

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Riesgo epidémico de la enfermedad asociada a una nueva cepa de *Clostridium difficile*

Alejandro Arteaga^a, Patricia Santa-Olalla^b, M. José Sierra^{b,*}, Aurora Limia^b, Marta Cortés^b y Carmen Amela^b

^a Servicio Medicina Preventiva, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

^b Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES), Dirección General de Salud Pública, Ministerio de Sanidad y Consumo, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de mayo de 2007

Aceptado el 24 de enero de 2008

On-line el 21 de abril de 2009

Palabras clave:

Clostridium difficile 027

Brotos nosocomiales

Enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

RESUMEN

Clostridium difficile ha puesto en alerta a los profesionales sanitarios en los últimos años por el incremento de su incidencia en Norteamérica y Europa. En brotes nosocomiales y en casos adquiridos en la comunidad, se ha identificado una cepa de *C. difficile* caracterizada como tipo toxigeno III, ribotipo por PCR 027 (*C. difficile* 027), que tiene una patogenicidad mayor debido a la hiperproducción de exotoxinas y presenta un perfil de resistencia a antibióticos característico. En Europa, desde 2003, varios países han notificado casos de enfermedad asociada a *C. difficile* 027, lo que demuestra su rápida diseminación. En este artículo se revisan los últimos brotes asociados a *C. difficile* 027, que indican la necesidad de establecer un sistema de vigilancia homogéneo para la detección temprana y la toma de medidas de control que permitan disminuir la extensión de los brotes desde su inicio.

© 2007 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Epidemic risk of disease associated with a new strain of *Clostridium difficile*

ABSTRACT

The incidence of *Clostridium difficile* infection in North America and Europe has increased in the last years, generating concern among health professionals. A new strain of *C. difficile* has been identified in recent nosocomial outbreaks and community-acquired infections. This new strain, characterized as toxigenic type III, PCR ribotype 027 (*C. difficile* 027), presents higher pathogenicity because of increased exotoxin production, and a characteristic antibiotic resistance profile. Since 2003, several European countries have notified cases of *C. difficile* 027-associated disease, a fact that demonstrates its rapid dissemination. In this article, we review the latest nosocomial outbreaks associated with this new strain, which illustrate the need for a standardized surveillance system for early detection and implementation of control measures aimed at reducing the spread of this microorganism.

© 2007 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Clostridium difficile 027

Nosocomial outbreaks

Clostridium difficile-associated disease

Introducción

Clostridium difficile es un microorganismo implicado con frecuencia en la aparición de colitis pseudomembranosa en pacientes hospitalizados^{1–3}, que ha puesto en alerta a la comunidad sanitaria debido al incremento de su detección en los últimos años. Este aumento del número de infecciones por *C. difficile* se atribuye, en gran medida, a la aparición de una nueva cepa hipervirulenta que se ha caracterizado como tipo toxigeno III, ribotipo por PCR 027 (*C. difficile* 027). Esta cepa tiene una

patogenicidad elevada, una capacidad de diseminación mayor y un perfil de resistencia a antibióticos característico, lo que le confiere un importante potencial epidémico en el ámbito hospitalario y en la comunidad^{4–6}.

Desde el año 2001, se observa un aumento de la incidencia de casos de enfermedad por *C. difficile* 027 en Estados Unidos^{7–9}, y en el año 2003 diferentes hospitales de Canadá experimentaron varios brotes nosocomiales de enfermedad asociada a este patógeno con una letalidad elevada^{10–13}. En los últimos años, esta cepa se ha extendido por varios países europeos, y se han detectado brotes nosocomiales en el Reino Unido, los Países Bajos, Bélgica, Irlanda, Francia, Finlandia y Alemania¹⁴.

Desde que se detectó esta nueva cepa, las autoridades sanitarias europeas están en alerta debido a su mayor virulencia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsierra@msc.es (M.J. Sierra).

y capacidad de diseminación, como demuestra la rápida afectación de varios países europeos en pocos años. Se ha observado que el riesgo de transmisión hospitalaria está asociado al traslado de pacientes de un hospital a otro, de forma similar a lo ocurrido en brotes nosocomiales por *Acinetobacter baumannii* multirresistente¹⁵.

En España, hasta la fecha no se han notificado brotes nosocomiales o casos esporádicos causados por *C. difficile* O27. A nivel nacional, no hay un sistema de vigilancia establecido con carácter obligatorio para la notificación de los casos de enfermedad por *C. difficile*. La información sobre la infección por *C. difficile* se obtiene del Sistema de Información Microbiológica y de la declaración de brotes a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, además del Conjunto Mínimo Básico de Datos y de los artículos científicos publicados.

Para realizar esta revisión, se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed (1997–2007), en las páginas web de los principales organismos internacionales y sus publicaciones periódicas, así como en las páginas web de las instituciones de salud pública de diferentes países. Las palabras clave utilizadas fueron “*Clostridium difficile*”, “*C. difficile*-associated disease”, “enfermedad asociada a *Clostridium difficile*” y “PCR ribotype O27”.

Características microbiológicas del *C. difficile* O27

C. difficile es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto y formador de esporas. Se encuentra con frecuencia en el ambiente y como parte de la flora intestinal normal en un 3% de la población humana adulta¹⁶. También se puede encontrar en el tracto intestinal de otros mamíferos, ganado porcino y ganado equino, fundamentalmente, y también en aves¹⁷. *C. difficile* se ha aislado de alimentos derivados de animales domésticos, lo que indica la posibilidad de transmisión alimentaria¹⁸.

