FACULTAD DE MEDICINA

Natalia Ayllón Puebla

Infecciones por *Clostridioides difficile* en pacientes con terapia celular: Incidencia, factores de riesgo y resultados clínicos.

Clostridioides difficile infections in patients receiving cellular therapy: Incidence, risk factors and clinical outcomes.

Trabajo fin de grado

Tutora: Lucrecia Yáñez San Segundo

Santander, Mayo 2025

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen/abstract……..……..5

Palabras clave……..……5

Listado de abreviaturas……..……7

Índice de figuras……..……....9

Introducción ……11

1. **Relevancia de la infección por *CD* en pacientes hematológico**……..…….11
2. **Implicación y manejo de la CDI**……..……..11
3. **Abordaje preventivo y estrategias de manejo**…...……..…...13
4. **Objetivo del estudio**……..……..13

Material y métodos ……..……15

1. **Diseño del estudio**……....……..15
2. **Población de estudio**……..……15
3. **Definiciones de casos**……..……..15
4. **Tratamientos evaluados**……..……..15
5. **Estudio estadísitico**……..……..15

Resultados……..……17

1. **Características de los pacientes y factores de riesgo para CDI**……..……...17
2. **Infección por *Clostridioides difficile***……..……20
3. **Evolución de la ICD**……..…...21
4. **Factores de riesgo para desarrollo de CDI en la cohorte del HUMV**…….…….....23

Discusión ……..25

Conclusión ……29

Agradecimientos……..……31

Bibliografía…… ……..33

Resumen/Abstract

Se realiza un estudio retrospectivo en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla evaluando la incidencia, factores de riesgo y resultados clínicos de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en pacientes con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) o terapia CAR-T. Se incluyeron 961 pacientes, donde el 6,4% desarrolló ICD. La mayoría de los casos se relacionaron con pacientes menores de 20 años. La ICD se asoció a mayor duración de la hospitalización y menor supervivencia a uno y cinco años, aunque sin significancia estadística. También se encontró una relación significativa con formas graves de enfermedad injerto contra huésped (EICH). El estudio destaca la importancia de la prevención mediante control antibiótico. Se concluye que la ICD representa una complicación relevante por su impacto clínico en pacientes con AloTPH y terapia CAR-T.

A retrospective study was conducted at the Marqués de Valdecilla University Hospital to evaluate the incidence, risk factors, and clinical outcomes of Clostridioides difficile infection (CDI) in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AloTPH) or CAR-T therapy. A total of 961 patients were included, with 6.4% developing CDI. Most cases were associated with patients under 20 years of age. CDI was linked to longer hospital stays and lower one- and five-year survival rates, although these findings were not statistically significant. A significant association was found with severe forms of graft-versus-host disease (GVHD). The study highlights the importance of prevention through antibiotic control. It concludes that CDI is a relevant complication due to its clinical impact on patients receiving AloTPH and CAR-T therapy.

Palabras clave

- Trasplante alogénico.
- Trasplante de médula ósea
- CAR-T
- Clostridioides difficile

LISTA DE ABREVIATURAS

Tcd (A y B)	Toxina de *clostridioides difficile*
CD	*Clostridium/ Clostridioides difficile*
CDI	Infección por *Clostridium/Clostridioides difficile*
EICH	Enfermedad injerto contra huésped
EICHa	Enfermedad injerto contra huésped aguda
EICHc	Enfermedad injerto contra huésped crónica
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos
Alo-TPH	Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
IDSA	Sociedad Americana de enfermedades infecciosas
SHEA	Sociedad para la epidemiologia de la salud en America
DOT	Días de tratamiento
ASI	Índice de espectro microbiano
NPMc	Neoplasia mioloproliferativa crónica
LMMc	Leucemia mieloproliferativa crónica
MO	Médula ósea
SP	Sangre periférica
SCU	Sangre de cordón umbilical
ICN	Inhibidores de la calcineurina
MTX	Metotrexato
ATG	Inmunoglobulina antitimocítica

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 1: Distribución de pacientes por CCAA de procedencia……17

Fig 2: Incidencia de EICH aguda y crónica en pacientes con ICD…….....23

Fig 3: Curva de supervivencia.....23

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Recomendaciones de tratamiento de C. Difficile en adultos…….……12

Tabla 2: Características de los pacientes y trasplantes…….……18

Tabla 3: Factores de riesgo conocidos para C. difficile…….……..19

Tabla 4: Características de los pacientes con infección por C. difficile…….……20

Tabla 5: Evolución Características de los pacientes con infección por C. difficile…..22

Tabla 6: Análisis univariante de factores de riesgo para infección por C. difficile …..24

Introducción:

En las últimas décadas la ciencia ha ido avanzando y con ella han aparecido nuevos tratamientos revolucionarios que nos han ayudado a combatir enfermedades que antes pensábamos incurables. Un claro ejemplo de esto han sido los avances realizados en hematología para la cura de neoplasias hematológicas a través del trasplante de células hematopoyéticas y terapias celulares como las CAR-T. Estos nuevos tratamientos, a pesar de haber aportado grandes ventajas para el abordaje de leucemias agudas, linfomas y mielomas, también han supuesto nuevos desafíos por el riesgo al que van asociados, debido al estado de inmunosupresión en el que se encuentra el individuo tras someterse a ellos. Destacamos entre estos riesgos las infecciones nosocomiales, entre las que vamos a ahondar en la provocada por el *clostridiodes difficile.*

1. Relevancia de la infección por *clostridiodes difficile* en pacientes hematológicos.

El *clostridiodes difficile* es un bacilo grampositivo, formador de esporas y productor de dos exotoxinas, TcdA y TcdB, las cuales son sus principales factores de virulencia.(1) Se trata de un patógeno con especial relevancia dentro de las infecciones nosocomiales, siendo la principal causa de diarrea en la atención sanitaria dentro de la población adulta en EEUU. (2)

Existen distintos factores de riesgo asociados al desarrollo de esta infección, estando estos más presentes en pacientes hematológicos.(3) Dentro de estos factores de riesgo destacamos:

- **Uso de antibióticos.**
- **Mayor tiempo de hospitalización**.
- **Disbiosis intestinal**. Se ha comprobado que la alteración de la microbiota causada por la quimioterapia, radioterapia y la terapia celular o trasplante provocan un estado proinflamatorio que cursa con una alteración de la microbiota facilitando así la colonización por *CD*. (3–5)
- **Inmunosupresión**. Todo trasplante o terapia CAR-T lleva asociado diferentes grados de inmunosupresión ya sea por neutropenias, uso de inmunosupresores o desarrollo de <u>enfermedad injerto contra huésped (EICH)</u>. La EICH se produce cuando las células T inmunocompetentes del donante reconocen antígenos del receptor como extraños, generando una respuesta inmunitaria y dañando así los tejidos del receptor. Tiene una especial relevancia dentro de la CDI, ya que entre estas dos condiciones existe una relación bidireccional. Sabemos que la EICH hace a una persona más susceptible de padecer CDI por la alteración de la microbiota que genera, y al mismo tiempo el desarrollo de CDI puede favorecer la aparición o agravar la inflamación ocasionada por la EICH.(5,6).

  Después del desarrollo de múltiples estudios hemos podido observar que, un paciente padezca ambas condiciones puede llegar aumentar más de 4 veces la mortalidad relacionada con infecciones tras un trasplante alogénico de células hematopoyéticas.

2. Implicación y manejo de la CDI.

En las neoplasias hematológicas tratadas con TPH o CAR-T, la CDI ha mostrado una disminución de la supervivencia general, siendo esta más acusada al aparecer combinada con la EICH. (3) No se trata por tanto únicamente de una diarrea severa que cursa con deshidratación, si no que va más allá, siendo una complicación interesante de estudiar para encontrar métodos que nos permitan tratar de frenar a tiempo. La mediana de aparición de la CDI será el día 13 post-trasplante, siendo más común por lo general dentro de los 30 primeros días. Su incidencia varía entre el 3 y 33% dependiendo del tipo de terapia al que se le haya sometido al paciente, siendo la incidencia en el trasplante alogénico mayor que en el autólogo. (3,6)

Existen nuevas actualizaciones en las guías clínicas para el manejo de estas infecciones, siendo **IDSA y SHEA 2021** la última actualización. En estas guías se actualiza el abordaje de la infección por *clostridioides difficile*, notificándose los diferentes cambios que se han producido en el tratamiento de la infección respecto a la actualización anterior publicada en 2017 (Tabla 1) . Uno de los principales cambios ha sido la recomendación del tratamiento de la primoinfección con fidaxomicina en vez de vancomicina, siempre evaluando el coste-efectividad que esta nos proporcione, dejando la vancomicina como segunda opción. Además, se destaca las ventajas del uso de bezlotoxumab combinado junto con otros antibióticos SOC, para pacientes que tengan un riesgo alto de recurrencia, incluyendo aquí a los pacientes descritos con enfermedades hematológicas junto con mayores de 65 años, CDI grave e inmunosupresión por otras causas. Cuando hablamos de recurrencias, las guías recomiendan además del uso de los antibióticos previamente descritos, el trasplante de microbiota fecal al igual que lo hacían las guías en 2017, ayudando a recuperar al paciente la microbiota y mejorando la disbiosis.

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento de C. Difficile en adultos (obtenida de Johnson S, et. al Clin Infect Dis. 2021)

Clinical Presentation	Recommended and Alternative Treatments	Comments
Initial CDI episode	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days	Implementation depends upon available resources
	Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days	Vancomycin remains an acceptable alternative
	Alternative for nonsevere CDI, if above agents are unavailable: Metronidazole, 500 mg 3 times daily by mouth for 10–14 days	Definition of nonsevere CDI is supported by the following laboratory parameters: White blood cell count of 15 000 cells/μL or lower and a serum creatinine level <1.5 mg/dL
First CDI recurrence	Preferred: Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days	…
	Alternative: Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen	Tapered/pulsed vancomycin regimen example: 125 mg 4 times daily for 10–14 days, 2 times daily for 7 days, once daily for 7 days, and then every 2 to 3 days for 2 to 8 weeks
	Alternative: Vancomycin 125 mg given 4 times daily by mouth for 10 days	Consider a standard course of vancomycin if metronidazole was used for treatment of the first episode
	Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics[a]	Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure[b]
Second or subsequent CDI recurrence	Fidaxomicin 200 mg given twice daily for 10 days, OR twice daily for 5 days followed by once every other day for 20 days	…
	Vancomycin by mouth in a tapered and pulsed regimen	…
	Vancomycin 125 mg 4 times daily by mouth for 10 days followed by rifaximin 400 mg 3 times daily for 20 days	…
	Fecal microbiota transplantation	The opinion of the panel is that appropriate antibiotic treatments for at least 2 recurrences (ie, 3 CDI episodes) should be tried prior to offering fecal microbiota transplantation
	Adjunctive treatment: Bezlotoxumab 10 mg/kg given intravenously once during administration of SOC antibiotics[a]	Data when combined with fidaxomicin are limited. Caution for use in patients with congestive heart failure[a]
Fulminant CDI	Vancomycin 500 mg 4 times daily by mouth or by nasogastric tube. If ileus, consider adding rectal instillation of vancomycin. Intravenously administered metronidazole (500 mg every 8 hours) should be administered together with oral or rectal vancomycin, particularly if ileus is present	Definition of fulminant CDI is supported by: Hypotension or shock, ileus, megacolon

3. **Abordaje preventivo y estrategias de manejo.**

Debemos de intentar reducir la incidencia de la CDI en pacientes hematológicos que reciben terapia celular, y para ello, diferentes estudios revelan una serie de medidas que podrían ayudar a frenar la incidencia, entre estas tenemos:

