

# Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras

Antibiotic treatment of *Clostridioides difficile* infection in children: new evidence and future perspectives

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia,\* Ana Capilla Miranda,† Carmen García Malagón\*

\* Unidad de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

† Servicio de Pediatría. Hospital de Llerena, Extremadura, España.

## INTRODUCCIÓN

*Clostridioides difficile* es un bacilo grampositivo anaerobio estricto formador de esporas, agente etiológico de infecciones a nivel del colon que causa un espectro de enfermedad diverso; incluye diarrea, colitis pseudomembranosa, formas fulminantes y megacolon tóxico.<sup>1</sup> Sorprendentemente, la tasa de colonización asintomática en niños menores de dos años es alta, con una incidencia de enfermedad en la edad pediátrica menor que en el adulto, pero en aumento en los últimos años, asociada a determinados factores de riesgo (enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, exposición al ambiente hospitalario y uso de antibióticos de amplio espectro).<sup>1,2</sup>

Paradójicamente, el incremento en la incidencia de la infección por *Clostridioides difficile* (ICD) en niños es inversamente proporcional a la cantidad de estudios y publicaciones que evalúan alternativas terapéuticas en esta población.<sup>3</sup> A finales de 2017 la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *Society for Healthcare Epidemiology of America* (SHEA) publican la más reciente guía de manejo de ICD, incluyendo por primera vez recomendaciones en niños (publicada en febrero de 2018, actualizada en 2017);<sup>2</sup> no obstante, el cuerpo de evidencia para

éstas es ostensiblemente inferior al que fundamenta las recomendaciones en el adulto.<sup>2,3</sup>

Tras la publicación de la Guía de IDSA/SHEA 2017, se han difundido nuevos estudios pivótales que podrían determinar cambios en el paradigma actual del manejo en la población pediátrica de esta enfermedad.

## TRATAMIENTO ESTÁNDAR

El tratamiento idóneo de la ICD deberá reunir las siguientes características: (1) ser eficaz, (2) tener un espectro ajustado, (3) alcanzar concentraciones altas en heces, (4) tener una mínima absorción sistémica y (5) prevenir el desarrollo de recurrencias.<sup>3</sup> El manejo de la ICD en pediatría se ha suscrito tradicionalmente al uso limitado de vancomicina oral/rectal o metronidazol oral (intravenoso asociado a vancomicina en el caso de infección severa/fulminante), incluyendo el uso de posologías distintas para la vancomicina o pautas secuenciales con rifaximina para el manejo de las recurrencias, que se mantienen en las recomendaciones de la Guía IDSA/SHEA 2017 (*Tabla 1*).<sup>2-5</sup> Adicionalmente se ha reportado el uso de tratamientos alternativos como la nitaxozanida o el uso de rifaximina en monoterapia.<sup>3</sup>

**Citar como:** Goycochea-Valdivia WA, Capilla MA, García MC. Tratamiento antibiótico de la infección por *Clostridioides difficile* en niños: nuevas evidencias y perspectivas futuras. Rev Latin Infect Pediatr. 2022; 35 (2): 60-63. <https://dx.doi.org/10.35366/106655>

Recibido: 13-04-2022. Aceptado: 02-06-2022.



Como se observa en la [Tabla 1](#), las recomendaciones postuladas por la guía IDSA/SHEA 2017 cuentan con un bajo nivel de evidencia y una fuerza de recomendación débil en la mayoría de los casos,<sup>2</sup> destacando dos aspectos fundamentales:

1. El uso de metronidazol oral como fármaco de primera línea para el tratamiento del primer episodio/primer recurrencia no severa. Estas recomendaciones difieren de las de los adultos, en las que la vancomicina y fidaxomicina han desplazado al metronidazol con base en resultados de ensayos clínicos aleatorizados.<sup>3</sup> Al momento de la publicación de la Guía IDSA/SHEA 2017 se mantenía la evidencia de pequeños estudios observacionales que no encontraban diferencias en las tasas de curación, pese a que el

tratamiento con metronidazol se había asociado a una tasa de recurrencias hasta cinco veces mayor en comparación con la vancomicina.<sup>3,6</sup>

2. La omisión de fidaxomicina aduciendo falta de evidencia para su uso en pacientes pediátricos a la fecha de publicación.<sup>2,3</sup>

## NUEVAS EVIDENCIAS

Las estrategias planteadas para el tratamiento de la ICD en niños en la guía IDSA/SHEA 2017 podrían ser replanteadas con base en los resultados de dos estudios clave publicados posteriormente.

