



INFECCIÓN POR CLOSTRIDIUM DIFFICILE EN EL NIÑO ONCOLÓGICO

Melissa Fontalvo Acosta
Tutora: María del Cañizo

Objetivos

- Conocer los factores de riesgo específicos en los pacientes oncológicos pediátricos para la infección por *Clostridium Difficile* (ICD)
- Diagnóstico y tratamiento en el paciente oncológico
- Medidas preventivas

Caso clínico

Niña des tres años que ingresa el 19/12/17 trasladada del hospital de la Marina Baixa para estudio de fiebre y pancitopenia.

- **Antecedente personales:** cirugía de Transposición de Grandes Vasos a los 10 días de vida, secuela de parálisis diafragmática unilateral

Caso clínico

Se confirma el diagnóstico de Leucemia Aguda Linfoblástica de estirpe B, iniciando tratamiento según protocolo SEHOP-PETHEMA 2013 para riesgo estándar el día 29/12/2016, pasando a riesgo intermedio el día +15.

19/12/16: Cefepime 50mg/kg/ cada 8 horas 5 días

22/12/16: Prednisona: 60mg/m²

29/12/16: Vincristina + Daunorrubicina

2/01/16: Asparginasa Pegilada

5/01/17: Vincristina + Daunorrubicina

Evolución Clínica

PARÁMETROS	5/1/17	9/1/17	11/1/17
LEUCOCITOS	470	120	330
PCR mg/dl	0,64	32,37	27,74
PROTEINAS TOTALES gr/dl	5,5	4,6	3,5
ALBUMINA gr/dl			1,5
CREATINIA mg/dl	0,18	0,30	0,79
UREA mg/dl	26	44	73

6/01/17 fiebre, leve dolor abdominal en FII, ausencia de deposiciones desde hace dos días

Tratamiento: Cefepime IV

7- 9/01/17 Febrícula, cuadro progresivo de distensión abdominal dolorosa, ausencia de deposiciones

El 8/01 tras estímulo con sonda deposición líquida, verdosa maloliente.

Coprocultivo: Ag y la Toxina Clostridium Difficile positiva

Tratamiento: se cambia cefepime por Meropenem + el día 8 Metronidazol IV

10/01/17 No mejoría, edemas, oligoanuria que no responde a diuréticos, hipoproteinemia.

EF/ mal estado general, quejosa, taquicárdica. Abdomen muy distendido brillante no depresible

Tratamiento: Se añade Vancomicina oral por SOG

TRASLADO A UCI



Pruebas de Imagen



RX DE ABDOMEN 9/01/17

Abundante gas intestinal

Distensión de colon derecho,
con imágenes que sugieren
restos. Colon descendente y
sigma con abundantes
restos fecales, pero menos
distendido que el ciego

Pruebas de Imagen



RX DE ABDOMEN 10/01/17

Distensión de asas de delgado y colon sin aireación en ampolla rectal, **sospecha de cuadro suboclusivo**

No se observa aire ectópico

TAC ABDOMINAL



Moderada cantidad de **líquido libre intraperitoneal** de predominio **en flanco derecho** con distensión del ciego de hasta 4 cm. SNG bien posicionada. No neumoperitoneo. Derrame pleural bilateral de 2 cm de espesor con atelectasia pasiva adyacente

EN LA UCI

Valores normales PIA 5 y 7 mmHg

HT abdominal >12mm Hg

-Grado I: PIA 12-15 mm Hg

-Grado II: PIA 16-20 mm Hg;

-Grado III: PIA 21-25 mm Hg;

Grado IV: PIA > 25 mm Hg

Marcan la evolución del fracaso de órganos

11/2/17

**PIA 20 SÍNDROME COMPARTIMENTAL
INTRAABDOMINAL**

- **Fallo renal agudo:** oligoanuria y acidosis láctica.

- **Insuficiencia respiratoria hipoxémica**, imposible ventilar por gran distensión abdominal

Ante empeoramiento franco clínico y analítico del estado de la paciente se decide realizar **laparotomía para descompresión**



**COMPROMISO DE LA
PERFUSIÓN ORGÁNICA**

FRACASO MULTIORGÁNICO:

- Asistencia respiratoria con VMC
- Soporte inotrópico
- Perfusión continua de diuréticos y optimización de fluidoterapia

12-17/01/17

Recuperación progresiva de la función renal, estabilidad hemodinámica y control de la infección con antibioterapia

Evolución

18/01/17 Cierre de la pared

19/01 Aspirado MO
remisión completa . Dosis
Vincristina y
Daunorrubicina.