- **Profilaxis bacteriana**. Se ha visto que dentro de los grupos en diversos ensayos que han hecho uso de profilaxis oral con **vancomicina oral o Fidaxomicina**, se ha producido una disminución en la incidencia de la infección. (5)
- **Control de antibióticos**. Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CDI es el uso de antibióticos y sobre todo los de amplio espectro. Es por esto, por lo que la incidencia de la CDI es utilizada como un marcador importante dentro de los programas de control de uso de antibióticos. Sin embargo, este es muy variable y depende en gran medida de factores como el tipo de antibiótico y la intensidad de la terapia debiendo ajustarse según días de tratamiento (DOT), no lográndose por tanto obtener con esto la información necesaria. Con el fin de buscar un marcador con menos variabilidad, se crea el índice de espectro microbiano (ASI) que considera la exposición a antibióticos ponderado por el espectro de la actividad. Se realizan estudios que tratan de evaluar la asociación entre el índice de espectro antimicrobiano y la incidencia de CDI asociada al hospital, concluyendo estos en que existe una fuerte asociación entre ambos, dotando a la ASI como una valiosa herramienta de cara a poder utilizarla para analizar la incidencia de CDI en los diferentes hospitales, junto con la evaluación de las consecuencias de la administración de los diferentes antibióticos, permitiéndonos así reducir su uso y evitar infecciones. (7)
- Uso de **probióticos** o agentes microbianos, para minimizar la alteración de la microbiota. Sin embargo, en pacientes con neutropenias severas, trasplante o uso de terapias celulares, el riesgo de infecciones debidas a los microorganismos que se encuentran en estos productos se encuentra muy aumentado, desaconsejándose el uso de estos en inmunodeprimidos.

4**. Objetivo del estudio.**

A través de este estudio queremos determinar la incidencia de CDI en pacientes tratados con TPH o CAR-T en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para evaluar los factores de riesgo para el desarrollo de CDI y analizar los resultados clínicos asociados a estas infecciones.

Material y métodos

1. **Diseño del estudio:**
   Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se evalúa la incidencia de CDI en pacientes que reciben una terapia celular en un periodo de tiempo comprendido entre el año 2000 y el 2023 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Los datos han sido revisados por dos residentes de hematología a través del registro de datos de trasplante y terapia celular. El consentimiento de análisis de los datos está firmado por los pacientes antes del procedimiento.

2. **Población de estudio**
   - Criterios de inclusión:
     - Pacientes que reciben TPH (alogénico) o terapia con CAR-T para enfermedades hematológicas
     - Pacientes en cualquier rango de edad
   - Criterios de exclusión: pacientes que reciben un trasplante autólogo.

3. **Definiciones de casos**
   - Infección por *Clostridioides difficile* (CDI): confirmada por detección de toxinas A/B o por PCR en heces, con síntomas clínicos compatibles como diarrea (> 3 deposiciones no formadas en 24 horas) y dolor abdominal.
   - CDI recurrente: reaparición de CDI dentro de las 8 semanas posteriores a la resolución del primer episodio.
   - CDI severa: CDI con criterios como fiebre, leucocitosis >15000 células por microlitro o disfunción de órganos (hipotensión, íleo, megacolon tóxico)
4. **Tratamientos evaluados:**
   - Vancomicina oral desde inicio de estudio.
   - Metronidazol desde inicio de estudio.
   - Fidaxomicina, incluida desde 2011 en estudio, fecha de su aprobación en España.(8)
   - Bezlotoxumab, incluido desde 2017 en el estudio, fecha de su aprobación en España.
5. **Estudio estadísitico:**

Recogemos y analizamos los datos de los pacientes descritos durante los años marcados con la intención de hallar la incidencia de CDI en los pacientes tratados con TPH o car-T en el HUMV.

a. Programa: SPSS
b. Análisis descriptivo: Con este análisis podemos analizar distintas variables dentro de una misma muestra de individuos. Los datos que obtengamos serán aplicables a la muestra y no a la población.
c. Análisis inferencial: A través de este análisis trataremos de extrapolar nuestra muestra a la población si fuéramos capaces de estudiar a todos sus individuos. Tenemos diferentes pruebas de hipótesis que nos permiten desarrollarlo:

- T de student: la emplearemos cuando el tamaño de muestra es pequeño y la varianza desconocida. Una de las variables a analizar será cuantitativa y la otra cualitativa.

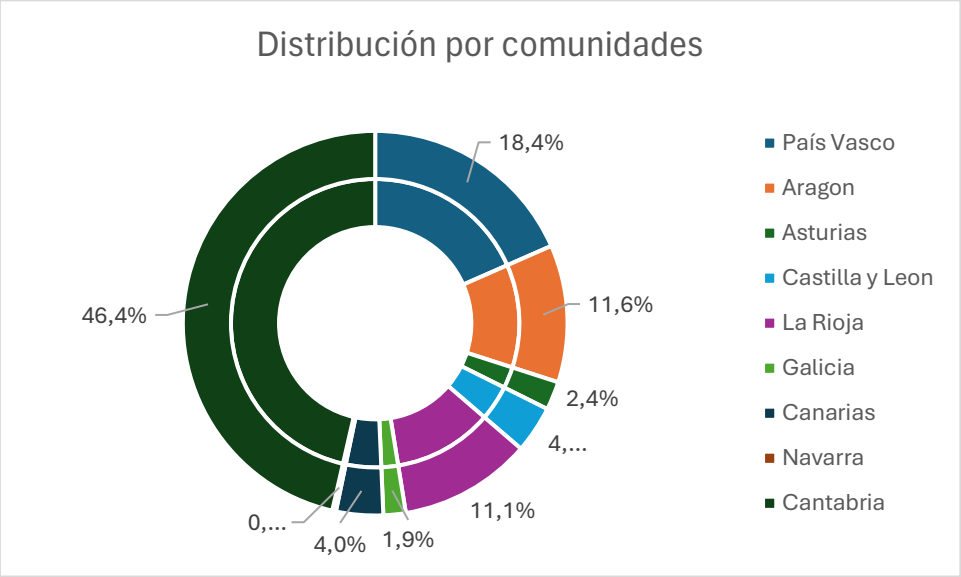
- Chi-cuadrado: Prueba estadística no paramétrica que utilizamos para ver si existe algún tipo de relación entre dos variables cualitativas. Para ello comparamos la frecuencia observada entre la esperada. No requiere que los datos sigan una distribución normal. Gracias a esta podemos ver si existe o no relación entre las variables, pero no la fuerza de asociación que existe entre ellas.