Las características clínicas de la infección se deben a la producción de toxinas extracelulares secretadas en el colon durante el crecimiento bacteriano. La mayoría de las cepas toxigénicas producen 2 toxinas: una enterotoxina A (TcdA) y una citotoxina B (TcdB), y una pequeña cantidad de cepas patógenas producen una TcdA truncada, no funcional, junto con TcdB normal (Tcd A- TcdB+). Los genes que codifican para la producción de estas toxinas se localizan en el *locus* genómico de patogenicidad (PaLoc), de 19 kb, cuya expresión está regulada por un circuito en el que se encuentran implicados *tcdC* y *tcdR*¹⁹. También se ha identificado una tercera toxina, la toxina binaria de *C. difficile*, que puede estar presente en un 4% de los aislamientos de *C. difficile* y cuya función es independiente de los elementos regulatorios asociados a PaLoc^{20,21}.

La cepa hipervirulenta que ha aparecido en los brotes notificados en Norteamérica y Europa se ha caracterizado como toxinotipo III, ribotipo por PCR O27, NAP1, REA B1 y resistente a algunas fluoroquinolonas (*C. difficile* O27)⁴. NAP (tipo de patrón de electroforesis en campos pulsados) y REA (análisis de restricción enzimática) son los métodos más utilizados en Norteamérica para la caracterización de cepas de *C. difficile*. Esta cepa es hiperproductora de toxinas debido a una delección en el gen regulador de la toxina *tcdC*, que ocasiona un incremento en la producción de toxinas A y B de 16 a 20 veces superior a las cepas sin la delección. Esta cepa libera toxinas fundamentalmente en la fase de crecimiento logarítmica, a diferencia de las cepas sin la mencionada delección que lo hacen en la fase estacionaria^{22,23}.

Enfermedad asociada a *C. difficile*

La enfermedad asociada a *C. difficile* (EACD) incluye síntomas de diversa gravedad, que van desde la diarrea leve a la inflamación

grave del intestino (colitis hemorrágica, pseudomembranosa, necrotizante)^{24,25}, con una mortalidad alta en los grupos de más riesgo, como inmunodeprimidos y mayores de 65 años²⁶. La colitis fulminante ocurre en el 1–3% de los pacientes, con síntomas de toxicidad grave, fiebre, dolor y distensión abdominal^{27,28}.

El reservorio de *C. difficile* en los hospitales está constituido por los pacientes infectados o colonizados, además de las superficies contaminadas por éstos^{29–31}, ya que las esporas del *C. difficile* son muy resistentes en el medio ambiente y pueden sobrevivir en superficies durante meses³².

El principal vehículo de transmisión entre los pacientes son las manos del personal sanitario. Un estudio revela que el riesgo de colonización es directamente proporcional al tiempo de ingreso, siendo de un 1% en los pacientes con un tiempo de ingreso inferior a una semana, pero que alcanza hasta un 50% en pacientes que permanecen en el hospital más de 4 semanas³³.

El período de incubación es muy variable. Se ha observado que entre la administración de antibióticos y la aparición de síntomas pueden transcurrir desde uno hasta 6 días o incluso semanas^{34,35}.

Entre los factores de riesgo asociados a esta enfermedad, el primero en frecuencia es la utilización de antibióticos de amplio espectro durante un ingreso hospitalario prolongado. Otros factores de riesgo son presentar una enfermedad crónica, ser mayor de 65 años o someterse a procedimientos gastrointestinales no quirúrgicos, como el sondaje nasogástrico. En la *tabla 1* se incluyen algunos de los principales estudios que miden la asociación entre estos factores de riesgo y la EACD^{36–40}. Sin embargo, en investigaciones recientes, se señala que se está produciendo un aumento de la EACD adquirida en la comunidad, por lo que se está revisando el papel de los antibióticos como factor predisponente. Este fenómeno se observó en un estudio en Filadelfia (Estados Unidos), en el que el 30% de los pacientes con EACD no tenía historia previa de tratamiento antibiótico⁴¹. En esta línea, otro estudio en Inglaterra revela que la incidencia de *C. difficile* en pacientes diagnosticados en atención primaria había aumentado de un caso por 100.000 habitantes en 1994 a 22 casos por 100.000 habitantes en 2004⁴².

Definición de caso y diagnóstico

Hay discrepancias entre los métodos y las estrategias para el diagnóstico, por lo que una definición clara de caso de EACD es clave para establecer un sistema de vigilancia homogéneo que permita el seguimiento de esta enfermedad. Para abordar este tema, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés) estableció en el año 2006 un Grupo de Trabajo para *C. difficile* en el ámbito europeo (European Study Group on *Clostridium difficile*), que propuso una definición de EACD basada en la experiencia de los últimos brotes de Canadá, Estados Unidos, el Reino Unido y los Países Bajos (*tabla 2*)⁴.

En el documento elaborado por este grupo de trabajo, se comenta la falta de una prueba ideal para el diagnóstico de laboratorio de la EACD, por lo que se recomienda utilizar alguna técnica que demuestre la presencia de toxinas (A y/o B) en heces. La prueba que presenta una especificidad mayor es la detección del efecto citopático de la toxina B en cultivos celulares (test de citotoxicidad)^{43–48}. En la *tabla 3* se comparan las ventajas y las desventajas de las principales pruebas diagnósticas²⁴.