30/1 Vincristina y
Daunorrubicina

Extubación 8/2/12

Actualmente se encuentra en
ONI, estable, soporte respiratorio
con gafas nasales

Principal problema
Polineuropatía

Pendiente continuar tratamiento
antineoplásico

Clostridium Difficile

- Bacilo grampositivo esporulado anaerobio estricto



CEPAS NO PRODUCTORAS DE TOXINAS



CEPAS PRODUCTORAS DE TOXINAS

Toxina A y B

Toxina Binaria



CEPA B1/NAP/027

Epidemiología

- *Clostridium difficile* es la causa más común de diarrea infecciosa en el ámbito sanitario asociados al uso de antimicrobianos
- Los niños oncológicos representan el 21 -25% de los pacientes pediátricos hospitalizados que presentan la ICD

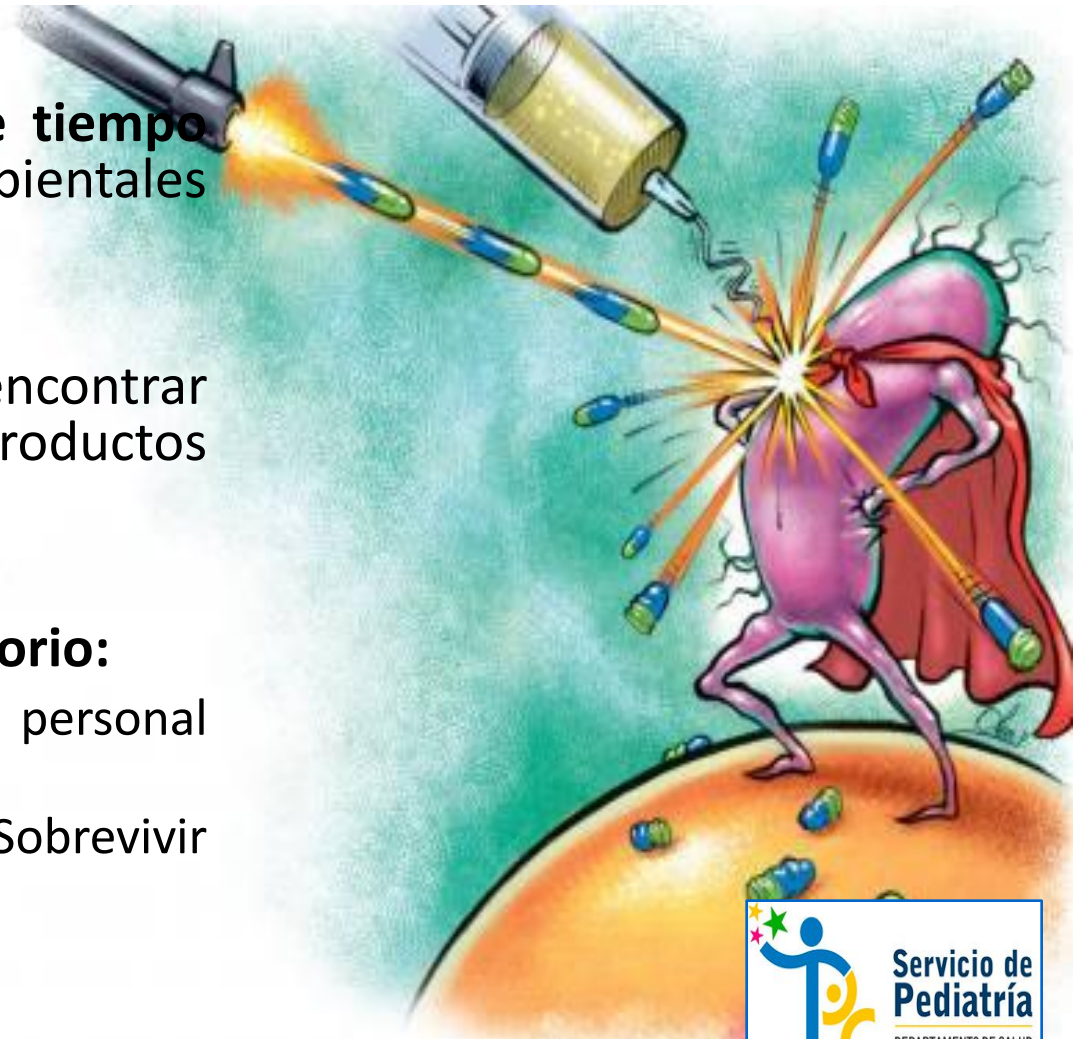


Epidemiología

- La infección por *Clostridium Difficile* (ICD) es 10- 15 veces más frecuente en niños con cáncer
- Experimentan más complicaciones con un aumento en las tasas de mortalidad

