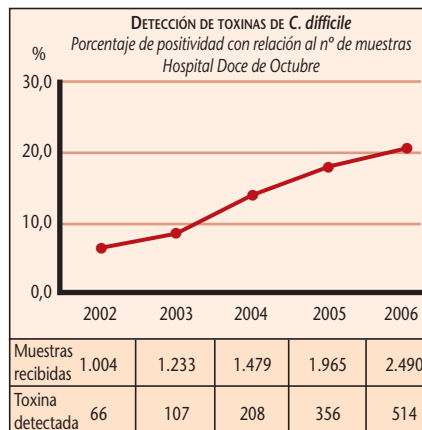


Clostridium difficile ribotipo 027: la nueva cara de un viejo problema

Desde 1978 conocemos el papel etiológico de un anaerobio esporulado, *Clostridium difficile*, en un espectro de enfermedad intestinal que va desde la diarrea leve hasta la colitis pseudomembranosa grave. En la mayoría de los casos, pero no en todos, se asocia con el uso de antibióticos en los días o semanas previos y afecta sobre todo a pacientes mayores con graves patologías de base. *C. difficile* puede producir simultáneamente dos exotoxinas, la toxina A (una enterotoxina) y la toxina B (una citotoxina), que son responsables del cuadro clínico. Aproximadamente un 3% de adultos sanos, un 20-40% de pacientes hospitalizados y hasta un sorprendente 80% de niños lactantes pueden ser portadores asintomáticos de esporos de *Clostridium difficile* en su intestino. Se asume que el uso previo de antibióticos (y otras circunstancias) puede alterar la



flora intestinal normal y facilitar la germinación de los esporos y la multiplicación de la forma bacteriana vegetativa, que sólo entonces produce toxina y enfermedad clínica. *C. difficile* es la única bacteria anaerobia responsable de infección nosocomial, transmisible, de manera que las epidemias intrahospitalarias son frecuentes. Es probable que

los casos extrahospitalarios sean más de los que imaginamos.

¿Cuál es la situación en tu Unidad? ¿Seguro que no pasa nada nuevo? Habrá que pararse a mirar, porque el número de casos diagnosticados en nuestro Hospital ha aumentado espectacularmente desde el 2002 (ver gráfico) y desde otros países europeos (Reino Unido, Bélgica, Francia, Holanda...) Llegan noticias de una mayor incidencia y gravedad de los casos observados. Esta situación aparentemente nueva (desde 2003) parece relacionarse con la emergencia y circulación entre pacientes de diferentes países de una determinada cepa de la bacteria –conocida como *C. difficile* ribotipo 027, toxinotipo III– que reúne una serie de peligrosas características: es hiperproductora de toxinas (algo así como veinte veces más que las cepas habituales) y, además, elabora una tercera toxina suplementaria, la toxina binaria, llamada así porque dos proteínas independientes actúan conjuntamente para dar lugar al efecto tóxico. Evaluar el impacto clínico y económico real de la enfermedad y aclarar si esta variante de *C. difficile* circula o no en nuestros Hospitales son recomendaciones prioritarias de la Unión Europea.

OPINIÓN

Virus Respiratorios: diagnosticar o no diagnosticar, ésa es la cuestión

¿Debe el Laboratorio de Microbiología dedicar energía, tiempo y dinero para diagnosticar las infecciones respiratorias virales? Nosotros creemos que en pacientes seleccionados y en un Hospital docente, la respuesta es un claro **SÍ**, pero en casos clínicamente irrelevantes, que no requieren

ingreso, la respuesta debe ser en principio un **NO**. Fomentar la discusión sobre este asunto nos parece interesante porque, después de muchos años de disponibilidad del diagnóstico de los virus respiratorios en nuestro Hospital (no es así en todos), todavía no nos hemos puesto de acuerdo para utilizarlo adecuadamente, sin exceso ni defecto.