Emergencia y extensión de la EACD por *C. difficile* O27

El incremento en la incidencia de EACD observada en Estados Unidos desde el 2001, y en Canadá desde el 2003, se ha

Tabla 1
Estudios en los que se han analizado los factores de riesgo identificados para la enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

Referencia	Tipo de estudio/No de pacientes	Factores de riesgo	Fuerza de asociación (IC del 95%)
Kyne et al ³⁶ (2002)	Cohorte 252 pacientes	Enfermedad crónica grave	RR = 17,6 (5,8–53,5)
Wiström et al ³⁷ (2001)	Cohorte 2.799 pacientes	Antibióticos > 3 días	RR = 2,28 (1,23–4,21)
Barbut et al ³⁸ (1997)	De casos y controles (34 casos y 66 controles)	CD4 < 50/μl	OR = 5,2 (1,4–19,3)
Talon et al ³⁹ (1995)	De casos y controles (21 casos y 63 controles)	Clindamicina	OR = 5 (1,3–18,3)
		Penicilina	OR = 4,6 (1,1–18,8)
		β-lactámicos	OR = 4,92 (1,59–16,9)
		Pristinamicina	OR = 7,95 (1,71–45,1)
Brown et al ⁴⁰ (1990)	De casos y controles (37 casos y 37 controles)	Nutrición enteral	OR = 19,7 (1,9–118,1)
		Edad > 65 años	OR = 114,1 (1,4–141)
		Estancia en UCI	OR = 39,2 (2,2–713)
		Antibióticos > 10 días	OR = 16,1 (2,2–117)
		Procedimientos gastrointestinales	OR = 23,2 (2,1–255)

IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; RR: riesgo relativo; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Tabla 2
Definición de caso para enfermedad asociada a *Clostridium difficile* (EACD)

Se considera caso de EACD a cualquier paciente que cumpla alguno de los criterios siguientes
Criterio 1 Heces diarreicas o megacolon tóxico y Una técnica de laboratorio positiva para toxina A o B de <i>C. difficile</i> en heces, o detección de <i>C. difficile</i> productor de toxina en cultivo de heces
Criterio 2 Colitis pseudomembranosa observada con endoscopia gastrointestinal baja
Criterio 3 Muestra colónica con características histopatológicas de infección por <i>C. difficile</i> obtenida por endoscopia, colectomía o autopsia Dos episodios de EACD en el mismo paciente se consideran distintos eventos si ocurren separados por más de 2 meses
No se considera caso de EACD
Paciente asintomático con cultivo de heces positivo a <i>C. difficile</i> Paciente asintomático con una técnica positiva para toxina de <i>C. difficile</i> Diarrea asociada a otras causas

Tabla 3
Ensayos y pruebas de laboratorio para el diagnóstico de enfermedad asociada a *Clostridium difficile*

Test	Ventajas	Desventajas
Test de citotoxicidad	Especificidad muy buena (99–100%)	Sensibilidad menor (80–90%) Resultados no disponibles en < 48 h Necesita cultivo celular
Enzimoinmunoanálisis para la detección de toxinas A y/o B	Especificidad buena (95–100%)	Sólo detecta toxina B Sensibilidad reducida (65–85%)
Aislamiento de <i>C. difficile</i> en cultivo de heces y test de citotoxicidad	Resultados del test en 4 h Técnica sencilla Sensibilidad (> 90%) y especificidad (> 98%) muy buenas Permite identificar el tipo de <i>C. difficile</i> en la investigación de un brote	Resultados no disponibles en < 72–96 h Técnica más compleja Necesita cultivo celular

Tomada de Pountanen y Simor²⁴.

relacionado con un aumento del número de aislamientos de la nueva cepa de *C. difficile*^{7–13,49,50}.

C. difficile 027 se aisló por primera vez en 1988 en una mujer de 28 años con una colitis pseudomembranosa grave⁹, pero hasta el año 2003 no se consideró la relevancia de este hallazgo, debido a su frecuencia baja, ya que esta cepa se aislaba en menos del 3% de los casos asociados a enfermedad grave^{51,52}.

Inicio de la alerta: Norteamérica

Desde marzo de 2003, se observó un aumento de la notificación de brotes nosocomiales de EACD en diferentes hospitales de Canadá. En 2004, se registró un incremento de la incidencia de EACD en varias instituciones sanitarias de la región de Québec que afectó a más de 14.000 pacientes^{13,53}. En este mismo año, la incidencia calculada de EACD en 12 hospitales de Québec fue de 22,5 casos por cada 1.000 ingresos hospitalarios, con una tasa de letalidad de 6,9%. Tanto la incidencia, como la mortalidad atribuible a la EACD aumentaban en los grupos de más edad. La mayoría de los pacientes habían recibido tratamiento con fluoroquinolonas y cefalosporinas, y se observó resistencia a fluoroquinolonas en el 82,2% de los casos⁵⁴.

En Estados Unidos, los hospitales duplicaron los casos de EACD durante el período 1996–2003 (31 casos/100.000 habitantes en 1996, 61 casos/100.000 habitantes en 2003). Se identificó una nueva cepa de *C. difficile* tipo NAP1, REA grupo B1, productora de toxina binaria y con una delección en el gen *tcdC*, que produce grandes cantidades de toxina A y B^{6–8,55}. Esta cepa se asoció a una mayor morbimortalidad declarada en varios brotes hospitalarios en 11 estados^{9,55,56}. Además, se observó un aumento de la resistencia a fluoroquinolonas comparado con las cepas que anteriormente eran la causa de estos brotes (el 100 frente al 42%; $p < 0,001$)^{7,56}.

Extensión a Europa

Desde el año 2003, en Europa se han declarado brotes nosocomiales por la nueva cepa en el Reino Unido, los Países Bajos, Bélgica, Irlanda, Francia, Finlandia y Alemania, y casos esporádicos adquiridos en la comunidad en Austria, Luxemburgo, Suiza, Polonia y Dinamarca¹⁴ (fig. 1).