Mecanismos de Transmisión, Colonización e Infección

- **Sobreviven largos períodos de tiempo** resistiendo a condiciones ambientales extremas y desinfectantes
- En el ambiente lo podemos encontrar en el agua, suelo, productos alimentarios y en el domicilio
- En el hospital el principal **reservorio**:
 - Las manos de los pacientes y personal sanitario.
 - Superficies y equipos médicos (Sobrevivir meses)
 - En el aire



Portador asintomático

- El *C. difficile* fue aislado por primera vez en 1935 en un neonato sano
- Los recién nacidos sanos son portadores asintomáticos, el número de portadores sanos de cepas toxigénicas de *C. difficile* es mayor en los menores de un año con tasas que rebasan el 50% en los primeros seis meses de vida



Portador asintomático

- Disminuye gradualmente alrededor de los dos años(6%)
- >2% semejante a los de los adultos (3%)
- **Es rara la enfermedad en esta población:**
 - ▣ No expresan en su intestino los receptores para la toxina
 - ▣ Inmunidad humoral

Patogenia

Alteración de la microbiota intestinal normal , que evita la colonización por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

Factor de mayor
riesgo
**tratamiento
antimicrobiano**

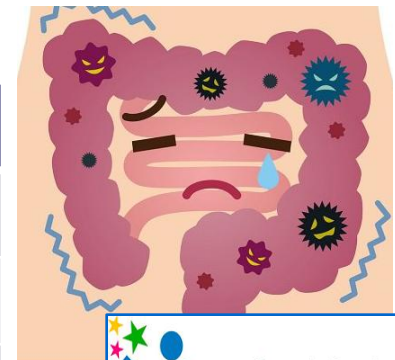


PENICILINAS

CEFALOSPORINAS

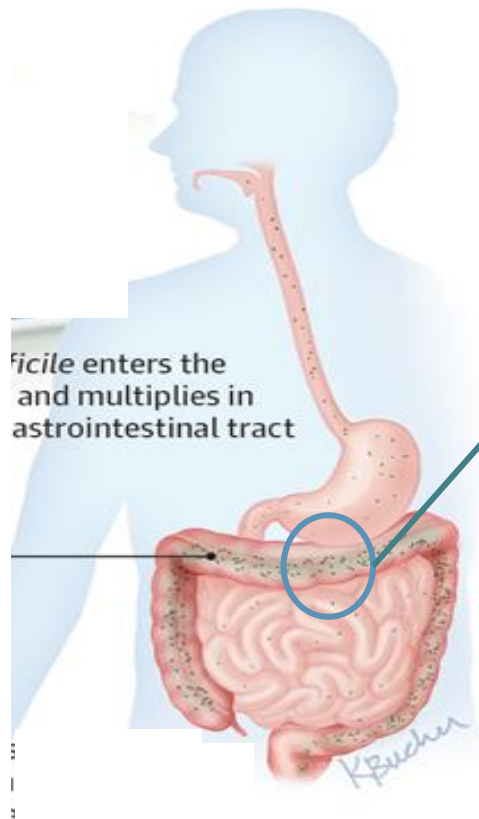
CLINDAMICINA

FLUOROQUINOLONAS



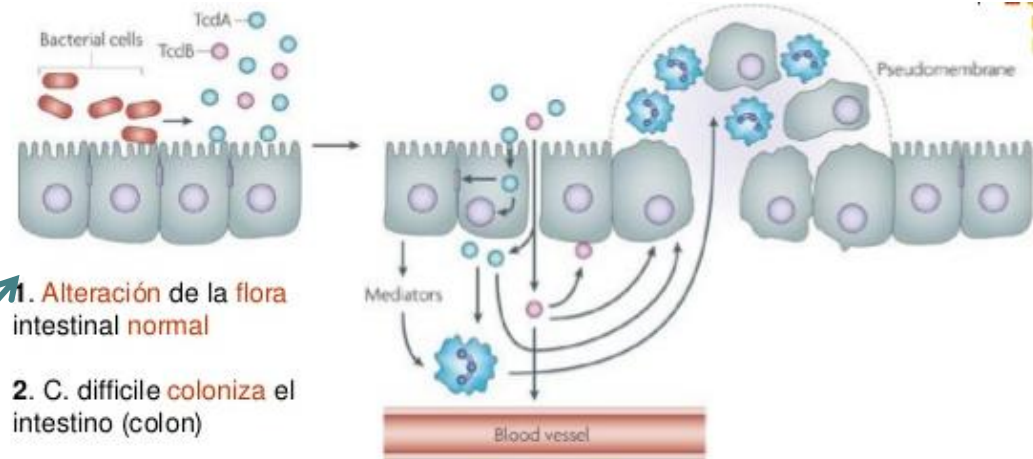
PRIMERA FASE

La infección por *C. Difficile* resulta de la **transmisión de persona a persona** (vía fecal-oral)



