

¿Por qué *Clostridium difficile*?

En los últimos años, *Clostridium difficile* se ha convertido en la principal responsable de las infecciones intestinales nosocomiales, reemplazando incluso a *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) en países como Estados Unidos o Reino Unido.
En general, esta bacteria representa entre el 20 y el 30% de los casos de diarreas asociados al uso de antibióticos y es la causa más común de diarrea infecciosa en instituciones sanitarias.
Solo en el año 2005 en EEUU, 250.000 hospitalizaciones se debieron a infecciones por *Clostridium difficile* (ICD) ¹.

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile es un bacilo Gram positivo, perteneciente al Filo Firmicutes.

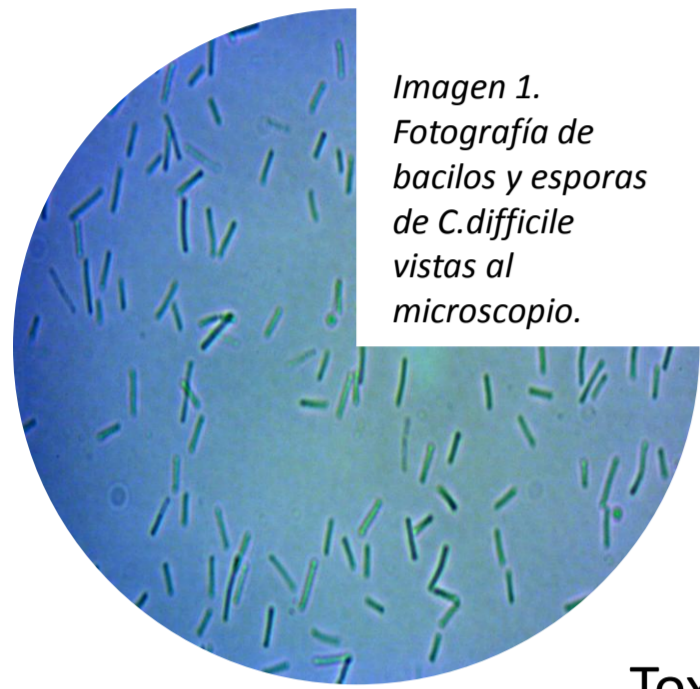
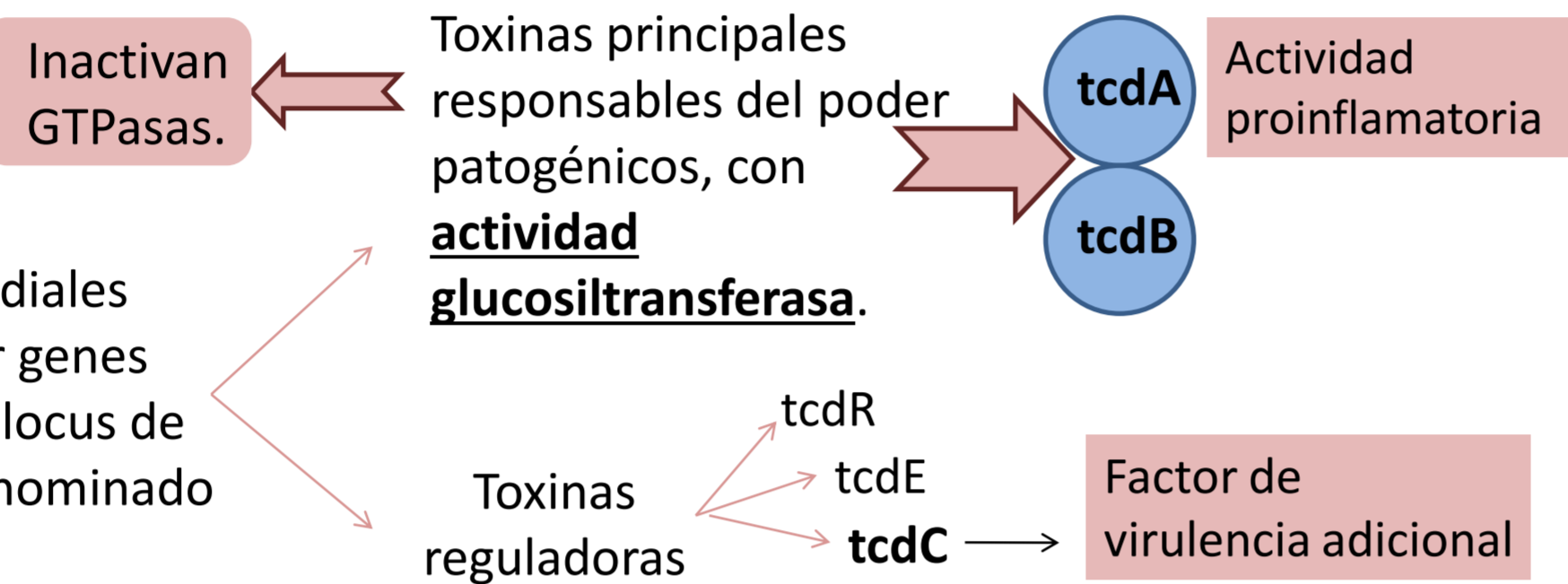
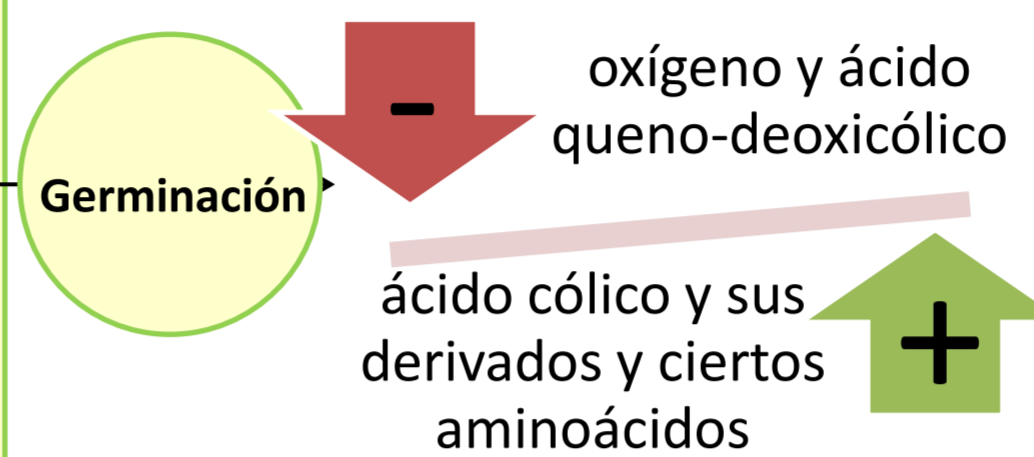