Entre octubre de 2003 y junio de 2004 se aisló *C. difficile* 027 en un brote nosocomial en Inglaterra que afectó a 174 pacientes, de los que 19 murieron (tasa de letalidad del 11%). Posteriormente, se han producido otros brotes nosocomiales por esta nueva cepa en distintos hospitales de Inglaterra y Gales. Hasta abril de 2006, el laboratorio de referencia de anaerobios en Cardiff había aislado *C. difficile* 027 en 450 muestras enviadas por 75 hospitales

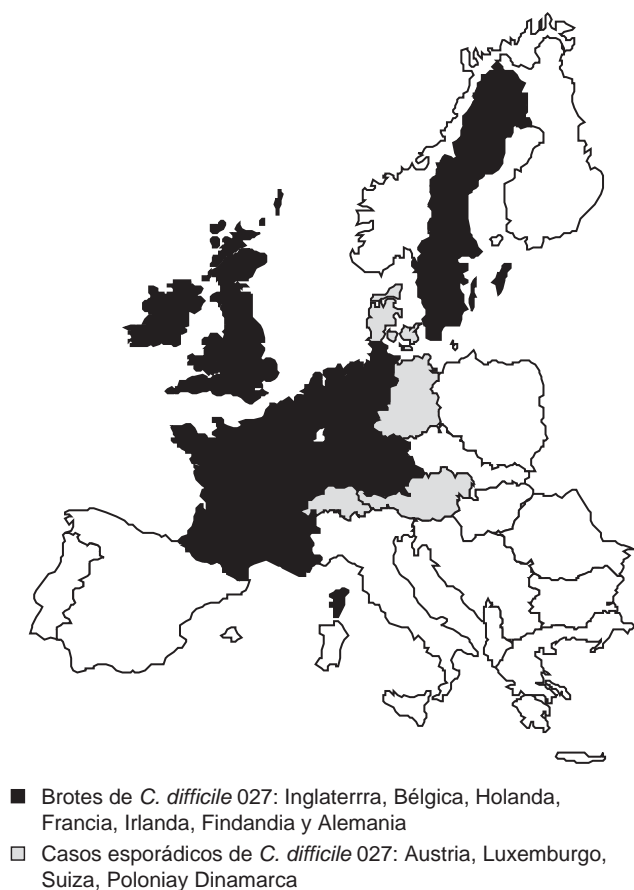


Figura 1. Países europeos con casos notificados de *Clostridium difficile* 027 a junio de 2007. Tomada de Kuijper et al¹⁴.

diferentes. Este hecho pone de manifiesto la diseminación rápida de la nueva cepa en un período relativamente corto^{57,58}.

El siguiente país que declaró casos fue los Países Bajos. En un hospital de Harderwijk, la incidencia de EACD aumentó de 4/10.000 pacientes ingresados en 2004 a 83/10.000 en el período comprendido entre abril y julio de 2005, en el que se identificó *C. difficile* 027 en un 63,3% de los aislamientos^{59,60}. Un segundo brote, relacionado con el primero, ocurrió cuando se trasladó a un paciente con EACD a otro hospital cercano. A finales de 2005, en el segundo hospital se había identificado a 85 pacientes con EACD, con una tasa de letalidad del 22%. Dos hospitales que no habían notificado brotes por *C. difficile* hasta ese momento enviaron muestras al laboratorio de referencia para su tipificación, y se aisló *C. difficile* 027 en 6 de 17 (35%) y 1 de 4 (25%) de las muestras enviadas⁵⁹.

En septiembre de 2005, se produjo el primer aislamiento de *C. difficile* 027 en 4 pacientes ingresados en un hospital de Bélgica. Con el objetivo de realizar un seguimiento y comparar la incidencia de EACD en los hospitales belgas, se creó un sistema de vigilancia de ámbito nacional. En el período de julio a noviembre de 2006, 17 hospitales enviaron 45 aislamientos de *C. difficile* al laboratorio de referencia. El 40% eran cepa 027, procedentes de 10 hospitales^{61,62}.

En marzo de 2006, en un hospital austríaco, ingresó una turista británica de 69 años con un cuadro gastrointestinal compatible con colitis pseudomembranosa. Un diagnóstico retrospectivo por PCR confirmó la cepa *C. difficile* 027⁶³. Éste es un ejemplo de cómo la nueva cepa puede extenderse entre países a partir de casos adquiridos en la comunidad.

En mayo de 2006, se notificó una agrupación de casos de EACD en un hospital del norte de Francia. El total de casos de EACD en este brote fue de 41; el 74% de los aislamientos fueron cepa 027. Se sospecha que este brote podría estar relacionado con el traslado de pacientes desde hospitales belgas, aunque no ha podido confirmarse desde un punto de vista microbiológico⁶⁴. Posteriormente, se han notificado nuevos brotes no sólo en pacientes hospitalizados, sino también en personas que han recibido atención domiciliar o que han acudido a unidades de rehabilitación^{64,65}.

Irlanda notificó casos de enfermedad asociada a *C. difficile* 027 en abril de 2007. El primer caso se identificó de forma retrospectiva en un paciente trasladado desde un hospital de Inglaterra con diagnóstico de infarto cerebral en mayo de 2005. Al ingreso, el paciente presentaba diarrea y el análisis de las muestras de heces confirmó la cepa 027. Posteriormente, entre enero y abril de 2006, se identificaron 2 brotes nosocomiales no relacionados con este paciente en 2 hospitales de Dublín, en los que se identificó *C. difficile* 027⁶⁶.

Durante 2007 se notificaron brotes nosocomiales en Finlandia y Alemania, y casos esporádicos en Luxemburgo, Suiza, Polonia y Dinamarca¹⁴.