El primero de ellos, publicado por Yin y colaboradores, es un estudio observacional en niños hospitalizados con ICD no severa que evalúa diferencias entre el tratamiento con metronidazol y vancomicina

**Tabla 1: Recomendaciones para el tratamiento de la infección por *Clostridioides difficile* en niños de la Guía IDSA y SHEA 2017.<sup>2</sup>**

Definición clínica	Tratamiento recomendado (dosis máxima)	Fuerza de recomendación/calidad de evidencia
Primer episodio No severo	• Metronidazol VO 7.5 mg/kg/dosis (500 mg) 3 o 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
Primer episodio Severo/fulminante	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (125) 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
	• Vancomicina VO/VR 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día ± • Metronidazol IV 10 mg/kg/dosis (500 mg) 3 veces al día, durante 10 días*	• Fuerte/moderada • Débil/baja
Primera recurrencia No severo	• Metronidazol VO 7.5 mg/kg/dosis (500 mg) 3 o 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
Segunda o sucesivas recurrencias	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (125 mg) 4 veces al día, durante 10 días	• Débil/baja
	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día, administrada en pauta descendente o pulsos <sup>‡</sup>	• Débil/baja
	• Vancomicina VO 10 mg/kg/dosis (500 mg) 4 veces al día, durante 10 días, seguido de rifaximina <sup>§</sup> durante 20 días	• Débil/baja
	• Trasplante de microbiota fecal	• Débil/muy baja

\* En casos severos o fulminantes, considerar añadir metronidazol intravenoso a vancomicina oral.

‡ Vancomicina en pulsos y pauta descendente: vancomicina 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) cuatro veces al día, durante 10-14 días, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) dos veces al día durante una semana, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) una vez al día durante una semana, luego 10 mg/kg/dosis (máximo 125 mg) cada dos a tres días durante dos a ocho semanas.

§ Rifaximina tiene indicación y dosificación a partir de los 12 años, con dosis máximas de 400 mg tres veces al día. La dosis más utilizada en niños de dos hasta 12 años (uso fuera de ficha técnica) es de 15-30 mg/kg/día VO en dos a cuatro administraciones (tres veces al día).

IV = intravenoso; VO = vía oral; VR = vía rectal.

Adaptado de: McDonald LC et al.<sup>2</sup>

oral utilizando un análisis pareado por puntaje de propensión publicado en 2019.<sup>3,7</sup> Se reclutaron 192 niños (27 y 73% recibieron vancomicina oral y metronidazol respectivamente), se observaron porcentajes superiores de mejoría clínica al quinto día en el brazo de vancomicina (86 versus 72;  $p = 0.04$ ). De los pacientes que respondieron al tratamiento, el porcentaje de recurrencia a las 12 semanas fue significativamente inferior en aquéllos tratados con vancomicina (16 versus 22%;  $p = 0.42$ ), corroborando lo observado en estudios previos.<sup>3,7</sup>

El segundo estudio denominado SUNSHINE es el primer (y de momento único) ensayo clínico aleatorizado que evalúa tratamientos para la ICD en niños, publicado en el año 2020.<sup>8</sup> Este estudio incluye el uso de fidaxomicina, un antibiótico macrocíclico de espectro ajustado que actúa mediante la inhibición de la ARN polimerasa de *C. difficile*, presenta además actividad frente a sus esporas previniendo las recurrencias.<sup>2,3</sup> Fidaxomicina ha ido ganando protagonismo en el manejo de ICD en adultos, fue recientemente aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) (enero 2020) para su uso en niños mayores de seis meses.

