



EN ESTA EDICIÓN:

PCR en Tiempo Real como una mejor alternativa para la evaluación de *Clostridium difficile*

Fibrinógeno:
Diversas aplicaciones clínicas

NotiLABIN

Clostridium difficile es un bacilo anaerobio Gram positivo formador de esporas; Hall y O'Toole en 1935 lo asociaron como parte de la microbiota normal del intestino de recién nacidos, denominándolo *Bacillus difficile*, por su difícil aislamiento. Tres años más tarde fue renombrado como *C. difficile*. Fue descrito como causa de colitis asociada a antibióticos según los criterios de Koch en 1978.⁶

El microorganismo no puede establecerse en intestino si la microbiota endógena se mantiene. La aparición o no de enfermedad dependerá del tamaño de la población, de la capacidad toxigénica, y de factores de virulencia de la cepa colonizadora, de los efectos neutralizantes de toxina del resto de la microbiota, y de factores relacionados con el huésped, como la edad o su grado de inmunodeficiencia.⁶

C. difficile es agente causal de diversos cuadros clínicos, desde diarrea leve hasta enfermedad grave o fulminante. La diarrea se acompaña de moco o sangre. Otras manifestaciones incluyen fiebre, calambres, dolor abdominal y leucocitosis.² La colitis sin formación de pseudomembranas es la forma más grave de Infección por este microorganismo.

El proceso de patogénesis inicia con la alteración de la microbiota colónica normal por agentes antibióticos o antineoplásicos, lo cual favorece la colonización por *C. difficile*. Continúa con

PCR en Tiempo Real como una mejor alternativa para la evaluación de *Clostridium difficile*

Dra. Lázara Valera, M.Q.C



la producción de las toxinas A y B y la aparición de daño e inflamación en la mucosa intestinal.^{2,4,6}

Los principales responsables de la virulencia de *C. difficile* son las toxinas, la producción de enzimas proteolíticas e hidrolíticas, la expresión de fimbrias y flagelos, la quimiotaxis, la adhesión a receptores intestinales y la producción de cápsulas que favorecen la variabilidad en la virulencia de las distintas cepas.^{2,4,6}

La toxina A es una enterotoxina de 308 kDa, y la toxina B es una citotoxina de 269 kDa. Actúan sobre más de 20 líneas celulares distintas de mamíferos y poseen gran homología entre sí (mayor del 45% a nivel de aminoácidos).^{3,7} Las cepas no toxigénicas no producen enfermedad.

La epidemiología de la infección por *C. difficile* (ICD) se ha incrementado por número de casos y gravedad en Estados Unidos, Canadá y Europa.⁸ Es la causa más común de diarrea hospita-

ria, representando hasta un 30% de los casos.² Así mismo, ha llegado a sustituir a *S. aureus* resistente a la metilicina como la causa más frecuente de infección hospitalaria.^{2,3}

Los factores de riesgo actualmente establecidos de mayor importancia incluyen la edad, hospitalización y resistencia asociada al uso indiscriminado de antibióticos.

En Costa Rica las ICD aparecen con una cepa sumamente agresiva - la NAP1- en el Hospital San Juan de Dios. En 2009-2010, se fortaleció su vigilancia a través del seguimiento por medio de la Red Hospitalaria Institucional, como un evento de notificación obligatoria y a nivel de la CCSS se incorporó como evento trazador, dentro de la vigilancia de las Infecciones asociadas a la atención en Salud. Del 2011 al 2014 se reportaron 1134 casos de *Clostridium* en 21 de los 29 hospitales de la Caja Costarricense de Seguro Social.²

La adquisición de *C. difficile* parece ser frecuente a nivel comunitario, siendo la tasa estimada de 2,700 casos por 100.000 exposiciones a antibióticos.⁸

Los brotes de ICD más recientes se asocian a la aparición de cepas hipervirulentas, dentro de las que se encuentran cepas resistentes a las fluoroquinolonas, pertenecientes a los ribotipos PCT 027, PFGE tipo NAP1 y REA tipo BII. Las cepas 027/NAP1/B1 muestran mayor producción de toxinas, que se atribuye a eliminaciones en el gen regulador *tcdC* y se considera que producen más esporas, aumentando su persistencia ambiental. La identificación de resultados 027/NAP1/B1 positivo o negativo podría ayudar en la identificación del posible origen de los brotes de cepas hipervirulentas.