Caso esporádico en Japón

El primer caso de la nueva cepa fuera de Norteamérica y Europa se declaró en Japón a principios de 2007 y se detectó de forma retrospectiva. Se trataba de una mujer de 30 años que en marzo de 2005 ingresó en un hospital de Japón con diagnóstico de colitis ulcerosa. A los 2 meses del ingreso desarrolló un episodio de diarrea y una colonoscopia demostró colitis pseudomembranosa. El diagnóstico microbiológico confirmó *C. difficile* 027. En los brotes nosocomiales investigados hasta finales de 2006 no se volvió a aislar *C. difficile* 027^{67,68}.

Control y prevención de la enfermedad

La revisión de los brotes de EACD alerta sobre el problema de la transmisión interhospitalaria asociada al traslado de pacientes de un hospital a otro. Los brotes nosocomiales se diseminan rápidamente, si no se diagnostican y tratan con prontitud.

Para el diagnóstico temprano de los casos, se recomienda hacer una prueba de laboratorio que demuestre la presencia de toxinas en heces en los casos de diarrea nosocomial^{69,70}. Por otra parte, no se recomienda hacer prueba en heces de pacientes asintomáticos o después de que hayan comenzado con tratamiento antibiótico⁷¹.

Ante un caso de EACD es prioritario el tratamiento de la diarrea mediante la retirada de los antibióticos causantes, cuando esto sea posible, acompañado de una adecuada rehidratación y aportación de electrolitos. A pesar de no ser estrictamente necesario, dada la potencial gravedad, en la mayoría de los pacientes se utilizan antibióticos eficaces frente al *C. difficile*, de los cuales el metronidazol por vía oral (500 mg/6-8 h durante 7-10 días) es el tratamiento de elección. La vancomicina oral (125 mg/6 h) se reserva como antibiótico de segunda línea para los casos de más gravedad⁷²⁻⁷⁶.

Las medidas de control recomendadas para evitar la diseminación de los casos de EACD incluyen:

- **Aislamiento en habitación individual** con baño propio, siempre que la situación en el hospital lo permita. Si no hubiera disponibilidad de habitaciones individuales, podría contemplarse el aislamiento de la cohorte de casos en una planta del hospital o parte de esta, con la asignación de un personal sanitario específico, para disminuir el riesgo de contaminación

- cruzada a otros pacientes⁷⁷⁻⁸⁰. El aislamiento se mantiene hasta 48 h después de la resolución del cuadro entérico⁵⁹.
- **Lavado de manos** meticuloso con agua y jabón de todo el personal sanitario, después de haber atendido a un caso con EACD o contactado con superficies potencialmente contaminadas por éste. Ante una sospecha de EACD, las soluciones alcohólicas no deben sustituir el lavado de manos⁸¹⁻⁸³.
 - **Bata y guantes** en personal sanitario que atiende a un paciente con diarrea y que está en contacto con superficies potencialmente contaminadas⁸⁴.
 - **Limpieza terminal** de superficies contaminadas con heces. Los baños y las cuñas deben limpiarse de forma minuciosa. La desinfección de las habitaciones de pacientes con EACD debe hacerse con un agente esporicida eficaz. La limpieza con una solución de hipoclorito a una concentración de al menos 1.000 ppm se asocia a una reducción de la incidencia de EACD. Reservar material de limpieza para las habitaciones con casos de EACD⁸⁵⁻⁸⁷.
 - **Limitación de la utilización de políticas antibióticas agresivas.** Lo ideal sería detener el tratamiento antibiótico en pacientes con EACD. Como en la mayoría de los casos, no podremos eliminar completamente el tratamiento antibiótico, debería reducirse la utilización de los antibióticos de amplio espectro (amoxicilina-ácido clavulánico y cefalosporinas) a favor de antibióticos de espectro menor (bencil penicilina, trimetoprim y amoxicilina)⁷²⁻⁷⁶.

Cuando se produce un brote nosocomial por *C. difficile*, se deberán extremar las medidas anteriores y aplicar medidas adicionales para controlarlo. Estas medidas deberían incluir:

- El equipo encargado del control de la infección nosocomial debe informar del incremento de casos de EACD al personal sanitario de los servicios afectados y a los profesionales de salud pública de la comunidad autónoma correspondiente.
- Hay que reforzar todas las medidas de higiene y revisar los protocolos de limpieza. Si es posible, designar un equipo de limpieza específico bien entrenado para la limpieza de las habitaciones de los pacientes con EACD⁷⁸.
- Debe revisarse la política antibiótica en pacientes de riesgo, especialmente el uso de cefalosporinas, fluoroquinolonas y clindamicina^{88,89}.
- Deben tomarse muestras de heces en los pacientes afectados para su caracterización microbiológica^{56,90,91}.
- Cuando la transmisión continúa a pesar de asignar personal sanitario específico y aplicar las medidas de control comentadas, puede ser necesario cerrar la unidad y proceder a una limpieza intensa para eliminar los potenciales reservorios de *C. difficile*⁷⁸.

Conclusiones

La EACD ha experimentado un incremento de su incidencia y gravedad debido a la aparición de la cepa hipervirulenta *C. difficile* 027. Esta cepa se ha diseminado rápidamente en los últimos años y ha producido casos esporádicos y brotes nosocomiales en Norteamérica y Europa. Dada esta situación, es fundamental establecer un sistema de vigilancia oportuno para la detección temprana y la toma de medidas de control que permitan disminuir la extensión de estos brotes. Para conseguir la detección temprana de los casos, cada hospital debería revisar sus protocolos de vigilancia y medidas de control de la EACD y difundirlos entre los servicios que puedan verse afectados. En este sentido, cobra especial importancia la necesidad de aplicar una

definición de caso consensuada como la propuesta por el grupo de trabajo del ECDC⁴.