La mayor calidad de la Medicina y la prevención de la infección hospitalaria son buenas razones para emprender el diagnóstico de la infección respiratoria viral, pero restringir el esfuerzo sólo a los casos que serán hospitalizados (sal-

vo situaciones de interés epidemiológico) parece razonable si se considera el coste y la complejidad técnica a la que obliga el espectro creciente de virus que, en condiciones ideales, deberían ser investigados. Nuestro esquema diagnóstico cubre actualmente sólo los virus respiratorios clásicos (Influenza, Parainfluenza, Adenovirus, Respiratorio-Sincitial...), pero la lista de nuevos patógenos se incrementa casi cada año: *Metapneumovirus* (2001), *Coronavirus NL63* (2004), *Coronavirus KU1* (2005), *Bocavirus (Bovine-Canine Parvovirus, 2005)*... Seguro que ha-

brá más, porque en algo así como el 40% de las infecciones respiratorias no se encuentra ningún agente conocido. Por otra parte, los resultados que nosotros mismos hemos obtenido utilizando la detección molecular (PCR en tiempo real) son tan abrumadoramente superiores a los que ofrecen las técnicas convencionales que no es muy difícil vaticinar que el futuro irá por ahí. Está claro que esto añadirá complejidad y coste al diagnóstico, por lo que reservar la petición y guardar toda la artillería para cuando realmente merezca la pena será una sabia decisión.

¿Por qué no tenemos una vacuna frente al SIDA?

En 1984, una vez conseguido el aislamiento y caracterización del VIH, se hizo por fin en rueda de prensa el esperado, triunfal - e imprudente - anuncio de que una vacuna estaría disponible "en un par de años". Sin duda es uno de los ejemplos más elocuentes de las ventajas de permanecer callado, porque hoy, 25 años después de los primeros casos de SIDA, son cada vez más numerosas las opiniones autorizadas que se plantean abiertamente la posibilidad de que una vacuna anti-VIH sea imposible.

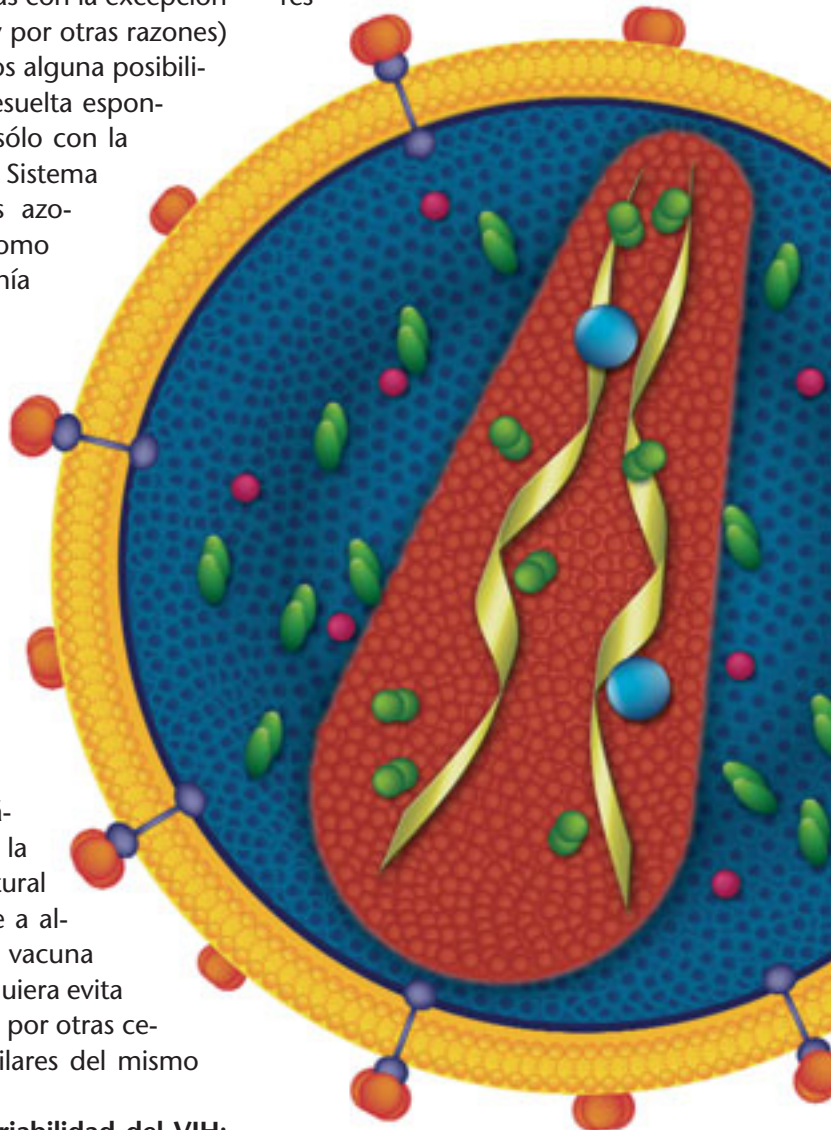
La fabricación de vacunas ha sido siempre un ejercicio empírico basado en el ensayo-error. Sin ningún estudio previo sobre el mecanismo real de neutralización del patógeno en cuestión, se ha procedido históricamente a la inoculación de tal o cual toxina o microorganismo inactivado o atenuado para comprobar después, sin más complicaciones, si defendía o no. De hecho, en algunos casos hemos dispuesto de vacunas excelentes y, sólo muchos años después, hemos conocido las bases científicas reales de su eficacia (véase si no el primero y mejor de los ejemplos: la vacuna antivariólica). Sin embargo, esta aproximación no ha tenido éxito, o sólo muy parcial, en el caso de algunas infecciones importantes, como Paludismo o Tuberculosis. En el caso del SIDA, el fracaso ha sido total.