Germinación de las esporas de *C. difficile* y la multiplicación de las formas vegetativas en colon

SEGUNDA FASE



Nature Reviews | Microbiology

1. Alteración de la flora intestinal normal
2. *C. difficile* coloniza el intestino (colon)
3. Las cepas toxigénicas producen la toxina A y B (TcdA y tcdB)

Toxinas citotóxicas: inducen la liberación de mediadores inflamatorios e inmunomoduladores (fagocitos, células cebadas, neutrófilos)

Muerte celular (tejido necrótico)
Pseudomembrana

Elaboran diversas toxinas que inician una serie de fenómenos que culminan con la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas

Factores de riesgo en el paciente oncológico

- ❑ Hospitalizaciones prolongadas
- ❑ Mayor necesidad de atención sanitaria
- ❑ Tratamiento antineoplásico
- ❑ Inmunosupresión
- ❑ Uso prolongado de corticoides
- ❑ Antibioterapia
- ❑ Uso de inhibidores de la bomba de protones



C difficile can spread from contaminated surfaces and hands of hospital staff

- Hospitalizaciones prolongadas
- Atención sanitaria



El contagio se produce a menudo dentro del hospital en un entorno contaminado por esporas (entorno, pacientes, personal de salud) por lo que **el riesgo aumenta en proporción en la duración de la hospitalización**

Tratamiento antineoplásico

Injuria e inflamación de la mucosa del tracto gastrointestinal (**Mucositis**):

↑ La apoptosis
de las criptas
celulares

↓ La proliferación
celular

Ausencia o alteración de la microbiota: **Disbiosis**



Promueve la
infección por CD

Quimioterapia

- No hay una relación entre la enfermedad por *C. difficile* y:
 - El tipo de neoplasia
 - El uso de una terapia antineoplásica específica
- La quimioterapia es un factor de riesgo independiente asociado a la aparición de *C. difficile* incluso en ausencia del uso de antibióticos

Uso de antibióticos de amplio espectro

Clinical microbiology

The impact of cefepime as first line therapy for neutropenic fever on *Clostridium difficile* rates among hematology and oncology patients[☆]



Eavan G. Muldoon^{a,*1}, Lauren Epstein^{a,1}, Tanya Logvinenko^b, Susan Murray^a,

Studies done on the risk factors for CDI in an endemic setting have shown that the administration of a fourth generation cephalosporin is an independent risk factor for the acquisition of CDI [7]. Similarly, in outbreaks of CDI, cefepime has been associated with an increased odds ratio (OR 2.1) of developing CDI [8] and restriction of cephalosporin administration has been associated with the control of epidemic CDI [9]. In a comparative study of cefepime and piperacillin/tazobactam in neutropenic patients, CDI was more often observed among the patients receiving cefepime (2.3% vs. 6.8%, $p = 0.012$) [10].

Trends in *Clostridium difficile* Infection and Risk Factors for Hospital Acquisition of *Clostridium difficile* among Children with Cancer