Por otro lado, la presentación de la enfermedad como casos esporádicos en la comunidad en personas sin factores de riesgo debe tenerse en cuenta por los profesionales sanitarios con el fin de prevenir su extensión intrahospitalaria.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Centro Nacional de Epidemiología (Instituto de Salud Carlos III) la información proporcionada sobre los datos de *Clostridium difficile* disponibles en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España.

Bibliografía

- Schroeder MS. *Clostridium difficile*-Associated Diarrhoea. *Am Fam Physician.* 2005;71:921-8.
- Wilcox MH. *Clostridium difficile* infection and pseudomembranous colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17:475-93.
- Barbut F, Petit JC. Epidemiology of *Clostridium difficile*-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7:405-10.
- Kuijper EJ, Coignard B, Tüll P. Emergence of *Clostridium difficile*-associated disease in North America and Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12(Suppl 6): 2-18.
- Warny M, Pepin J, Fang A, Killgore G, Thompson A, Brazier J, et al. Toxin production by an emerging strain of *Clostridium difficile* associated with outbreaks of severe disease in North America and Europe. *Lancet.* 2005;366: 1079-84.
- Bartlett JG. Narrative review: the new epidemic of *Clostridium difficile*-associated enteric disease. *Ann Intern Med.* 2006;145:758-64.
- Gaynes R, Rimland D, Killum E, Lowery K, Johnson T, Killgore G, et al. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a long term care facility: association with gatifloxacin use. *Clin Infect Dis.* 2004;38:640-5.
- McDonald LC, Owings M, Jernigan DB. *Clostridium difficile* Infection in Patients Discharged from US Short-stay Hospitals, 1996-2003. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:409-15.
- McDonald LC, Killgore GE, Thompson A, Owens RC, Kazakova SV, Sambol SP, et al. An epidemic, toxin gene-variant strain of *Clostridium difficile*. *N Engl J Med.* 2005;353:2433-41.
- Miller MA, Hyland M, Ofner-Agostini M, Gourdeau M, Ishak M, Canadian Hospital Epidemiology Committee. Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program. Morbidity, mortality, and healthcare burden of nosocomial *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in Canadian hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:137-40.
- Hubert B, Loo VG, Bourgault AM, Poirier L, Dascal A, Fortin E, et al. A portrait of the Geographic Dissemination of the *Clostridium difficile* North American Pulsed-Field Type 1 Strain and the Epidemiology of *C. difficile*-Associated Disease in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2007;44:238-44.
- Pepin J, Valiquette L, Benoit C. Mortality attributable to nosocomial *Clostridium difficile*-associated disease during an epidemic caused by a hypervirulent strain in Quebec. *CMAJ.* 2005;173:1037-41.
- Pepin J, Valiquette L, Alary ME, Villemure P, Pelletier A, Forget K, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in a region of Quebec from 1991 to 2003: a changing pattern of disease severity. *CMAJ.* 2004;171:466-72.
- Kuijper E, Coignard B, Brazier J, Suetens C, Drudy D, Wiuff C, et al. Update of *Clostridium difficile*-associated disease due to zPCR ribotype 027 in Europe. *Euro Surveill [Revista electrónica].* 2007;12(6) [Acceso 12-12-2007]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/em/v12n06/1206-221.asp>.
- Marais E, De Jong G, Ferraz V, Maloba B, Duse A. Interhospital transfer of pan-resistant *Acinetobacter* strains in Johannesburg, South Africa. *Am J Infect Control.* 2004;32:278-81.
- Bartlett JG. Antibiotic associated diarrhoea. *N Engl J Med.* 2002;346:334-9.
- Songer J. The emergence of *Clostridium difficile* as a pathogen of food animals. *Animal Health Res Rev.* 2005;5:321-6.
- Rupnik M. Is *Clostridium difficile*-associated infection a potentially zoonotic and foodborne disease? *Clin Microbiol Infect.* 2007;13:457-9.
- Rupnik M, Dupuy B, Fairweather NF, Gerding DN, Johnson S, Just I, et al. Revised nomenclature of *Clostridium difficile* toxins and associated genes. *J Med Microbiol.* 2005;54:113-7.
- Gonçalves C, Decré D, Barbut F, Burghoffer B, Petit JC. Prevalence and characterization of a binary toxin (Actin-specific ADP-Ribosyltransferase) from *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1933-9.
- Rupnik M, Grabner M, Geric B. Binary toxin producing *Clostridium difficile* strains. *Anaerobe.* 2003;9:289-94.
- Barbut F, Gariazzo B, Bonne L, Lalande V, Burghoffer B, Luiuz R, et al. Clinical Features of *Clostridium difficile*-Associated Infections and Molecular Characterization of Strains: Results of a Retrospective Study, 2000-2004. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28:131-9.