¿CUÁLES SON LOS PROBLEMAS PARA FABRICAR UNA VACUNA FRENTE AL SIDA?

1- El primero y principal es la absoluta ineficacia del Sistema Inmune para pelear y vencer a la infección en condiciones naturales. Pensemos que, incluso en la era preantibiótica, cualquier infección (quizás con la excepción de la Rabia, y por otras razones) tenía al menos alguna posibilidad de ser resuelta espontáneamente sólo con la actividad del Sistema Inmune. Dos azotes clásicos como la neumonía neumocócica o la tuberculosis, por ejemplo, no mataban a **todos** los pacientes, ni mucho menos. Esto no ocurre en el SIDA, en el que no hay curaciones espontáneas. Es más: la infección natural (¿se le ocurre a alguien una vacuna mejor?) ni siquiera evita la reinfección por otras cepas muy similares del mismo VIH.

2- Gran variabilidad del VIH: Como virus con ARN que es, la

población viral VIH es extremadamente heterogénea, con muchísimas mutantes por error de copia y recombinación generadas al azar en su genoma. Las que suponen una ventaja biológica son rápidamente seleccionadas al "escapar" de la acción de los anticuerpos y la res-



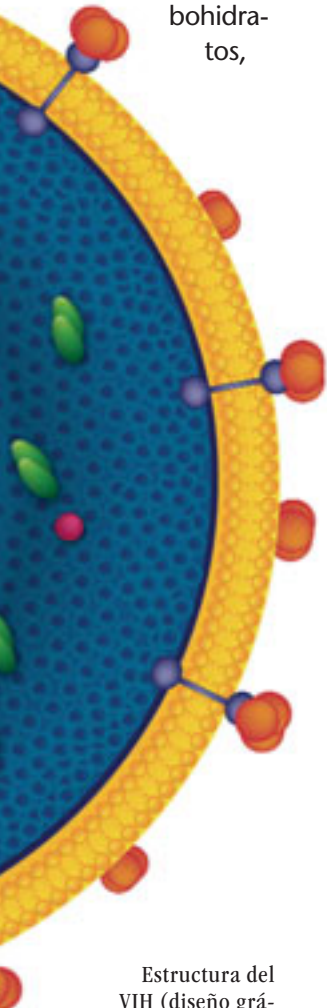
puesta cí...
unas poca...
po M, pri...
pandemia...
tipos y ma...
mas recor...
¿Cómo...
que debe...
table en s...
bra a toda...
difícil toda...
van gener...

3- Los...
un fácil a...
ral, en do...
teínas (gp...
utiliza par...
celulare...

itotóxica. Así, en sólo
as décadas, el VIH-1 gru-
ncipal responsable de la
a, ha dado lugar a 9 sub-
ás de una docena de for-
mbinantes.

se fabrica una vacuna,
ser necesariamente es-
u composición, que cu-
as estas variantes y –más
avía– a otras más que se
ando sobre la marcha ?