Imagen 1. Fotografía de bacilos y esporas de *C. difficile* vistas al microscopio.

- Bacilo anaerobio estricto
- Presenta flagelos peritricos → movilidad
- Temperatura óptima de crecimiento in vitro: 30-37 °C
- Colonias redondas con bordes irregulares, de color blanco en el centro y grisáceo a su alrededor; y no hemolíticas.
- Capaz de formar **esporas subterminales**.²
- Dos cepas en la naturaleza: una toxigénica y otra no toxigénica.
- La transmisión se produce por la vía fecal-oral.



Toxinas clostridiales codificadas por genes presentes en un locus de patogenicidad denominado PaLoc.

Toxinas

Las consecuencias van desde la colonización asintomática hasta la diarrea simple, la colitis fulminante o la muerte.
La diarrea simple es la forma más frecuente y generalmente se acompaña de síntomas generales como fiebre, hiperleucocitosis, deshidratación extracelular y dolores abdominales.
Las principales complicaciones de ICD son megacolon, perforación digestiva, shock séptico, etc. ³

El uso de antibióticos ha estado relacionado con la aparición de infección por *Clostridium difficile* pues suprimen la flora intestinal habitual y esto favorece su colonización y proliferación.

Beta-lactámicos de amplio espectro.

Cefalosporinas.

OBJETIVOS

1. Revisión bibliográfica sobre la esporulación de *Clostridium difficile* y breve repaso sobre el mecanismo de aprovechamiento de la etanolamina.
2. Estudiar la posible relación entre el aprovechamiento de la etanolamina y la capacidad de esporulación en *C. difficile*.