23. Spigaglia P, Mastrantonio P. Molecular analysis of the pathogenicity locus and polymorphism in the putative negative regulator of toxin production (TcdC) among *Clostridium difficile* clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2002;40:3470–5.
24. Poutanen SM, Simor AE. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults. *CMAJ*. 2004;171:51–8.
25. Stuart J, Gerding DN. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Clin Infect Dis*. 1998;26:1027–36.
26. Dallal R, Harbrecht B, Boujoukas A, Sirio C, Farkas L, Lee K, et al. Fulminant *Clostridium difficile*: An underappreciated and Increasing Cause of Death and Complications. *Ann Surg*. 2002;235:363–72.
27. Rubin MS, Bodenstern LE, Kent KC. Severe *Clostridium difficile* colitis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:350–4.
28. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* infection. *Ann Rev Med*. 1998;49:375–90.
29. 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*. 2000;30:952–4.
30. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect*. 2001;126:343–50.
31. Titov L, Lebedkova N, Shabanov A, Tang YJ, 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.
32. McFarland LV. What's lurking under the bed? Persistence and predominance of particular *Clostridium difficile* strains in a hospital and the potential role of environmental contamination. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2002;23:639–40.
33. Johnson S, Clabots CR, Linn FV, Olson MM, Peterson LR, Gerdin D. Nosocomial *Clostridium difficile* colonization and disease. *Lancet*. 1990;336:97–100.
34. Anand A, Bashey B, Mir T, Glatt AE. Epidemiology, clinical manifestations and outcome of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:519–23.
35. Kelly CP, Pothoulakis C, LaMont JT. *Clostridium difficile* colitis. *N Engl J Med*. 1994;330:257–62.
36. Kyne L, Sougioultzis 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.
37. Wiström J, Ragnar S, Myhre E, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic associated diarrhoea in 2462 mc antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47:43–50.
38. Barbut F, Meynard JL, Guiguet M, Avesani V, Bochet MV, Meyohas MC, et al. *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in HIV-infected patients. *Epidemiology and risk factors*. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1997;16:176–81.
39. Talon D, Bailly P, Delmée M, Thouverez M, Mulin B, Iehl-Robert M, et al. Use of pulsed-field gel electrophoresis for investigation of an outbreak of *Clostridium difficile* infection among geriatric patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:987–93.
40. Brown E, Talbot GH, Axelrod P, Provencher M, Hoegg C. Risk factors for *Clostridium difficile* toxin-associated diarrhoea. *Infect Control Hospital Epidemiol*. 1990;11:283–90.
41. Chernakl E, Jonson CC, Weltman A, et al. Severe *Clostridium difficile* associated disease in populations previously at low risk – four states. *MMWR*. 2005;54:1201–5.
42. Dial S, Delaney JAC, Barkun AN, Suissa S. Use of gastric acid-suppressive agents and the risk of community acquired *Clostridium difficile* associated disease. *JAMA*. 2005;294:2989–95.
43. Delmée M. Laboratory diagnosis of *Clostridium difficile* disease. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:411–6.
44. Rupnik M. How to detect *Clostridium difficile* variant strains in a routine laboratory. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:417–20.
45. Briceño I, García P, Álvarez M, Ferrer M, Quiroga T. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: Evaluación de varios métodos de diagnóstico. *Rev Chil Infect*. 2000;17:313–20.
46. Wullt M, Burman LG, Laurell MH, Akerlund T. Comparison of AP-PCR typing and PCR-ribotyping for estimation of nosocomial transmission of *Clostridium difficile*. *J Hosp Infect*. 2003;55:124–30.
47. Belanger SD, Boissinot M, Clairoux N, Picard FJ, Bergeron MG. Rapid detection of *Clostridium difficile* in faeces by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2003;41:730–4.
48. Alcalá L, Betriu C, García JE, Reig M. Bacterias anaerobias. Procedimientos en Microbiología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Infecciosas y Microbiología Clínica. [Acceso 05-03-2007] Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/>
49. Cloud J, Kelly CP. Update on *Clostridium difficile* associated disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23:4–9.
50. Curry SR, Marsh JW, Muto CA, O'Leary MM, Pasculle AW, Harrison LH. TcdC genotypes associated with severe TcdC truncation in an epidemic clone and other strains of *Clostridium difficile*. *J Clin Microbiol*. 2007;45:215–21.
51. Geric B, Rupnik M, Gerding DN, Grabnar M, Johnson S. Distribution of *Clostridium difficile* variant toxinotypes and strains with binary toxin genes among clinical isolates in an American hospital. *J Med Microbiol*. 2004;53:887–94.
52. Rupnik M, Brazier JS, Duerden BI, Grabnar M, Stubbs SL. Comparison of toxinotyping and PCR ribotyping of *Clostridium difficile* strains and description of novel toxinotypes. *Microbiology*. 2001;147:439–47.
53. Eggertson L. *Clostridium difficile*: by the numbers. *CMAJ*. 2004;171:1331–2.
54. Loo VG, Poirier L, Miller MA, Oughton M, Libman MD, Michaud S, et al. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea with high morbidity and mortality. *N Engl J Med*. 2005;353:2442–9.
55. McEllistrem MC, Carman RJ, Gerding DN, Genheimer CW, Zheng L. A hospital outbreak of *Clostridium difficile* disease-associated with isolates carrying binary toxin genes. *Clin Infect Dis*. 2005;40:265–72.
56. Muto CA, Pokrywka M, Shutt K, Mendelsohn AB, Nouri K, Posey K, et al. A large outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease with an unexpected proportion of deaths and colectomies at a teaching hospital following increased fluoroquinolone use. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2005;26:273–80.
57. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in a hospital in south east England. *CDR Weekly*. 2005;15:24.
58. Smith A. Outbreak of *Clostridium difficile* infection in an English hospital linked to hypertoxin-producing strains in Canada and the US. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2005;10(1) : E050630.2. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050630.asp#2>.
59. Kuijper EJ, Van den Berg R, Debast S, Van Kooi T, Visser CE, Veenendaal DE, et al. *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:827–30.
60. Van Steenberghe J, Debast S, Van Kregten E, Van den Berg R, Notermans D, Kuijper E. Isolation of *Clostridium difficile* ribotype 027, toxinotype III in the Netherlands after increase in C. *difficile*-associated diarrhoea. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2005;10(7) : E050714.1. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/050714.asp#1>.
61. Joseph R, Demeyer D, Vanrenterghem D, Van den Berg R, Kuijper EJ, Delmée M. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027, toxinotype III in Belgium. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2005;10(10) : E051020.4. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051020.asp#4>.
62. Delmée M, Ramboer I, Van Broeck J, Suetens C. Epidemiology of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027 associated disease in Belgium, 2006. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2006;11(9) : E060914.2. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#2>.
63. Indra A, Huhulescu S, Hasenberger P, Schmid D, Alfery C, Würzner R, et al. First isolation of *Clostridium difficile* PCR ribotype 027 in Austria. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2006;11(9) : E060914.1. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#3>.
64. Tachon M, Cattoen C, Blanckaert K, Poujol I, Carbonne A, Barbut F, et al. First cluster of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease in France: preliminary report. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2006;11 : E060504.1 [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060504.asp#1>.
65. Coignard B, Barbut F, Blanckaert K, Thiolet JM, Poujol I, Carbonne A, et al. Emergence of *Clostridium difficile* toxinotype III, PCR-ribotype 027-associated disease, France, 2006. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2006;11(9) : E060914.1. [Acceso 12-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/060914.asp#1>.
66. Long S, Fenelon L, Fitzgerald, Nolan N, Burns K, Hannan M, et al. First isolation and report of clusters of *Clostridium difficile* PCR 027 cases in Ireland. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2007;12(4) : E070426.2. [Acceso 30-04-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070426.asp#3>.
67. Kato H, Ito Y, Van den Berg, Kuijper EJ, Arakawa Y. First isolation of *Clostridium difficile* 027 in Japan. *Euro Surveill*. [Revista electrónica]. 2007;12(1) : E070111.3. [Acceso 28-03-2007] Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/070111.asp#3>.
68. Kato H, Yokoyama T, Arakawa Y. Typing by sequencing the *slpA* gene of *Clostridium difficile* strains causing multiple outbreaks in Japan. *J Med Microbiol*. 2005;54:167–71.
69. Blot E, Escande MC, Besson D, Barbut F, Grapèix C, Asselain B, et al. Outbreak of *Clostridium difficile*-related diarrhoea in an adult oncology unit: risk factors and microbiological characteristics. *J Hosp Infect*. 2003;53:187–92.
70. Sanderson P, Richardson D. Do patients with *Clostridium difficile* need to be isolated? *J Hosp Infect*. 1997;36:157–8.
71. Ferroni A, Merckx J, Ancelle T, Pron B, Abachin E, Barbut F, et al. Nosocomial outbreak of *Clostridium difficile* diarrhoea in a paediatric service. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1997;16:928–33.
72. Aslam S, Harnill RJ, Musher DM. Treatment of *Clostridium difficile*-associate disease: old therapies and new strategies. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:549–57.
73. Aslam S, Musher DM. An update on diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile*-associated disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:315–35.
74. Bouza E, Muñoz P, Alonso R. Clinical manifestation, treatment and control of infections caused by *Clostridium difficile*. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(Suppl 4):57–64.
75. McFarland LV. Alternative treatments for *Clostridium difficile* disease: what really Works? *J Med Microbiol*. 2005;54:101–11.
76. Bouza E, Burillo A, Muñoz P. Antimicrobial therapy of *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. *Med Clin North Am*. 2006;90:1141–63.
77. Garner JS. Guideline for isolation precautions in hospitals. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1996;17:53–80.