Los métodos de diagnóstico de laboratorio involucran técnicas diversas,

Resultados				Interpretación
Toxina B	Toxina Binaria	tcdC	SPC	
+	+	+	+/-	C. diff Toxigénico POSITIVO 027NAP1-BI PRESUNTIVO POSITIVO
+	+	-	+/-	
	-	+	+/-	
	-	-	+/-	
+	+	+	+	C. diff Toxigénico NEGATIVO 027NAP1-BI PRESUNTIVO NEGATIVO
	+	-	+	
	-	+	+	
	-	-	+	

Cuadro 1: Xpert C. difficile/Epi Assay: Resultados posibles.

incluyendo métodos de toxicidad, los métodos de ensayo inmunoenzimáticos (EIAs) para detección de toxinas, la detección del antígeno Glutamato deshidrogenasa (que no discrimina cepas toxigénicas de las que no lo son), pruebas moleculares que involucran algoritmos diagnósticos y métodos de tipoo. Adicionalmente se dispone de la evaluación endoscópica, el diagnóstico de imagen y el diagnóstico anatomopatológico, menos sensibles y específicos. Recientemente, se ha desarrollado el método de Reacción en Cadena de la polimerasa (PCR) en Tiempo Real automatizada, para la detección de secuencias de genes de toxinas asociadas a *C. difficile* productor de dichas toxinas. En ésta línea, en LABIN Laboratorios se ha implementado la prueba de detección in vitro, con el ensayo Cepheid X-expert *C. difficile*/Epi, para la detección cualitativa de secuencias del gen regulador de la toxina B y la identificación presuntiva de cepas 027/NAP1/

B1 de *C. difficile* toxigénico, a partir de muestras de heces no formadas (líquidas o blandas) recolectadas en pacientes con sospecha de infección por este patógeno.⁷

La identificación presuntiva se lleva a cabo mediante PCR en Tiempo Real para la detección de secuencias del gen regulador de la toxina binaria (CDT) y de la eliminación de un solo par de bases en el nucleótido 117 del gen *tcdC*. El gen *tcdC* codifica para un regulador negativo en la producción de toxinas de *C. difficile*.⁷

Este ensayo supone una ayuda para el diagnóstico de la ICD y es una prueba presuntiva cuya finalidad está orientada al control epidemiológico. Garantiza una alta sensibilidad y rápidos tiempos de respuesta, acelerando el abordaje preciso de los pacientes, lo cual reduce la oportunidad de propagación de la infección. Con esta técnica se ha logrado refrendar la definición de recurrencia, al quedar en evidencia que un alto por-

centaje de los cuadros, son causados por la misma cepa responsable del episodio inicial.⁷

Referencias:

1. Bagdasarian N, Rao, K; Malani PN (2015). "Diagnosis and treatment of Clostridium difficile in adults: a systematic review." Journal of the American Medical Association 313 (4): 398-408.
2. Caja Costarricense del Seguro Social (2017). "Informe Técnico: Infección Hospitalaria por Clostridium está dentro de Comportamiento habitual". P1-5
3. F1000 (2016) Research. "Recent advances in the Diagnosis and Treatment of Clostridium Difficile Infection". Faculty Review- p. 118
4. Ford, A. (2017). "For C. difficile, lab assesment alone is not enough". Captodayonline.com . p. 1-3.
5. Meera B. Avila, Nathaniel P. Avila and Andrew W. Dupont (2016). "Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Clostridium Difficile Infection". Public Medical Journal. 10.12688/f1000research.7109.1
6. Regaidas RE (2016). "Estudio de la infección Clostridium difficile: incidencia, epidemiología, características clínicas, factores de riesgo de gravedad y recurrencia". UAM Ediciones. Tesis Doctoral. 42-75; 91-132, 228.
7. Xpert. difficile/Epi. (2016). "In vitro Diagnostic Medical Device" Rev:F. 300-968OS.
8. Yoldas O; Altindis M; Cufali D; Asik G; Kesli, R. (2016). "A diagnostic Algorith for the Detection of Clostridium difficile Associated Diarrhea" 33 (1) p. 80-86.