**Anticuerpos no tienen
acceso a la envoltura vi-
onde están las glicopro-
120-gp41) que el virus
a unirse a sus receptores
s. Por un lado, la envoltu-
tura viral está densa-
mente glicosila-
da con car-
bohidra-
tos,**



Estructura del
VIH (diseño grá-
fico original de
Pablo Delgado
Giménez).

que constituyen una auténtica
barrera física para el paso de los
anticuerpos. Pero es que, ade-
más, la neutralización se ve difi-
cultada porque el VIH enmascara
las estructuras de gp120 que de-
ben unirse a los receptores. El VIH
utiliza dos receptores para entrar
en las células, la molécula CD4 y
un co-receptor (CCR5). El proble-
ma es que el “sitio” de unión del
virus a CCR5 sólo se expone **des-
pués de un cambio conformacio-
nal inducido por la primera inte-
racción con el receptor CD4.** Este
sitio de unión a CCR5 –potencial
“diana” de los anticuerpos neu-
tralizantes– es, por tanto, “vir-
tual” en el virus libre. Dicho de
otro modo, se pone de manifiesto
demasiado tarde en su conforma-
ción definitiva, lo que reduce
enormemente la posibilidad de
ser neutralizado.

¿EXISTE UNA ESPERANZA RAZO- NABLE?

Hoy por hoy, no hay razones
para el optimismo. Incluso si la
quimioterapia anti-Retroviral es-
tuviera ampliamente disponible
(que no lo está), el problema en
Africa y Asia es de tal magnitud
que será imposible controlarlo
sin la ayuda de un procedi-
miento aplicable a gran escala
que evite la transmisión, léase
vacuna. Ante la evidencia,
debe estimularse el desarrollo
de otras medidas que sí han de-
mostrado eficacia, como la qui-
mioterapia preventiva de fácil
administración o el desarrollo de
microbicidas aplicables sobre
mucosas. Entre tanto, más vale
dedicar los grandes recursos eco-
nómicos disponibles a investigar
mejor los mecanismos básicos
que pueden hacer posible una
protección real frente a la infec-
ción VIH, antes de dar más “palos
de ciego” con prototipos de va-
cunas destinadas al fracaso.

NOTICIAS

No sólo *Clostridium difficile*...

... es responsable de colitis post-antibiótica. Un estudio reciente describe el papel de *Klebsiella oxytoca* en casos de colitis con un componente hemorrágico consecutivas al uso de Amoxicilina o Amoxi-Clavulanato ocasionalmente asociadas con otros antibióticos o AINES. *K. oxytoca* puede elaborar una toxina entérica, no detectable en los ensayos habituales para las toxinas A y B de *C. difficile*. Se recomienda buscar *K. oxytoca* en casos de diarrea post-antibiótica en los que no se detecta *C. difficile* (N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2418).

E. coli O157 : H7...

... es el principal representante de los *E. coli* productores de toxina tipo Shiga, también llamada “verocitotoxina”. También se conoce como “*E. coli* enterohemorrágico”, por su tendencia a producir diarrea sanguinolenta. En aproximadamente el 8 % de los casos se asocia con síndrome hemolítico-urémico (SHU), que cursa con anemia hemolítica, trombopenia y fallo renal agudo. Nuestro protocolo para heces diarreicas incluye la búsqueda de este patógeno. Recientemente (<http://www.cdc.gov/ecoli/2006/september/updates/100606.htm>) se ha descrito una epidemia con al menos 199 personas afectadas, SHU en el 16 % de los hospitalizados y tres fallecimientos, cuyo origen ha sido trazado hasta bolsas de ensalada fresca, lista para consumo, a base de espinacas. Seguro que Popeye se lo tomaría muy en serio...

El Paludismo en el Hospital Doce de Octubre...

...ya no es una rareza. El número de casos diagnosticados por nosotros aumenta progresivamente: **ocho** en 2004, **diez** en 2005 y **veintitrés** en 2006. Salvo excepciones, *Plasmodium falciparum* es el agente predominante. Disponemos de un ensayo de inmunocromatografía (ICT) que detecta antígenos específicos del parásito en sangre total. La ICT es especialmente útil en casos de baja parasitemia, cuando la microscopía tradicional puede fallar. No debe usarse para evaluar la eficacia del tratamiento, puesto que la positividad puede persistir días después de un tratamiento correcto.