78. Siegel D, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in healthcare settings, 2006 [Acceso 05-03-2007]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/ar/mdroGuideline2006.pdf>
79. Zafar AB, Gaydos LA, Furlong WB, Nguyen MH, Mennonna PA. Effectiveness of infection control program in controlling nosocomial *Clostridium difficile*. *Am J Infect Control.* 1998;26:588–93.
80. Cherifi S, Delmee M, Van Broeck J, Beyer I, Byl B, Mascart G. Management of an outbreak of *Clostridium difficile*-associated disease among geriatric patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2006;27:1200–5.
81. Boyce JM, Pittet D. Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. (Society for Healthcare Epidemiology of America/Association for Professionals in Infection Control/Infectious Diseases Society of America). *MMWR Recomm Rep.* 2002;51:1–45.
82. Curtis V, Cairncross S. Effect of washing hands with soap on diarrhoea risk in the community: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:275–81.
83. Gordin FM, Schultz ME, Huber RA, Gill JA. Reduction in nosocomial transmission of drug-resistant bacteria after introduction of an alcohol-based hand rub. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;26:650–3.
84. Perry C, Marshall R, Jones E. Bacterial contamination of uniforms. *J Hosp Infect.* 2001;48:238–41.
85. Schulster L, Chinn RY. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003;52:1–42.
86. Wilcox MH, Fawley WN, Wigglesworth N, Parnell P, Verity P, Freeman J. Comparison of the effect of detergent versus hypochlorite cleaning on environmental contamination and incidence of *Clostridium difficile* infection. *J Hosp Infect.* 2003;54:109–14.
87. Wilcox MH, Fawley WN. Hospital disinfectants and spore formation by *Clostridium difficile*. *Lancet.* 2000;356:1324.
88. Pepin J, Saheb N, Coulombe MA, Alary ME, Corriveau MP, Authier S, et al. Emergence of fluoroquinolones as the predominant risk factor for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a cohort study during an epidemic in Quebec. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1254–60.
89. Wistrom J, Norrby SR, Myhre EB, Eriksson S, Granström G, Lagergren L, et al. Frequency of antibiotic-associated diarrhoea in 2462 antibiotic treated hospitalized patients: a prospective study. *J Antimicrob Chemother.* 2001;47:43–50.
90. Mekonen ET, Gerding DN, Sambol SP, Pottinger JM, Pulvirenti JJ, Marsh D, et al. Predominance of a single restriction endonuclease analysis group with intrahospital subgroup diversity among *Clostridium difficile* isolates at two Chicago hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2002;23:648–52.
91. Fawley WN, Wilcox MH. Molecular epidemiology of endemic *Clostridium difficile* infection. *Epidemiol Infect.* 2001;126:343–50.