METODOLOGÍA

1 Revisión bibliográfica utilizando "Science Direct" ⁴ como base de datos:

Artículos entre los años 1997 y 2015: *Clostridium*, *Clostridium difficile*, spores, sporulation, ethanolamine, bacterium y ethanolamine utilization.

Análisis preliminar de los artículos :

- la esporulación de *C. difficile*
- el aprovechamiento de la etanolamina únicamente en bacterias.

Estudio en profundidad de las publicaciones relacionadas con la utilización de la etanolamina.

Búsqueda de referencias que relacionaran el uso de la etanolamina con la esporulación de *C. difficile*.

2 Búsqueda experimental de la posible relación entre el aprovechamiento de la etanolamina y la esporulación en *Clostridium difficile*:

Cepa salvaje: Cepa 630

Cepa mutada: Cepa Δeut-B

Cepa obtenida por técnica de intercambio alélico.



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO

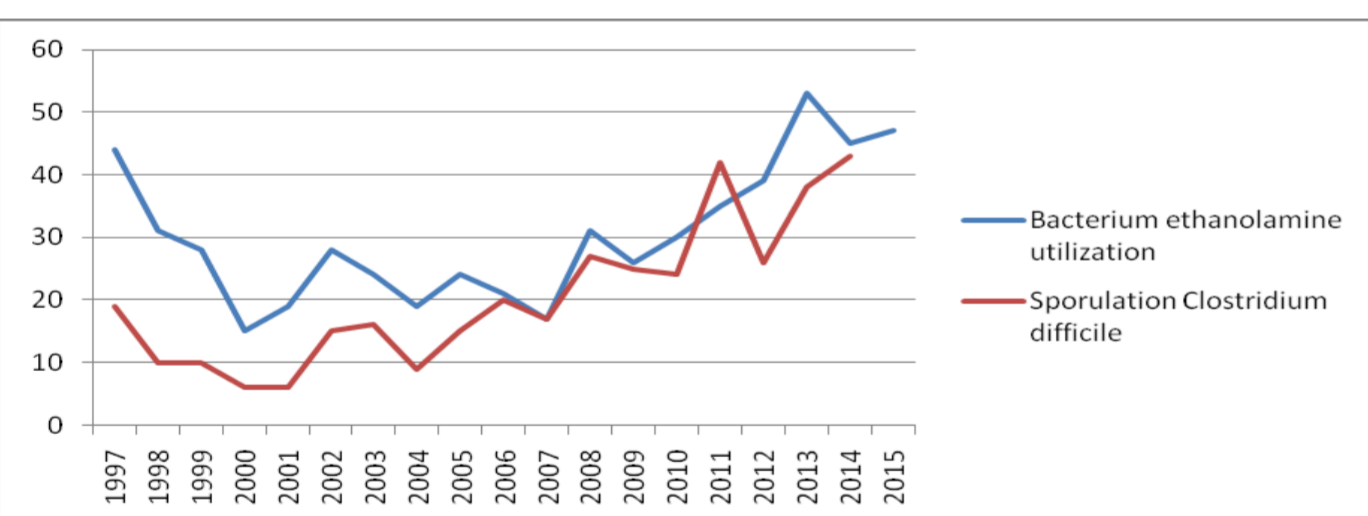


Figura 1. Evolución temporal de las investigaciones sobre utilización de etanolamina por parte de las bacterias y la esporulación de *C. difficile*.

Desde el año 1997 hasta el 2015, existen un total de 1123 artículos en la base de datos Science Direct, que hagan referencia a la esporulación de *Clostridium difficile* y al aprovechamiento de la etanolamina.

Si examinamos más en profundidad los resultados:

- A partir del año 2000 comenzaron a ampliarse los estudios de manera progresiva en ambos campos.
- Comparando el progreso de los dos temas → evolución temporal con un crecimiento muy similar.
- Aumento de las publicaciones anuales en el año 2008.
- Diferencia abismal en el año 2011.
- Publicaciones que relacionen ambos conceptos y traten la relación de la utilización de la etanolamina y la capacidad de esporulación, encontramos únicamente 12 publicaciones aunque ningún artículo realmente se centraba en dicha relación.

RELACIÓN ENTRE UTILIZACIÓN DE ETANOLAMINA Y ESPORULACIÓN EN *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*.