RESULTADOS

1. Características de los pacientes y factores de riesgo para CDI

En la tabla 2 se recogen las características de la serie. En nuestro estudio hemos analizado **961 pacientes** que recibieron un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) (98%) o una terapia con células CAR-T (2%) en el servicio de hematología del **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla**. El **46,6% de los pacientes** son de la comunidad de **Cantabria**, seguido en frecuencia por pacientes procedentes del País Vasco, como podemos ver en la **Figura 1**, en la que encontramos los pacientes organizados según su comunidad autónoma de origen.

Figura 1. Distribución de pacientes por CCAA de procedencia



En el estudio la **mediana** de edad es de **50,52 años**, con un predominio de varones (58%). Respecto al diagnóstico principal por el cuales los pacientes se sometieron a las diferentes terapias, tenemos que la enfermedad más frecuente fue **la leucemia aguda**, con **478** pacientes, seguido del linfoma (129 pacientes) y el síndrome mielodisplásico (94 pacientes). También se incluye en los análisis pacientes con otras enfermedades como leucemia crónica, mieloma múltiple, insuficiencia medular, neoplasias mieloproliferativas crónicas, leucemia mielomonocítica crónica, anemias congénitas y otras patologías menos prevalentes, los cuales han representado cada uno menos de un 10% del total.

La **fuente de progenitores** hematopoyéticos más utilizada es la **médula ósea**, en un **56,6%** de los casos. Otras fuentes analizadas fueron la sangre periférica (40%) y sangre de cordón umbilical (1,2%).

Tabla 2. Características de los pacientes y trasplantes

Pacientes	N=961
Características, n (%)	
Mujer	404 (42%)
Edad, mediana (IQR)	50,5 (35.9-59.7)
Tratamiento	
- AloTPH	942
- CART	19
Enfermedad, n (%)	
- Leucemia aguda	478 (49,7%)
- Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin)	129 (13,4%)
- Síndrome mielodisplásico	94 (9,8%)
- Leucemia crónica (LLC y LMC)	77 (8%)
- Mieloma	62 (6,5%)
- Insuficiencia medular	49 (5,1%)
- NPMc	37 (3,9%)
- LMMC	16 (1,7%)
- Otros	8 (0,8%)
- Anemias congénitas	4 (0,4%)
Fuente n (%)	
- MO	543 (56,5%)
- SP	384 (40%)
- SCU	12 (1,2%)

NPMc: Neoplasia mieloproliferativa crónica, LMMC: Leucemia mielomonocítica crónica, MO: Médula ósea, SP: Sangre periférica, SCU: Sangre de cordón umbilical.

En la tabla 3 se analizan la presencia de algunos de los factores de riesgo para desarrollo de CDI en los 961 pacientes.

Según la edad al momento del trasplante, 82 pacientes (8,5%) son menores de 20 años, mientras que 232 (24,1%) son mayores de 60, quedando el resto en el intervalo comprendido entre estas dos edades.

La **enfermedad injerto contra huésped (EICH)** está presente en 755 pacientes (78,5%), siendo aguda en 402 casos (42%) y crónica en 353 (36,7%).

La administración de algunos tratamientos en los pacientes de nuestro estudio puede modificar la incidencia. Algunos de estos tratamientos fueron, el uso de profilaxis antibiótica y antifúngica en un 6,7% de los pacientes, uso de ATG en un 21,3%, acondicionamiento mieloablativo en un 20,5% y uso de metotrexate con ICN en un 36,9%.

El tiempo de hospitalización de los pacientes es de 28 días, y de los 929 pacientes que desarrollaron neutropenia, la mediana de duración de esta es de 15 días.

Por último, más de dos tercios de los pacientes desarrolla una mucositis (68,4), siendo grave en el 32% de los pacientes.

Tabla 3. Factores de riesgo conocidos para C. difficile

PACIENTES	N=961
Rangos de edad	
<20 años	82 (8,5%)
≥60 años	232 (24,1%)
Enfermedad injerto contra huésped	
EICHa grado 1-2	282 (29,3%)
EICHa grado 3-4	120 (12,5%)
EICHc leve	213 (22,2%)
EICHc moderada-grave	140 (14,6%)
Terapias administradas	
Profilaxis antibiótica y/o antifúngica	64 (6,7%)
Uso de ATG	205 (21,3%)
Acondicionamiento mieloablativo	197 (20,5%)
Uso de metorexate + ICN	355 (36,9%)
Factores dados durante la hospitalización	
Mucositis	658 (68,4%)
- Grave	308 (32%)
Duración de la neutropenia, mediana (IQR)	15 (13-19)
Tiempo de hospitalización, mediana (IQR)	28 (24-35)

EICHa. enfermedad injerto contra huésped aguda. EICHc enfermedad injerto contra huésped crónica. ICN inhibidores de calcineurina. ATG – Inmunoglobulina antitimocitica.

2. Infección por *Clostridioides difficile*

De los 961 pacientes, 62 (6,4%) desarrollan al menos un episodio de CDI. Uno de los 62 pacientes había recibido terapia con CAR-T, lo que supone una incidencia entre pacientes tratados con CAR-T del 5,2% y en pacientes con trasplante alogénico de 6,5%.

Brevemente, la mitad de los pacientes son mujeres, y comparado con aquellos pacientes que no desarrollan CDI, la media de edad es significativamente inferior (37 años vs. 47 años, p <0.001). El 65,6% de los pacientes con CDI recibieron un trasplante por una leucemia aguda y el 8,2% por una insuficiencia medular. El 8,1% habían recibido tratamiento profiláctico antimicrobiano y 16 pacientes habían recibido ATG en el acondicionamiento, el cual era mieloablativo en 20 pacientes (32,3%). La fuente principal era la MO en 38 pacientes (61,3%) y en 52 pacientes (83,9%) tuvieron una mucositis grave.

La mediana de días transcurridos entre el procedimiento y el primer episodio documentado de CD es de 10 (3-75) y la mediana de neutrófilos en la aparición del primer episodio es de 0,2 (IQR 0-0,7) x10^9/L. En la tabla 4 se describen las características de los pacientes con CDI.