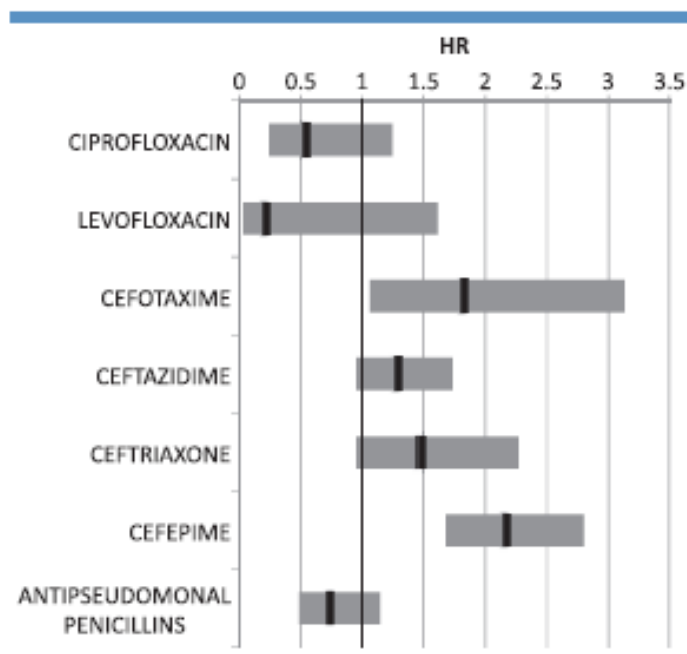


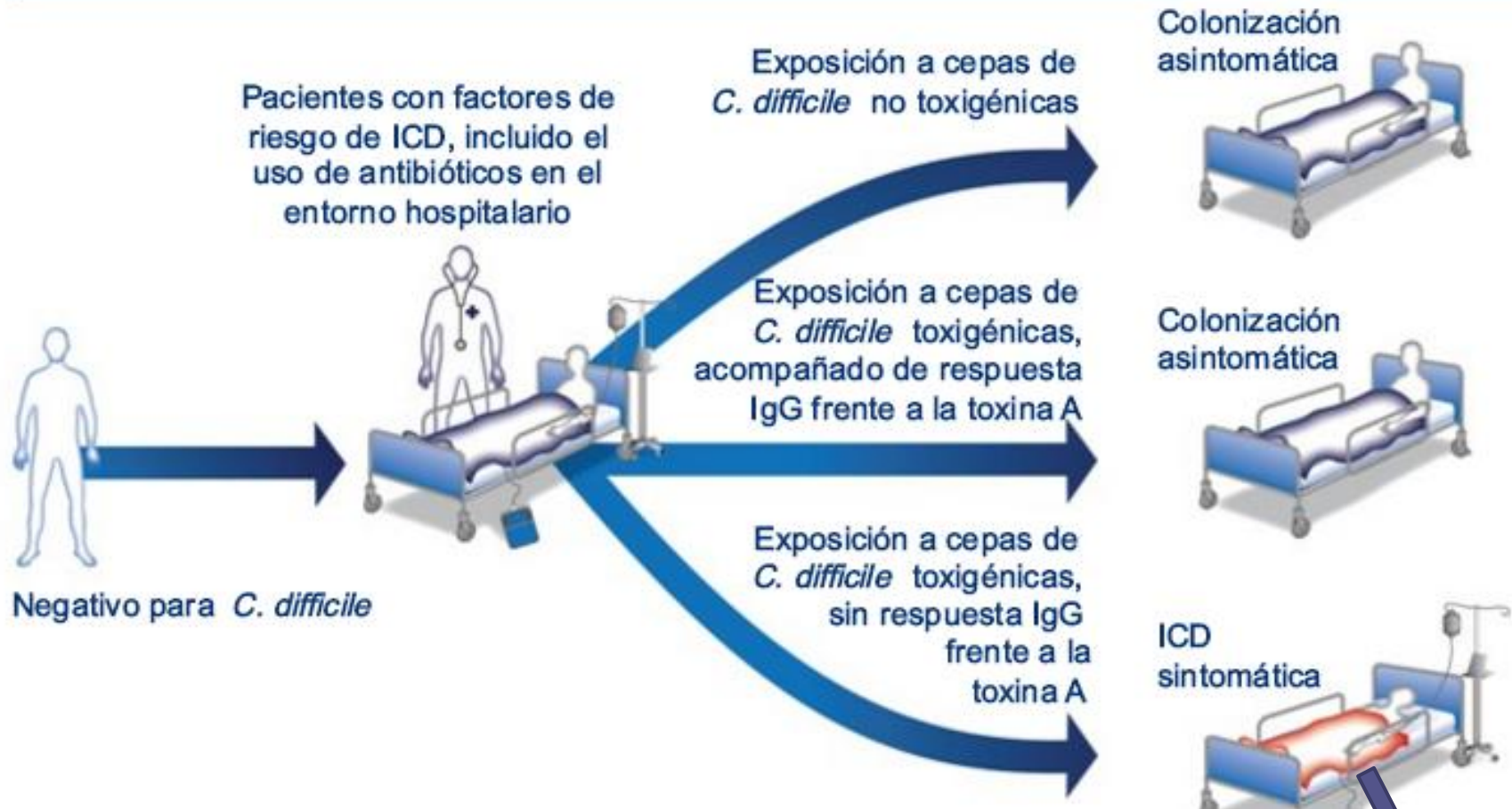
Figure 2. HRs for exposure in the last week to individual agents used commonly for febrile neutropenia. Results are stratified by hospital site, clustered by patient, and adjusted for sex, race, age at admission, and year of admission.

protective. Among antibiotics often used in the setting of fever and neutropenia, third and fourth generation cephalosporins were associated with the greatest risk of HA-CDI (Figure 2).