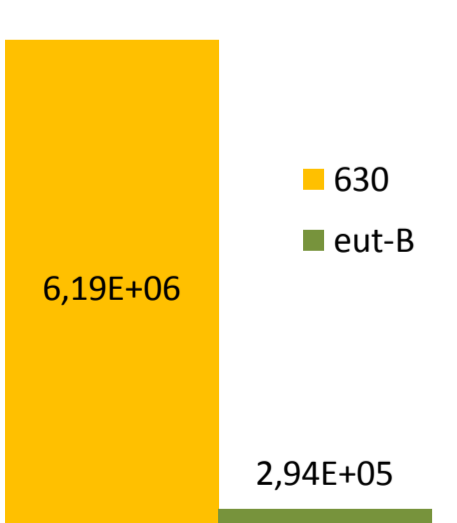
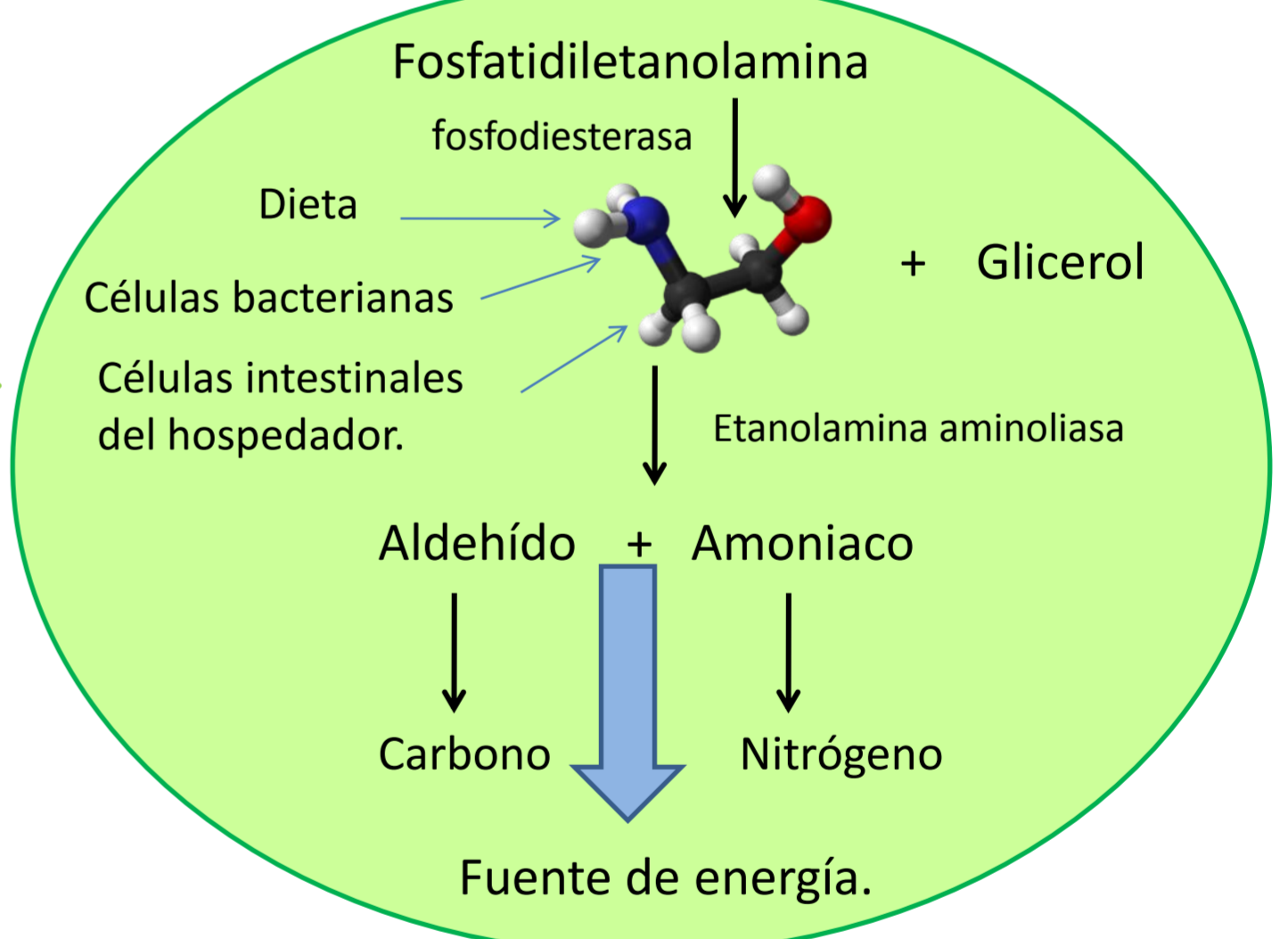