Tabla 4. Características de los pacientes con infección por C. difficile

Pacientes	N=62
Mujer, n (%)	31 (50%)
Edad, mediana (IQR)	39,3 (17,8-56,8)
Día de aparición, mediana (IQR)	10 (3-75)
Episodios, mediana (IQR) - 1 - 2 - 3 - 4	1 (1-1) 54 (87,1%) 6 (9,7%) 1 (1,6%) 1 (1,6%)
Cifra de neutrófilos (x10^9/L) en el primer episodio, mediana (IQR)	0,2 (0-0,7)
Rangos de edad, n(%)	
<20 años	18 (29%)
≥60 años	11 (17,7%)
Terapia, n(%)	
AloTPH	61 (98,4%)
CAR-T	1 (1,6%)
Enfermedad, n (%)	
Leucemia aguda	40 (65,6%)

Linfoma (Hodgkin y no Hodgkin)	4 (6,6%)
Síndrome mielodisplásico	4 (6,6%)
Leucemia crónica (LLC y LMC)	2 (3,3%)
Mieloma	4 (6,6%)
Insuficiencia medular	5 (8,2%)
NPMc	2 (3,3%)
LMMC	0 (0%)
Otros	0 (0%)
Anemias congénitas	0 (0%)
Factores de riesgo asociados, n(%)	
Profilaxis antibiótica	5 (8,1%)
Uso de ATG	16 (25,8%)
Acondicionamiento mieloablativo	20 (32,3%)
Uso de metorexate+ICN	28 (45,2%)
Producto utilizado, n(%)	
- Médula ósea	38 (61,3%)
- Sangre periférica	20 (32,3%)
- Sangre de cordón umbilical	3 (4,8%)
Mucositis, n (%)	52 (83,9%)
- Grave	28 (45,2%)
Duración de la neutropenia	16 (14-19,7)

3. Evolución de la ICD

De los 62 pacientes con ICD, 45,2% fueron clasificados como grave. La mayoría de los pacientes (85,5%) recibieron tratamiento específico, siendo el metronidazol oral el antibiótico más utilizado (72,6%), seguido de la vancomicina oral (22,6%) y, en menor medida, la Fidaxomicina (6,5%). Más de un tercio de los pacientes requirieron dieta absoluta (35,5%). Siete pacientes (11,5%) ingresaron en la unidad de cuidados intensivos, pero en ningún caso relacionado con la infección por CD.

En estos pacientes, la mediana de duración del ingreso hospitalario fue de 30,5 días (IQR 24–39,5). Comparado con pacientes que no desarrollan ICD, la media de días de

ingreso es superior (35 vs. 31) aunque esta diferencia no es significativa (p=0.107). El 58% de los pacientes presentaron una EICH aguda, siendo los grados 1-2 y 3-4 igualmente distribuidos (29% cada uno). Comparado con los pacientes que no presentaron una ICD, la incidencia de formas graves 3-4 fue significativamente superior (50% vs. 27.9%, p=0,008). Asimismo, los pacientes que desarrollaron una ICD presentaron una menor incidencia de EICHc (60,5% vs. 78,4%, p=0.016) pero, las formas moderadas-graves fueron significativamente más frecuentes en aquellos pacientes con ICD (65,2% vs. 37,9%; p= 0,014), figura 2.

Aunque no es significativo (p=0,145), los pacientes con ICD presentan una menor supervivencia al año (54,1±6,4% vs. 63,2±1,7%) y a los 5 años de seguimiento (35,5±6,2% vs. 46,7±1,8%)

Tabla 5. Características de los pacientes con infección por C. difficile

Características, n (%)	N=62
ICD Grave	28 (45,2%)
Dieta absoluta	22 (35,5%)
Tratamiento	53 (85,5%)
Vancomicina oral	14 (22,6%)
Metronidazol oral	45 (72,6%)
Fidaxomicina	4 (6,5%)
Ingreso en UCI	7 (11,5%)
Duración del ingreso, días, mediana (IQR)	30,5 (24-39,5)
EICHa, n(%)	36 (58%)
- Grado 1-2	18 (29%)
- Grado 3-4	18 (29%)
EICHc, n(%)	23 (37,1%)
- Leve	8 (12,9%)
- Moderado/grave	15 (24,2%)

Figura 2. Incidencia de EICH aguda y crónica en pacientes con ICD

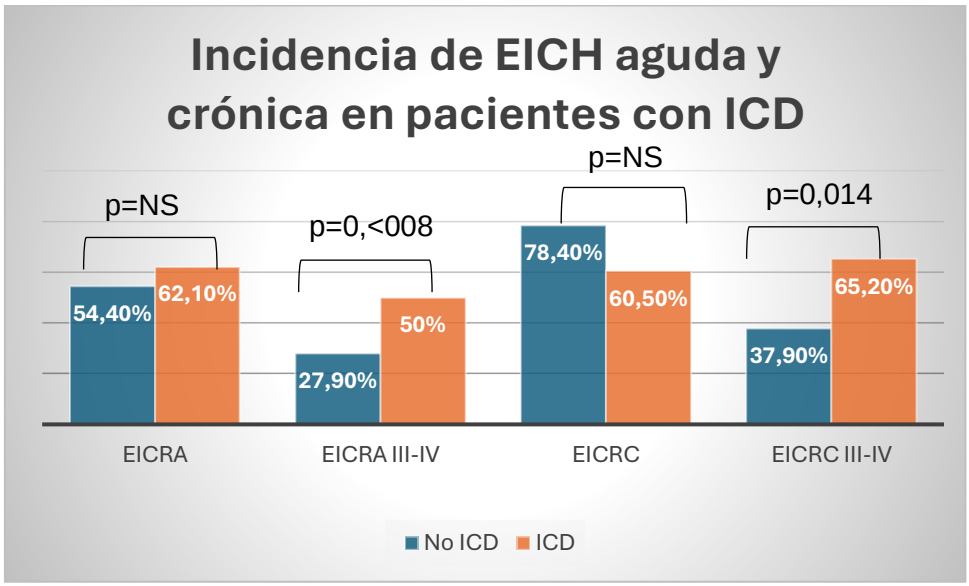
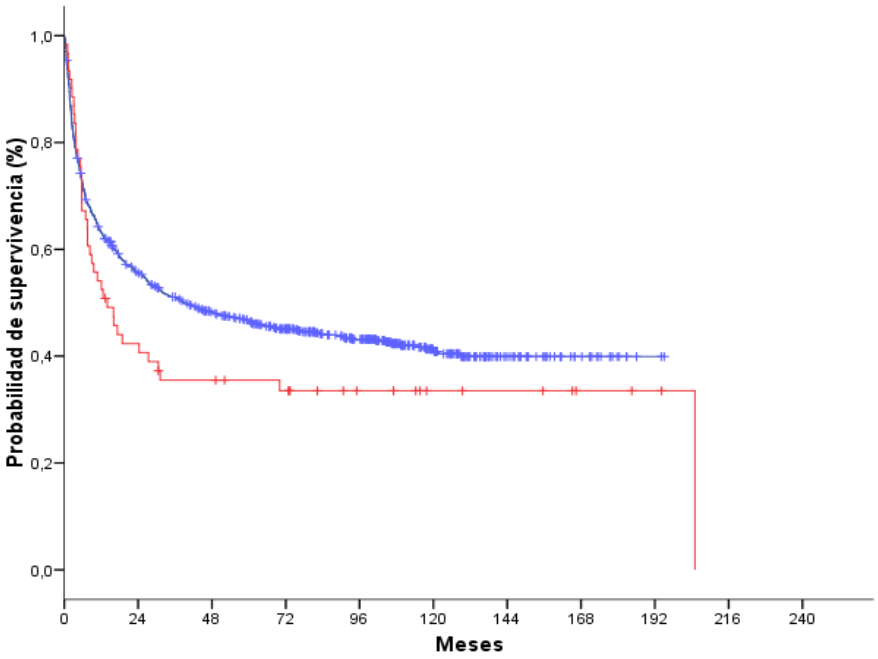