Inmunosupresión

- **Oncológicos** respuesta inmune deficiente y aumenta la incidencia de *C. difficile*
- La **protección inmune humoral** del hospedero conferida por AC-IgG frente a la toxina A y B es **un factor de defensa importante contra el *C. difficile***
- La respuesta de anticuerpos IgG en el suero a la toxina A y B de *C. difficile* es el factor que determina qué pacientes enfermará y cuáles serán portadores asintomáticos.
- Las concentraciones de IgG frente a la toxina A o B de *C. difficile* son más elevadas en pacientes que se tornan portadores asintomáticos que en los que enferman.
- En los pacientes que desarrollan infección por *C. difficile* un mayor valor de antitoxina se correlaciona con un menor peligro de que reaparezca la enfermedad

Papel de la respuesta mediada por AC del huésped en la patogenia del ICD



Un mayor valor de antitoxina en el **paciente sintomático** se correlaciona con un menor peligro de que reaparezca la enfermedad

CLOSTRIDIUM DIFFICILE INFECTION AMONG CHILDREN WITH CANCER

Eric Tai, MD, MS, Lisa C. Richardson, MD, MPH,*
Julie Townsend, MS,* Elizabeth Howard, MD,†
and L. Clifford McDonald, MD**

- Estancias prolongadas en centros sanitarios
- Edad comprendida entre 1- 4 años

Número de transfusiones sanguíneas



Factor Confusor



INMUNOSUPRESIÓN

ORIGINAL ARTICLE

Risk Factors for Hospital-acquired *Clostridium difficile* Infection Among Pediatric Patients With Cancer

Our study indicated that younger age and prolonged neutropenia were risk factors for hospital-acquired CDI in pediatric patients with cancer.



Edad menor de 4 años

- Sistema inmune inmaduro
- Uso de pañales
- Compartir juguetes
- Menos autonomía y requieren más ayuda del personal sanitario

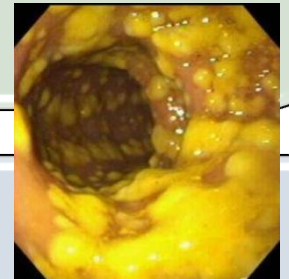
Manifestaciones Clínicas

Diarrea asociada a *C. difficile*

- Diarrea acuosa con moco, casi nunca muestra sangre
- Dolor abdominal tipo cólico
- Fiebre
- Distensión abdominal

Colitis pseudomembranosa

- Afectación sistémica.
- Dolor abdominal, fiebre y diarrea grave que puede ser sanguinolenta
- Hipoalbuminemia → ascitis (ocasiones la única manifestación clínica.)
- La colonoscopia pseudomembranas



Colitis fulminante

- Íleo paralítico
- Megacolon tóxico
- Perforación intestinal
- Neumatosis intestinal

Diagnóstico

Clínica + Presencia de las toxinas A y/o B

Método	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Tiempo de respuesta	Observaciones
Estudio de citotoxicidad	65-85	> 97	2-3 días	Se necesita personal experimentado. Resultados subjetivos
Cultivo	> 90	80-90	2-3 días	No implica que la cepa sea toxigénica
Cultivo + estudio de citotoxicidad	> 90	> 95	3-4 días	Excesivamente laborioso y lento
Enzimoimmunoensayos				
Detección de glutamato deshidrogenasa	60-90	85-95	Minutos	Solo indica la presencia de <i>C. difficile</i> . Alto valor predictivo negativo. Se precisa completar con estudios posteriores
Detección de toxinas (A y/o B)	50-85	90-95	Minutos	Si bien son técnicas rápidas, en general presentan baja sensibilidad. Especialmente si solo se detecta la toxina A
Detección de ácidos nucleicos	> 90	> 97	Horas	Si bien son costosas, diferentes estudios de coste-beneficio en el global del coste por infección por <i>C. difficile</i> pueden justificar su aplicación