Dra. Lázara Valera, M.Q.C.

Regente de la Sucursal de LABIN La Guácima

Fibrinógeno: Diversas aplicaciones clínicas

Dr. Esteban Castro, M.Q.C.

El fibrinógeno es una glicoproteína de 340 kDa sintetizada en los hepatocitos, también conocida como factor I, que se encuentra en una concentración aproximada en plasma de 200 a 400 mg/dL y con una vida media de 100 horas.¹ Entre sus funciones se encuentran:

- Da origen a la fibrina que participa en la agregación plaquetaria mediante la interacción con GP IIb/IIIa,
- Funciona como inhibidor de la trombina
- Interactúa como sustrato del factor XIII y las proteínas de la fibrinólisis.¹

Estas funciones son las más reconoci-

das en la hemostasia pero también se considera que el fibrinógeno está relacionado con la ovulación, inflamación, angiogénesis y la cicatrización, entre otras funciones.¹

La información clínica que brinda el fibrinógeno es amplia y se ha observado que interviene en procesos infecciosos, neoplásicos, además de considerarse un marcador de enfermedad cardiovascular.² Las alteraciones principales para las cuales se utiliza el fibrinógeno son las relacionadas con la homeostasis, cuando se investigan enfermedades donde el fibrinógeno es el actor principal como en enfermedades congénitas tales como la afibrinogenemia y disfibri-

nogenemia. Las alteraciones adquiridas son más comunes como enfermedad hepática, coagulación intravascular diseminada y terapia trombolítica, entre otras. Se puede observar un incremento del fibrinógeno con la edad, en inflamación, en personas fumadoras de tabaco, en el embarazo, personas que realizan ejercicio intenso, y se observa un efecto trombotogénico en algunas situaciones donde el fibrinógeno se encuentra aumentado.²

El fibrinógeno debe ser considerado siempre para analizar en situaciones donde haya hemorragia, junto las pruebas de coagulación como tiempo protrombina, y tiempo trombotoplastina ac-



tivada.² La estructura del coágulo y sus propiedades eventualmente pueden determinar si este va a llevar a oclusión venosa o arterial, y por lo tanto a una enfermedad cardiovascular.³ Los trombos fuertemente empacados, formados por fibras delgadas con permeabilidad reducida se han relacionado con un tiempo de lisis aumentado llevando a mayor riesgo de infarto cerebral, infarto al miocardio, síndrome coronario agudo y tromboembolismo venoso. Se sabe que esta estructura del trombo puede ser influida por la concentración de albúmina, protrombina, polifosfatos, además de la concentración de fibrinógeno total y los niveles de fibrinógeno gamma prima.³

Fibrinógeno y riesgo cardiovascular

Mahendra *et al*⁴ encontraron en su estudio que la hiperfibrinogenemia en pacientes diabéticos con síndrome metabólico era mayor que en pacientes diabéticos que no presentaban este síndrome. Probablemente la presencia

de hiperfibrinogenemia se deba a la inflamación crónica pero al mismo tiempo fue demostrado que en estos pacientes el fibrinógeno puede utilizarse como un marcador temprano pronóstico de isquemia cardiaca y retinopatía.⁴ Diferentes meta-análisis han demostrado la relación moderadamente fuerte entre el fibrinógeno plasmático con la enfermedad coronaria aguda, con infarto cerebral, y otros problemas vasculares.⁵ El fibrinógeno funciona como factor independiente para determinar el riesgo de mortalidad a los pacientes con enfermedad coronaria arterial pero no provee mejor información que los marcadores tradicionales de riesgo cardiovascular. Para valores de fibrinógeno menores de 295 mg/dl y mayores de 369 mg/dl existe un mayor riesgo de mortalidad; sin embargo, no mejora el poder discriminatorio en modelos multivariados para la predicción de mortalidad.⁵

También se ha observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que concentraciones de fibrinógeno mayores o iguales a 350 mg/dl identifican a individuos con un riesgo aumentado de mortalidad dentro de los 36 meses después de una crisis que haya necesitado hospitalización.⁶