Figura 3. Curva de supervivencia



4. Factores de riesgo para desarrollo de CDI en la cohorte del HUMV

Se realiza un análisis univariante (tabla 6) evaluando los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de CDI. La incidencia de CID en pacientes menores de 20 años es significativamente superior (p<0,001) que pacientes con más edad y el uso de nutrición parenteral (54,4% vs 36,7%, p=0,010). Aunque se observa una mayor incidencia de CDI en el acondicionamiento mieloablativo (33,3%

vs.26,8%) y en el desarrollo de mucositis grave (53,8% vs. 46,2%), estas diferencias no son significativas.

Tabla 6. Análisis univariante de factores de riesgo para infección por C. difficile

	Infección por *Clostridioides difficile*		
Factores analizados	SI	NO	Valor p
Edad			
- <20 años	29%	7,1%	<0,001
- 20-59 años	53,2%	68,3%	
- ≥60 años	17%	24,6%	
Tratamiento mieloablativo	33,3%	26,8%	0,278
Uso de ATG/ATLG	25,8%	21%	0,374
Profilaxis con Metotrexato	47,5%	50,3%	0,675
Profilaxis antimicrobiana	8,5%	8,3%	0,940
Mucositis	91,2%	92%	0,846
- Grave	53,8%	46,2%	0,289
Nutrición parenteral	54,4%	36,7%	0,010

DISCUSIÓN

En la investigación realizada, hemos analizado la incidencia de la CDI y los factores de riesgo más comúnmente asociados a esta infección, todo esto dentro de una cohorte de 961 pacientes tratados con trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (AloTPH) o terapia CAR-T en el Hospital universitario Marqués de Valdecilla. Vemos que hay una distribución de pacientes en la que la mayoría son habitantes de la comunidad de Cantabria y alrededores, como cabría esperar. La enfermedad más frecuentemente tratada con estos tratamientos es la leucemia aguda, siendo también la enfermedad de base más prevalente en este tipo de pacientes, en un 65,5%, Esto puede ser debido a la gran cantidad de pacientes que la padecen dentro del estudio. La leucemia aguda esta asociada con la infección por *Clostridium* con mayor frecuencia que las demás que encontramos en la tabla, no solo por las propias características de la enfermedad, si no también por el tipo de tratamiento que requieren y el tiempo prologado de hospitalización.(9)

La incidencia de CDI obtenida en nuestro estudio es de 6,4 %. Este dato está sutilmente por debajo a la incidencia de los pacientes que reciben en otros centros el tipo de terapias que estamos evaluando, estando en cambio en torno al 7-14%.(10)

La incidencia más baja en nuestro centro puede deberse a varios factores, como puede ser la baja utilización de profilaxis antibiótica en nuestro hospital, recibida únicamente por un 8,1% de los pacientes, además de características propias de los pacientes de nuestro hospital. Estos datos orientan a una buena prevención de la infección por parte de nuestro centro, cobrando importancia el correcto aislamiento y control epidemiológico, así como la práctica correcta del lavado de manos como medida para evitar el contagio. A su vez dentro de nuestra misma muestra, aquellos pacientes que recibieron terapia CAR-T, tienen a su vez una incidencia más baja (5,4%), esto puede deberse a que tenemos un tamaño de muestra mucho menor en pacientes con este tratamiento, lo que puede influir (únicamente serán tratados 19 de los 961).

Así mismo, sabemos que la edad es un factor importante dentro del desarrollo de CDI. En nuestro estudio la mediana de edad fue de 50 años, similar a lo esperable en la población estudiada, sin embargo, nos sorprende la mediana de edad de nuestros pacientes con *Clostridium*, ya que lo esperado seria encontrarnos una media de edad de en torno a los 50-55 años y en el caso de los pacientes de nuestro estudio es llamativamente inferior, en torno a los 39.(11). Cabe destacar que un 29% de los pacientes con infección por *Clostridium* serán menores de 20 años, mientras que un 17% tendrá más de 60. El análisis estadístico revela una asociación estadísticamente significativa entre la edad y el desarrollo de CDI. La mayor prevalencia en gente joven puede deberse a una mayor agresividad en el tratamiento que estos reciben y que influirá en el estado de la microbiota, pudiendo predisponerlos aún más al desarrollo de infecciones.