TEST DIAGNÓSTICOS

Detectan presencia de CD

Cultivos
Ag GDH
NAAT

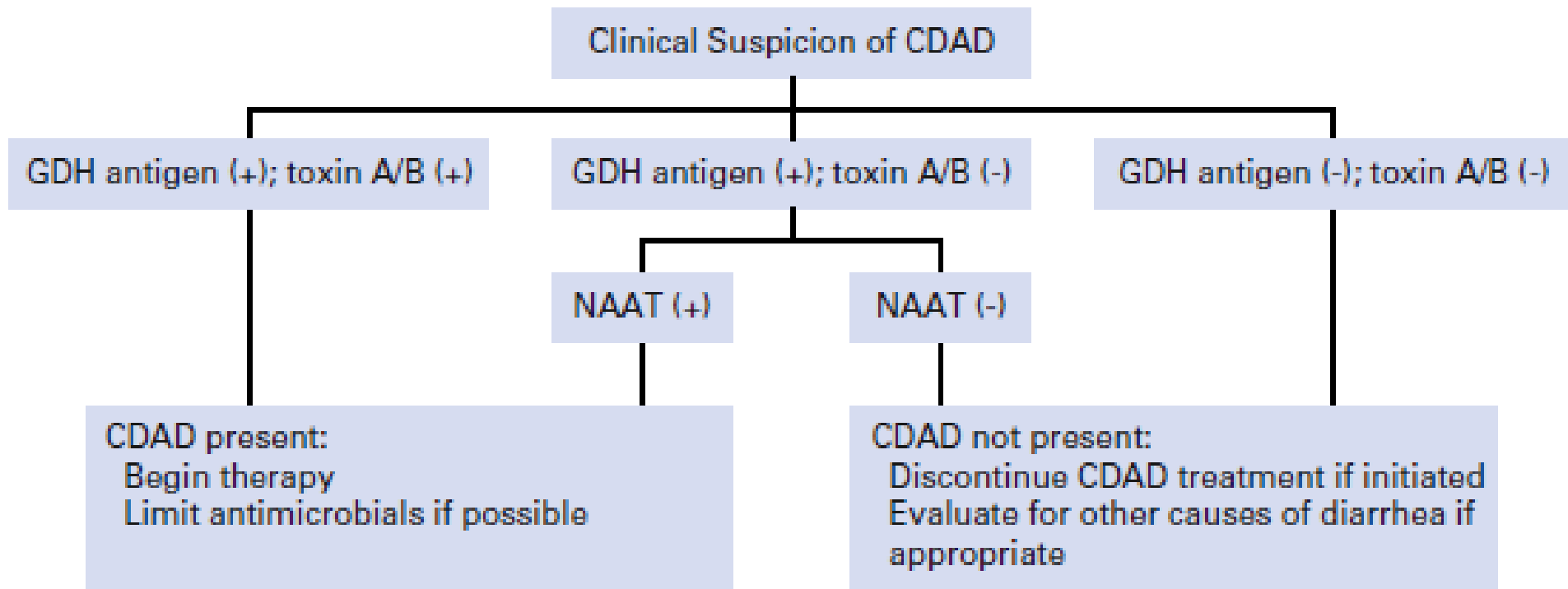
SENSIBLES

Detectan la toxina

ELISA para Toxina A y B
Estudio de citotoxicidad

ESPECÍFICOS

Algoritmo diagnóstico



Tratamiento

- Suprimir el antibiótico desencadenante o sustituirlo por otro
- Hidratación
- Evitar el empleo de opiáceos y de fármacos inhibidores del peristaltismo
- Evitar los inhibidores de las bombas de protones

LEVE- MODERADA	Metronidazol Oral	30mg/kg/día Cada 8 horas 10-14 días
GRAVE	Vancomicina oral por SOG o enema + Metronidazol IV	(30-40mg/kg/día) cada 6 horas (7,5mg/kg/ dosis) Cada 8 horas 10-14 días





National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2016

Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections

[NCCN Guidelines Index](#)
[Infections Table of Contents](#)
[Discussion](#)

- La **Vancomicina**, independientemente del riesgo, es el **tratamiento preferente**
- Ofrece como alternativa Metronidazol o Fidaxomicina
- En paciente graves: Vancomicina oral + Metronidazol IV

Fidaxomicina

Antibiótico macrocíclico no absorbible con un estrecho espectro de acción que preserva la microbiota colónica y capaz de inhibir la esporulación de *C.difficile*

Fidaxomicina es equivalente a la Vancomicina en cuanto a las tasas de curación al finalizar el tratamiento

DOSIS: 200mg C/12 horas durante 10 días



Recidivas

- El niño oncológico presenta más recidivas por ICD y necesita mayor tiempo de curación en comparación con la población general
- Podría explicarse por:
 - Incapacidad del paciente para desarrollar una adecuada respuesta inmune humoral
 - Persistente disrupción de la microbiota colónica

Fidaxomicina ¿podría usarse en las recidivas?

- Mejor respuesta global debido a una reducción de las tasas de recurrencia
- Fidaxomicina es significativamente mejor para el tratamiento de la segunda recurrencia de ICD
- Cuando se asocia tratamiento antimicrobiano para una infección concurrente durante la terapia frente a ICD la fidaxomicina tiene **mejores tasas de curación y menor tasa de recurrencias**

Fidaxomicina ¿podría usarse en las recidivas?