Fibrinógeno como marcador pronóstico en malignidad

Diferentes estudios han determinado que el fibrinógeno puede funcionar como factor pronóstico preoperatorio en pacientes con cáncer no metastásico de colon. La hiperfibrinogenemia

fue asociada independientemente a una sobrevida total o libre de enfermedad menor después de la resección del tumor cancerígeno.^{7,8} Similares resultados se han encontrado para el carcinoma de células escamosas de esófago, donde se encontró que la hiperfibrinogenemia se relacionaba con tamaño tumoral, invasión más profunda y estados patológicos más avanzados; asimismo, se relacionó con un mal pronóstico en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. De esta forma se sugiere que la medición de fibrinógeno en sangre puede ser un predictor de la progresión de la enfermedad y puede ser considerado para este tipo de malignidad.⁹ De igual forma se han encontrado similares resultados en carcinoma de células renales,¹⁰ en cáncer de próstata,¹¹ incluso en linfoma B difuso de células grandes donde se ha logrado demostrar una sobrevida total y libre menor de hasta 5 años cuando hay presencia de hiperfibrinogenemia.¹² En los diferentes estudios mencionados se puede demostrar que el papel del fibrinógeno puede ser mayor al que tradicionalmente se ha utilizado principalmente cuando las personas presentaban problemas de coagulación. Para que el clínico pueda evaluar esta gama de condiciones diversas de una manera precisa, LABIN ofrece la realización del análisis utilizando la plataforma Compact Max, con un ensayo que es sometido a rigurosos controles de calidad internos y a programas interlaboratoriales acreditados a nivel internacional.

Referencias:

1. Vargas-Ruiz AG. (2016). El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación. Revista Mexicana de Anestesiología, 39 (2) 321-323.
2. Cortina-de la Rosa E. (2016). Evaluación del fibrinógeno en la clínica. Revista Mexicana de Anestesiología, 39 (2) 305-308.
3. Kotzé R., Ariëns R., Plierters M. (2014). CVD risk factors are related to plasma fibrin clot properties independent of total and or γ' fibrinogen concentration. Thrombosis Research, 134: 963-969.
4. Mahendra J.V., Satish-Kumar D., Anuradha T.S., Talikoti P., Nagaraj R.S., Vishali V. (2015). Plasma Fibrinogen in Type 2 Diabetic Patients with Metabolic Syndrome and its Relation with Ischemic Heart Disease (IHD) and Retinopathy. Journal of Clinical and Diagnostic Research, 9(1): BC18-BC21.
5. Ndrepepa G, Braun S., King L., Fusaro M., Keta D., Cassese S., Tada T., Schömig A., Kastrati A. (2013). Relation of Fibrinogen Level with Cardiovascular Events in Patients with Coronary Artery Disease. Am J Cardiol.
6. Mannino D., Tal-Singer R., Lomas D., Vestbo J., Barr G., Tetzlaff K., Lowings M., Rennard S., Snyder J., Goldman M., Martin U., Merrill D., Martin A., Simeone J., Fahrback K., Murphy B., Leidy N., Miller B. (2015). Plasma Fibrinogen as a Biomarker for Mortality and Hospitalized Exacerbations in People with COPD. Chronic Obstr Pulm Dis 2(1): 23-34.
7. Son H.J., Park J.W., Chang H.J., Kim D.Y., Kim B.C., Kim S.Y., Park S.C., Choi H.S., Oh J.H. (2013). Preoperative Plasma Hyperfibrinogenemia is Predictive of Poor Prognosis in Patients with Nonmetastatic Colon Cancer. Ann Surg Oncol, 20:2908-2913.
8. Sun Z.Q., Han X.N., Wang H.J., Tang Y., Zhao Z.L., Qu Y.L., Xu R.W., Liu Y.Y., Yu X.B. (2014). Prognostic significance of



preoperative fibrinogen in patients with colon cancer. World J Gastroenterol, 20(26): 8583-8591.

9. Wang J., Liu H., Shao N., Tan B., Song Q., Jia Y., Cheng Y. (2015). **The clinical significance of preoperative plasma fibrinogen level and platelet count in resectable esophageal squamous cell carcinoma.** World Journal of Surgical Oncology, 13:157.