SUNSHINE evalúa la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina oral en pacientes menores de 18 años. Se randomizó el tratamiento utilizando una proporción de 2:1 durante 10 días de fidaxomicina o vancomicina oral de forma estratificada por grupo de edad (de cero a < 24 meses /  $\geq$  dos y < seis años /  $\geq$  seis y < 12 años /  $\geq$  12 y < 18 años). Se randomizaron 142 pacientes, de los cuales 113 (80%) eran mayores de dos años (grupo de mayor importancia considerando la posibilidad de colonización en menores de esta edad), y hasta 63 de los pacientes (44%) padecían cáncer (grupo no excluido por la alta prevalencia de la enfermedad asociada a este factor de riesgo).<sup>3,8</sup>

El objetivo del resultado principal fue la respuesta clínica confirmada (RCC), la cual se definió como resolución de la clínica, sin requerimiento de tratamiento frente a la ICD tras dos días desde el final del tratamiento.

El periodo de seguimiento posterior al tratamiento contempló un total de 30 días, definiendo como recurrencia ICD (RICD) durante dicho periodo, el restablecimiento de la diarrea en un grado mayor al reportado al final del tratamiento con un resultado positivo para *C. difficile* toxigénico en heces y determinada por el investigador la necesidad de

tratamiento adicional frente a ICD.<sup>8</sup> El tercer objetivo analizado fue la cura global (CG) definida como la presencia de RCC sin RICD.<sup>3,8</sup>

El análisis de los resultados demostró la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, obteniéndose RCC al tratamiento en 78% (76/98) y 71% (31/44), respectivamente para cada grupo de tratamiento (diferencia de tratamiento ajustada 7.5%; IC95% [-7.4% a 23.9%]).<sup>3,8</sup> La proporción de CG fue significativamente superior en niños tratados con fidaxomicina (fidaxomina: 67/98 [68%]; vancomicina: 22/44 [50%]) (diferencia de tratamiento ajustada 18.8%; IC95% [1.5 a 35.3%]), pese a un resultado no estadísticamente significativo en las RICD, siendo menor el grupo de fidaxomicina (fidaxomicina: 9/76 [12%], vancomicina: 9/31 [29%]) (diferencia de tratamiento ajustada -15.8%; IC95% [-34.5 a 5%]).<sup>3,8</sup>

El tratamiento fue bien tolerado y la aparición de eventos adversos fue similar en ambos brazos,<sup>3,8</sup> incluyendo datos farmacocinéticos que mostraban altas concentraciones de fidaxomicina en heces con una absorción sistémica mínima del fármaco.<sup>3,8</sup>

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Los datos recientemente publicados por Yin y colaboradores y el estudio SUNSHINE ofrecen importantes perspectivas para el futuro del manejo de la ICD y pautan el camino a seguir para construir mayor evidencia.<sup>3,7,8</sup> De las cinco características deseadas en un tratamiento óptimo para la ICD, metronidazol no tiene un espectro ajustado, posee una absorción sistémica considerable y se demuestra que es inferior en la prevención del desarrollo de recurrencias. Aunado a los resultados de Yin y colaboradores, que demuestran superioridad de la eficacia de vancomicina en pacientes hospitalizados con ICD no severa, es difícil defender el uso de metronidazol en lugar de vancomicina en estas situaciones;<sup>3</sup> pudiendo tener aún algún rol por investigar en otras connotaciones, como podría ser el caso del paciente ambulatorio, dada la accesibilidad del metronidazol en comparación con la obtención de preparados orales de vancomicina.<sup>3</sup>

En cuanto a la fidaxomicina, a diferencia de lo estipulado en IDSA/SHEA 2017, hoy contamos con un cuerpo de evidencia congruente que respalda este fármaco, cuando menos como una alternativa plausible a la vancomicina en el manejo de ICD en niños.<sup>3</sup> Será importante construir sobre los

resultados obtenidos para CG y RICD, planteando estudios con potencias estadísticas ajustadas para estos objetivos. Las RICD constituyen uno de los problemas fundamentales en pediatría, se estiman hasta en 30-40% de los pacientes y la evidencia actual de su manejo sigue siendo escasa.<sup>5,6,9</sup> De igual manera, se requiere generar un mayor cuerpo de evidencia para la ICD severa en niños, empezando por establecer definiciones precisas de esta entidad para este grupo etario.<sup>2-5</sup>