En pacientes pediátricos es muy frecuente el desarrollo de la infección después de ser trasplantados, esto es debido a que parte de estos pacientes, en torno al

24-39% podrían estar colonizados con cepas de *Clostridium* previo al trasplante, además influirá también el uso de antibioterapia, frecuentemente cefalosporinas de tercera y cuarta generación junto con inhibidores de la bomba de protones, tratamientos frecuentemente administrados en población pediátrica. (12)

Respecto a las características de ingreso de estos pacientes, vemos que, en el estudio, aquellos pacientes con infección tienen una permanencia hospitalaria superior a aquellos que no la tienen.

Además de estar más tiempo ingresados, estos pacientes presentaron una supervivencia ligeramente inferior a aquellos que no desarrollaron la infección, tanto al año como a los 5 años del seguimiento, esto puede ser debido al compromiso de la microbiota, alterando la barrera de defensa que esta supone, dando una mayor predisposición a infecciones que en pacientes inmunodeprimidos puede constituir un verdadero riesgo. Casi la mitad de los pacientes que han desarrollado CDI durante el ingreso han sido clasificados como pacientes graves, sabemos que la infección puede desencadenar complicaciones y empeorar el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, estos datos no han resultado estadísticamente significativos, por lo que, aunque sabemos que puede existir asociación entre la gravedad y las complicaciones de los pacientes con CDI por la bibliografía existente sobre ello, no podemos demostrarlo en este caso.

Resulta curioso el análisis de la influencia de enfermedad injerto contra huésped en el desarrollo de la infección. Como vemos en la figura 2, la relación con la infección no es tan clara en formas Leves de la infección, obteniendo incidencias similares a los pacientes que no desarrollan la infección. Sin embargo, la incidencia aumenta bastante en pacientes con *Clostridium* en formas moderadas–graves, tanto en el caso de desarrollar la infección crónica como de la aguda (grados III-IV). La enfermedad injerto contra huésped constituye un factor de riesgo muy bien establecido dentro de la literatura por ocasionar una importante disbiosis intestinal en el paciente, no obstante, no solo el desarrollo de EICH predispondrá al desarrollo por CDI, si no que a su vez las alteraciones de la barrera intestinal y disbiosis que es causada por el desarrollo de la CDI puede también predisponer a su vez el desarrollo de la EICH, justificando así una relación bidireccional entre las dos entidades.(10)

Tenemos, por tanto que, cuando un paciente desarrolla la infección no solo provoca las consecuencias propias asociadas a esta, sino que tendremos pacientes frágiles, con predisposición a padecer otras infecciones como la EICH, necesidad de cuidados intensivos y tratamientos más especiales y pacientes que se encuentran hospitalizados durante más tiempo y que tienen una morbimortalidad mucho más alta que aquellos pacientes que no la padecen, causando así un aumento en los costes socio-sanitarios comparado con aquellos que no padecen el proceso durante la recuperación del trasplante. La hospitalización de un paciente con CDI puede costar hasta 29.000 dólares, y sabiendo que la duración media de los ingresos por esta causa se encuentra en un rango de 3 a 22 días, supone una gran carga económica para el sistema. Debemos tener en cuenta que estos datos son referidos a pacientes de la población general que desarrollan la infección, en nuestro estudio los pacientes suelen llevar ya en torno a 10 días ingresados cuando aparece la infección y

además, al ir asociado a un proceso de inmunosupresión, suelen hacer cuadros más graves, incrementando la duración del ingreso, obteniendo una mediana de en torno a 30 días. Es importante tener esto en cuenta, ya que la infección en pacientes trasplantados no es únicamente importante por la morbimortalidad asociada, si no también por los costes que supone, debemos de identificar los factores que influyen en el desarrollo de la infección para poder controlarlos y con ello optimizar los costes.(13)

Existe una clara asociación estadística entre el desarrollo de infección por *Clostridium* y el uso de nutrición parenteral, teniendo un porcentaje mayor del 54,4%, siendo estadísticamente significativo con una $p< 0,05$. Esto es concordante con lo publicado en múltiples estudios en los que se incluye la NPT como factor de riesgo para el desarrollo de la infección. En los pacientes con distintas enfermedades hematológicas como los de nuestro estudio, en los que ha sido necesario la realización de trasplante como tratamiento, es muy común la necesidad de uso de nutrición parenteral durante la inmunosupresión. Este tipo de tratamientos puede reestructurar la microbiota, generando una alteración de la barrera intestinal y facilitando así la colonización. Además, este tipo de alimentación esta asociada a una mayor exposición a antibióticos e ingresos más largos.(14)

Entre los factores de riesgo que típicamente se encuentran asociados a CDI encontrábamos el uso de ATG, el acondicionamiento mieloablativo y la mucositis grave. Lo normal sería encontrar una asociación entre estos factores y el desarrollo de la infección con los resultados obtenidos de los pacientes de nuestro estudio, sin embargo, vemos que esto no es así (15). No obtenemos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de nuestro estudio.

El Hecho de que no exista esta significación puede deberse a que la mucositis es una comorbilidad muy prevalente para todos los pacientes, 9 de cada 10 trasplantados acabaran desarrollándola, no solo para aquellos que desarrollan CDI. También puede ser debido a que para apreciar la asociación podríamos necesitar un tamaño muestral más amplio.

En relación con el tratamiento de la infección por *Clostridium*, las guías actuales recomiendan el tratamiento con Fidaxomicina desde el 2021, llamándonos la atención que en nuestro estudio se da más metronidazol y vancomicina, esto puede ser debido a que la Fidaxomicina se aprueba en España desde el año 2011, mientras que el metronidazol y la vancomicina son tratamientos que se han podido dar desde el inicio del estudio, justificando así que solo un 6,5% de los pacientes haya recibido el tratamiento recomendado en la actualidad. (8,16)

CONCLUSIÓN

La infección por *Clostridioides difficile* constituye una complicación relevante en pacientes que reciben terapias celulares, debido a su asociación con una mayor morbilidad, prolongación del ingreso hospitalario y posible disminución en la supervivencia, especialmente cuando se presenta junto con formas graves de enfermedad injerto contra huésped (EICH).

En estos pacientes la necesidad de implementar medidas preventivas eficaces, como el control del uso de antibióticos y una vigilancia epidemiológica rigurosa, puede reducir la incidencia de esta infección y mejorar los resultados clínicos en esta población vulnerable.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera hacer uso de este espacio para agradecer a las personas que me han acompañado durante este proceso, por el tiempo y el cariño que me han dedicado.