Tuberculosis, aquí y ahora

Nuestro Laboratorio centraliza el diagnóstico microbiológico de Tuberculosis en el Área 11 y comunica sus resultados positivos al Registro Regional de casos, creado en 1994. Muchos datos interesantes están disponibles gracias a esta centralización y colaboración. He aquí los más significativos.

1. Como media, se obtuvieron unos 190 aislamientos al año (en los últimos cinco). Según el Registro Regional, la incidencia global de Tuberculosis ha descendido des-

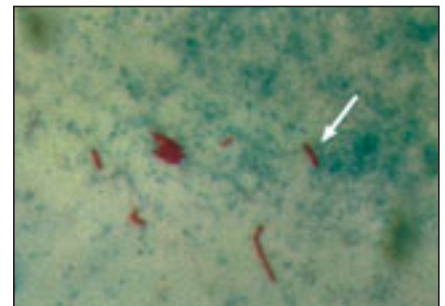
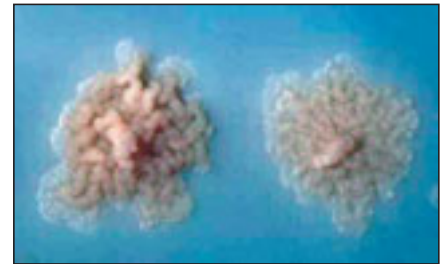
de 45 por 100.000 habitantes en 1994 a 23 por 100.000 en 2006.

2. Sigue siendo una enfermedad predominantemente masculina: dos de cada tres pacientes son varones. Por grupos de edad, las tasas más elevadas se observan entre los 24-44 años, seguido por los mayores de 65.

3. En el 70% de los casos, la localización fue pulmonar. En el 69 % de los casos pulmonares, la baciloscopia inicial fue positiva.

4. Curiosamente (para una enfermedad como la Tuberculosis), el 77 % de los diagnósticos fueron hechos desde el Hospital. Sólo en el 11 % de los casos la muestra procedía de algún Centro de Especialidades y en el 10 % de Atención Primaria.

5. Es muy notable el peso creciente de la población emigrante. Mientras se observa un paulatino descenso de la incidencia en la población autóctona, asciendo progresivamente el número de casos en emigrantes de países de renta baja, que fueron el 2.9 % del total en 1994, el 30 % en 2001 y hasta el 51 %



en 2006 (datos hasta Octubre). En un estudio reciente (J. Clin. Microbiol. 2007; 45: 63-69) en el que colaboraron Microbiólogos del Hospital Doce de Octubre y del Gregorio Marañón junto con Epidemiólogos de la Comunidad de Madrid, se usaron técnicas moleculares capaces de establecer la identidad entre aislamientos para concluir que bastantes emigrantes vienen infectados desde su país de origen, mientras que un número considerable (alrededor del 27 %) parece haber adquirido la infección después de su llegada.

6. Se investigó la sensibilidad a los tuberculostáticos de la mayoría de los aislamientos (el proyecto es hacerlo con todos, y más rápidamente). El porcentaje de Resistencia a Isoniazida fue similar en la población autóctona y emigrante (6 %), pero se observó una diferencia significativa en la mucho más peligrosa Resistencia múltiple (Isoniazida y Rifampicina simultáneamente, 1.5 % en población autóctona y 5.2 % en emigrantes).

Cómo enviar muestras para diagnóstico de Tuberculosis

• **Esputo:** Preferentemente el primero de la mañana, después de enjuagar la boca (sin antiséptico). En envase bien cerrado (mejor con tapón de rosca), preferiblemente estéril. Puede guardarse en nevera 2-3 días.

• **Orina:** La primera de la mañana, completa, en envase grande, preferible pero no necesariamente estéril, bien limpio y enjuagado (sin restos de detergente). Puede guardarse en nevera 2-3 días.

• **Otras muestras:** Mejor en envase estéril. En el caso de Biopsia, con unas (pocas) gotas de agua destilada (mejor que solución salina).

Consultas: Dra. E. Palenque, interfonos 1867, 1879.