10. Tian Y., Hong M., Jing S., Liu X., Wang H., Wang X., Kauschik D., Rodriguez R., Wang Z. (2017). **Clinical and Prognostic Effect of Plasma Fibrinogen in Renal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis.** BioMed Research International.

11. Thurner E.M., Krenn-Pilko S., Langsenlehner U., Stojakovic T., Pichler M., Gerger A., Kapp K., Langsenlehner T. (2015). **The**

association of an elevated plasma fibrinogen level with cancer-specific and overall survival in prostate cancer patients. World Journal of Urology, 33(10): 1467-1473.

12. Troppan KT, Melchardt T, Wenzl K. (2016). **The clinical significance of fibrinogen plasma levels in patients with diffuse large B cell lymphoma.** Journal of Clinical Pathology, 69:326-330.

NotiLABIN

Ruth Coto Grijalba

LABIN realizó campaña de vacunación a su personal

Seguendo las recomendaciones de las autoridades de Salud y ante la incidencia de los cuadros gripales en las últimas semanas, LABIN realizó el pasado mes de agosto una campaña masiva de vacunación a su personal como parte de las políticas de salud ocupacional de nuestra empresa.

Y es que según recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los trabajadores de la salud son parte importante de la población para que se recomienda la vacunación anual, al igual que mujeres embarazadas en cualquier etapa, niños de 6 meses a 5 años y los adultos mayores. Las personas con enfermedades crónicas y aquellos que viven con pacientes de alto riesgo o que cuidan de ellos, son parte de la población de cobertura básica también. La gripe es una enfermedad infecciosa causada por el virus de la influenza, de los cuales existen varios subtipos o cepas, entre ellos el A H1N1, que ocasionó una pandemia en el 2009.

Según los especialistas, la gripe causa epidemias anuales que en las regiones templadas alcanzan su auge durante el invierno. En nuestro país, por ser pre-

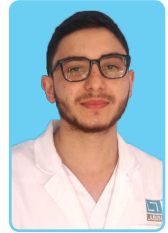
dominante lluvioso, la gripe está presente durante prácticamente todo el año, produciendo brotes irregulares como el que ha sucedido en las últimas semanas.

La tasa de ataque anual de la gripe a nivel mundial según la OMS es del 5% a 10% en adultos, y del 20% a 30% en niños. En Costa Rica, según la CCSS la temporada de influenza se encuentra en desarrollo y fue de inicio tardío de manera similar al resto de países de Centro América, y de intensidad similar a los años anteriores.

La vacuna contra la gripe protege de los 4 tipos de virus de influenza más severos circulantes en el mundo en el año, desafortunadamente no protege contra todas las gripes, pero sí de las más frecuentes por país o por hemisferio. La protección de la vacuna se da dos semanas después de haber recibido la dosis, los anticuerpos comienzan a desarrollarse y a brindar protección contra la infección por el virus de la influenza.

Dr. Esteban Castro, M.Q.C.

Regente de la sucursal de LABIN Los Yoses



La vacuna nos cubrirá contra:

- Cepa H1N1: virus tipo A/Michigan/45/2015 (H1N1)
- Cepa H3N2: virus tipo A/Hong Kong/4801/2014x-263B(H3N2)
- Cepa B: Virus tipo B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)
- Cepa B: Virus tipo B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

“La meta es reducir complicaciones originadas por los virus estacionales de la gripe y de esta manera asegurar el bienestar de todo nuestro personal” comentó el Sr. Edwin de la Cruz, Gerente General de LABIN.

Ruth Coto Grijalba

Colaboradora de LABIN a cargo del Departamento de Comunicación y Relaciones Públicas



EQUIPO EDITOR: Edwin de la Cruz Redmond • Dr. Alberto Bonilla Sequeira • Ruth Coto Grijalba

Suscríbese a este boletín enviándonos un correo a la dirección: correo@labinlab.com
Además recibirá información de nuevas pruebas técnicas y servicios para sus pacientes.

8933-0707
2586-7000
www.labinlab.com

Disponemos de más de 40
Centros de Atención a Pacientes

Bienestar
por medio de la ciencia