Figura 2. Media de los UFC/ml.

Dos muestras aleatorias independientes y de poblaciones diferentes.
test no paramétrico que permite detectar diferencias entre dos poblaciones en base a muestras aleatorias. → **Mann-Whitney.**

Las medias de los dos grupos fueron significativamente diferentes con un riesgo de error de $p < 0,0079$. Este ensayo nos permitió **rechazar** nuestra hipótesis nula.

La esporulación de *C. difficile* 630 y la esporulación de *C. difficile* Δeut-B no son idénticas.



- Genes **eutB** y **eutC** + genes accesorios englobados en operón eut. ⁶
- Desde la década de los 70: *E. coli* y *S. typhimurium*.
- En *S. typhimurium* las enzimas implicadas forman parte de un complejo multiproteico en microcompartimentos. ⁷
- Diferencias entre grupos filogenéticos.

-El uso de la etanolamina podría contribuir en la patogénesis.

- La etanolamina es fuente de energía para las bacterias.
- ↓ [etanolamina]: problemas funcionales del intestino.
- Fosfatidiletanolamina podría ser necesaria para el mantenimiento de la mucosa intestinal.
- ↑ [acetato]: activación inmunidad innata e inflamación.
- Otros mecanismos.

CONCLUSIONES

- En la actualidad nos enfrentamos a un aumento en los casos de infecciones causadas por *Clostridium difficile*. Este cambio epidemiológico se ha visto reflejado en el aumento de publicaciones científicas y estudios centrados en este problema, pues se trata de un problema de salud pública que además conlleva gastos sociales y económicos para la población.
- En nuestra propuesta de profundizar más en las consecuencias que pueda tener el uso de la etanolamina en la esporulación, comprobamos que suprimir el gen que permite este aprovechamiento suponía un cambio en la esporulación de la bacteria. Sin embargo, el estudio no nos permitió afirmar en un 100% que el aprovechamiento de la etanolamina y un cambio esporulación de *C. difficile* estuvieran estrechamente ligados.

En un futuro, sería interesante seguir profundizando en esta propiedad que caracteriza a tantas bacterias anaerobias del tracto intestinal, porque un nuevo descubrimiento en este ámbito podría conllevar a una nueva diana para controlar y reducir a gran escala el gasto económico, social y sanitario que conllevan las infecciones nosocomiales.

(1)Hernández-Rocha C, Naour S, Álvarez-Lobos, Manuel y Paredes-Sabja, Daniel. *Infecciones causadas por Clostridium difficile: una visión actualizada*. 21 Junio 2012;29(4):434-445.

(2) Dürre P. *Physiology and Sporulation in Clostridium*. 2014 8 August 2014;TBS-0010-2012(Physiology and sporulation in Clostridium. Microbiol Spectrum 2).

(3) Hookman, Perry and Barkin, Jamie S. *Clostridium difficile associated infection, diarrhea and colitis*. April 7, 2009;15(13):1554-1580

(4) ScienceDirect. 2016; Disponible en www.sciencedirect.com

(5) Burns D.A. et al. *Reconsidering the sporulation Characteristics of Hypervirulent Clostridium difficile* ;BI/NAP1/027,,PlosOne, 2011

(6)Garsin DA. *Ethanolamine Utilization in Bacterial Pathogens: Roles and Regulation*. 2010 2010 April;8(4):290-295.

(7) Pitts AC, Tuck LR, Faulds-Pain A, Lewis, Richard J. and Marles-Wright, Jon. *Structural Insight into the Clostridium difficile Ethanolamine Utilisation Microcompartment*. October 29, 2012;7(10):e48360.