Existen terapias en fase de investigación para la ICD, la mayoría de ellas enfocadas en su desarrollo clínico en adultos, siendo primordial que se efectúen también ensayos en la población pediátrica.<sup>3</sup> Gonzales-Luna AJ y colaboradores resumen en su revisión publicada en 2021 la existencia de al menos 12 agentes en estudio, tres de ellos en fases avanzadas de desarrollo clínico (Rinidazole, Ibezapolstat y MGB-BP-3), de los cuales sólo Rinidazole ha alcanzado la fase III y ha incluido adolescentes en sus ensayos con resultados superiores a vancomicina en los estudios de fase II.<sup>3</sup> Los otros dos candidatos mencionados muestran resultados prometedores en la fase II, pero no han incluido de momento pacientes pediátricos en su desarrollo clínico.<sup>3</sup> En el manejo de las formas severas/fulminantes empieza a aumentar la evidencia experimental en el trasplante fecal pediátrico con consideraciones específicas y diferenciales con respecto al adulto<sup>10</sup> así como alternativas para la prevención de recurrencias mediante anticuerpos monoclonales, donde destaca Bezlotoxumab, anticuerpos frente a la toxina B de *C. difficile*, aprobado en 2016 por la FDA para la reducción de RICD en adultos de alto riesgo, estando actualmente en curso un ensayo clínico aleatorizado en pacientes pediátricos con buenas expectativas.<sup>9,11</sup> Todo esto sin obviar la posible elaboración de vacunas para la prevención de la ICD.<sup>12</sup>

## CONCLUSIONES

La ICD en pediatría aún tiene limitaciones en la evidencia que soporte las estrategias terapéuticas en comparación con la población adulta. El incremento de su incidencia y las características diferenciales entre niños y adultos hace necesario que se generen más estudios que investiguen terapias alternativas y complementarias a las actuales, así como la mejora de definiciones clínicas y algoritmos de manejo. En los últimos dos años han aparecido estudios fasci-

nantes que aportan al manejo de esta patología en niños, y se espera denoten la línea de investigación a futuro, el cual se vislumbra prometedor con nuevas alternativas terapéuticas en camino.

## REFERENCIAS

1. Semon AK, Keenan O, Zackular JP. Clostridioides difficile and the microbiota early in life. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S3-S7. doi: 10.1093/jpids/piab063.
2. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S 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). Clin Infect Dis. 2018; 66 (7): e1-e48.
3. Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Antibiotic therapies for Clostridioides difficile infection in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S52-S57.
4. D'Ostroph AR, So TY. Treatment of pediatric Clostridium difficile infection: a review on treatment efficacy and economic value. Infect Drug Resist. 2017; 10: 365-375.
5. Sammons JS, Toltzis P, Zaoutis TE. Clostridium difficile infection in children. JAMA Pediatr. 2013; 167 (6): 567-573.
6. Lo Vecchio A, Lancelli L, Tagliabue C et al. Clostridium difficile infection in children: epidemiology and risk of recurrence in a low-prevalence country. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2017; 36: 177-185.
7. Yin J, Kocielek LK, Same RG, Hsu AJ, Amoah J, Tamma PD. Oral vancomycin may be associated with earlier symptom resolution than metronidazole for hospitalized children with nonsevere Clostridioides difficile infections. Open Forum Infect Dis. 2019; 6 (12): ofz492.
8. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al. Safety and efficacy of fidaxomicin and vancomycin in children and adolescents with Clostridioides (Clostridium) difficile infection: a phase 3, multicenter, randomized, single-blind clinical trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis. 2020; 71: 2581-2588.
9. Sattler MM, Crews JD. Challenges in the diagnosis and management of recurrent and severe Clostridioides difficile infection in children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S27-S33.
10. Bernard R, Hourigan SK, Nicholson MR. Fecal microbiota transplantation and microbial therapeutics for the treatment of Clostridioides difficile infection in pediatric patients. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021; 10 (Supplement\_3): S58-S63.
11. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al; MODIFY I and MODIFY II Investigators. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2017; 376: 305-317.
12. Leuzzi R, Adamo R, Scarselli M. Vaccines against Clostridium difficile. Hum Vaccin Immunother. 2014; 10 (6): 1466-1477.

Correspondencia:

Walter Alfredo Goycochea-Valdivia

E-mail: alfgova@gmail.com