- Mejor respuesta global del paciente y reducción de las tasas de recurrencia
- Fidaxomicina es más efectiva que ICD para el tratamiento de la segunda recurrencia
- Cuando se asocia con ampicilina y sulbactam para una infección concurrente, la combinación de fidaxomicina frente a ICD la fidaxomicina tiene **mejores tasas de curación y menor tasa de recurrencias**



Esquema terapéutico recidivas

Primera recidiva	Misma estrategia que en episodio inicial
Segunda recidiva o posteriores	<u>No repetir Metronidazol (riesgo neurotoxicidad)</u> • Tratamiento prolongado decreciente de vancomicina oral: • 125 mg/6 h 2 semanas • 125 mg/12 h 1 sem • 125 mg/24 h 1 sem • 125 mg/48 h 1 sem y • 125 mg/72 h 2 sem • Fidaxomicina 200 mg/12 h oral durante 10 días
Considerar tratamiento adyuvantes	¿Próbióticos? ¿Trasplante fecal?

¿Y que otras estrategias hay?

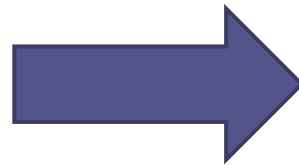
Restaurar la flora del colon alterada de los pacientes con infección por *C. difficile*



NO utilizar en pacientes inmunocomprometido



**TRASPLANTE
FECAL**



- Tratamiento efectivo
- Podría ser considerado una opción de tratamiento en paciente oncológico con recidivas
- Hay pocos estudios, con muestra no significativa pero no reportan complicaciones

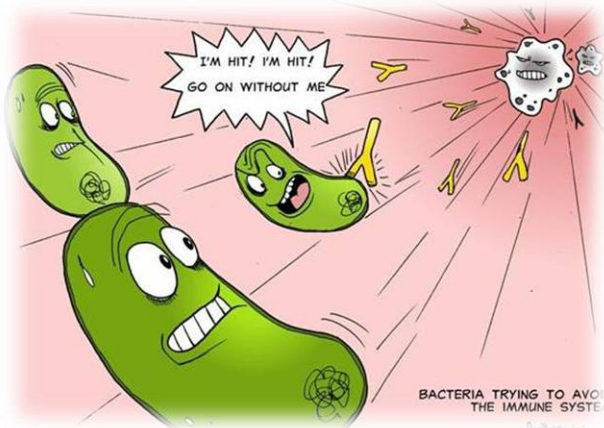
¿Y que otras estrategias hay?

Tratamiento Inmunomodulador

INMONOGLOBULINA G

**ANTICUERPOS
MONOCLONALES FRENTA
TOXINA A Y B**

- Uso limitado a ensayos clínico
- Disminución de la tasa de recurrencia añadido a la terapia estándar



MEDIDAS DE PREVENCIÓN

- **Aislamiento de contacto de todo paciente con ICD:**
 - ▣ Habitación individual y restringir visitas
 - ▣ Uso de guantes Y bata desechables durante la atención sanitaria

Higiene de manos con agua y jabón

Las esporas son resistentes a numerosos desinfectantes



MEDIDAS DE PREVENCIÓN

- ❑ Equipos médicos de uso habitual específicos para el paciente con ICD
- ❑ NO compartir Juguetes
- ❑ Mantener medidas de aislamiento de contacto más no más allá de la duración de la enfermedad
- ❑ **Limpieza y desinfección ambiental:**
 - Ha de realizarse con agentes que contengan derivados clorados concentración de 1:10
 - 2-3 veces durante el día

**NO SE DEBEN HACER PRUEBAS DE
CURACIÓN EN INDIVIDUOS
ASINTOMÁTICOS**

Conclusiones

- Es la causa más frecuente de **diarrea asociada a antimicrobianos** y es la causa más comúnmente asociada a diarrea infecciosa en el **ámbito sanitario**
- El niño oncológico es un grupo de alto riesgo para ICD en quienes además es más frecuente la recaídas
- Tratamiento inicial independientemente la gravedad puede ser la Vancomicina

Conclusiones

- El trasplante de heces es un campo de investigación cómo tratamiento de las recaídas en pacientes inmunosuprimidos
- Siempre que sea posible evitar los factores de riesgo extrínsecos (ATB de amplio espectro, IBP)
- **NO** hacer cultivos de control ni tratar portadores asintomáticos
- **Fundamental** las medidas de prevención disminuir la transmisión intrahospitalaria



GRACIAS