A mi tutora, Lucrecia, gracias por brindarme apoyo en todo momento y por guiarme con paciencia durante la realización del trabajo. Sin la colaboración que me ha ofrecido, no me hubiera sido posible finalizarlo.

A todas las personas que se han cruzado en mi camino durante estos 6 años, tanto las que siguen a mi lado, como las que han tomado caminos distintos. Me llevo conmigo cada café y pincho compartido, los nervios previos a los exámenes, las noches de estudio con la persona más importante que me llevo de Santander y un aprendizaje de cada uno de vosotros, que tendré siempre conmigo. Gracias por hacerme crecer, incluso en las despedidas. Espero que nuestros caminos sigan cruzándose.

A mis amigas, por estar a mi lado y confiar en mi cuando a veces ni yo lo he hecho. Gracias por haber celebrado cada logro a mi lado como si fuera vuestro y por preocuparos por mí, animándome en los días grises, haciéndome sentir acompañada cuando las cosas no han ido como me gustaría. Gracias por ser refugio y hogar cuando no he podido encontrarlo tan lejos de casa.

A mi pareja, gracias por tener la calma y la paciencia que a mi tanto me falta. Por los ánimos diarios, por aguantar a mi lado en los días malos y también haber celebrado conmigo los buenos. Gracias por soportar mis silencios, mis nervios, mi pesimismo y por no dejarme tirar la toalla cuando he querido rendirme. Gracias por permitir que la distancia haya sido un detalle y no un obstáculo, por no rendirnos y haber llegado hasta aquí juntos.

Por último, quiero agradecer a mis padres y a mi hermano, por darme la oportunidad de mudarme tan lejos para poder cumplir mis metas, incluso cuando se me ha hecho cuesta arriba estar fuera de casa, me habéis enseñado a ser valiente y a afrontar cada reto. Gracias por no soltarme de la mano y por acompañarme en la distancia, habiendo creído en mi cuando más lo he necesitado dándome las fuerzas para sacar todo adelante y que os pudierais sentir tan orgullosos como me siento yo de mi familia.

En especial a mi madre, entré a la carrera gracias a ti y la acabo gracias al ejemplo que me das de esfuerzo y constancia. Me has enseñado siempre que rendirse no es una opción, y que, aunque las cosas parezcan ponerse difíciles, siempre hay que seguir luchando hasta conseguirlo. Gracias por escucharme cada vez que mi mundo se venia abajo y por alegrarte por cada pequeño logro que he obtenido en estos años. Has sido mi pilar fundamental durante toda la carrera, tengo la mayor suerte del mundo por tenerte a mi lado. Esto lo hemos logrado juntas.

BIBLIOGRAFIA

1. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. Clostridium difficile infection. Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 7;2:1–20.

2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Vol. 66, Clinical Infectious Diseases. Oxford University Press; 2018. p. e1–48.

3. Misch EA, Safdar N. Clostridioides difficile Infection in the Stem Cell Transplant and Hematologic Malignancy Population. Vol. 33, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 447–66.

4. Alonso CD, Treadway SB, Hanna DB, Huff CA, Neofytos D, Carroll KC, et al. Epidemiology and outcomes of clostridium difficile infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. Clinical Infectious Diseases. 2012 Apr 15;54(8):1053–63.

5. Dutta D, Jafri F, Stuhr D, Knoll BM, Lim SH. A contemporary review of Clostridioides difficile infections in patients with haematologic diseases. Vol. 289, Journal of Internal Medicine. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 293–308.

6. Ramanathan M, Kim S, He N, Chen M, Hematti P, Abid MB, et al. The incidence and impact of clostridioides difficile infection on transplant outcomes in acute leukemia and MDS after allogeneic hematopoietic cell transplant—a CIBMTR study. Bone Marrow Transplant. 2023 Apr 1;58(4):360–6.

7. Ray MJ, Strnad LC, Tucker KJ, Furuno JP, Lofgren ET, McCracken CM, et al. Influence of Antibiotic Exposure Intensity on the Risk of Clostridioides difficile Infection . Clinical Infectious Diseases. 2024 May 14;

8. Johnson AP, Wilcox MH. Fidaxomicin: a new option for the treatment of Clostridium difficile infection. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2012 Dec 1;67(12):2788–92.

9. Amberge S, Kramer M, Schröttner P, Heidrich K, Schmelz R, Middeke JM, et al. Clostridium Difficile infections in patients with AML or MDS undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation identify high risk for adverse outcome. Bone Marrow Transplant. 2020 Feb 18;55(2):367–75.

10. Dutta D, Jafri F, Stuhr D, Knoll BM, Lim SH. A contemporary review of Clostridioides difficile infections in patients with haematologic diseases. Vol. 289, Journal of Internal Medicine. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 293–308.

11. Ramanathan M, Kim S, He N, Chen M, Hematti P, Abid MB, et al. The incidence and impact of clostridioides difficile infection on transplant outcomes in acute leukemia and MDS after allogeneic hematopoietic cell transplant—a CIBMTR study. Bone Marrow Transplant. 2023 Apr 1;58(4):360–6.

12. Nicholson MR, Osgood CL, Acra SA, Edwards KM. *Clostridium difficile* infection in the pediatric transplant patient. Pediatr Transplant. 2015 Nov 25;19(7):792–8.

13. Gabriel L, Beriot-Mathiot A. Hospitalization stay and costs attributable to Clostridium difficile infection: A critical review. Vol. 88, Journal of Hospital Infection. W.B. Saunders Ltd; 2014. p. 12–21.

14. Revolinski SL, Munoz-Price LS. Clostridium difficile in Immunocompromised Hosts: A Review of Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Prevention. Clinical Infectious Diseases. 2019 May 30;68(12):2144–53.

15. Misch EA, Safdar N. Clostridioides difficile Infection in the Stem Cell Transplant and Hematologic Malignancy Population. Vol. 33, Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 447–66.

16. Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, Gonzales-Luna AJ, Garey KW, Kelly CP, et al. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. Clin Infect Dis. 2021 Sep 7;73(5):e1029–44.