



Infección por *Clostridioides difficile* en pediatría

Protocolo multidisciplinar

Información del documento	
Tipo de documento	Guía clínica
Nombre del documento	Infección por <i>Clostridioides difficile</i> en pediatría
Código	202111PEDCLOSTRI
Versión	1.0
Efectivo desde	1/11/2021
Fecha de revisión	1/11/2025
Autores	Ángela Manzanares, Sección de E. Infecciosas Pediátricas David Aguilera, Sección de E. infecciosas Pediátricas Marisa Navarro Gómez, Sección de E. Infecciosas Pediátricas Jesús Saavedra Lozano, Sección de E. Infecciosas Pediátricas Elena Rincón, Sección de E. Infecciosas Pediátricas Luis Alcalá, Servicio de Microbiología y E. Infecciosas Patricia Muñoz, Servicio de Microbiología y E. Infecciosas Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, Servicio de Farmacia María Slocker, Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos Carmen Garrido, Sección de Oncohematología Infantil
Revisado por	Sección de E. Infecciosas Pediátricas, Sección de Oncohematología Infantil, Sección de Nefrología Infantil y Sección de Pediatría Hospitalaria, Servicio de Pediatría; Servicio de Microbiología y E. Infecciosas; Servicio de Farmacia; Servicio de Cuidados Intensivos Pediátricos; Servicio de Cardiología Infantil.
Documentos relacionados	Fiebre y neutropenia en el paciente oncológico

Histórico de modificaciones		
Fecha	Cambios	Aprobado por
1/11/2021	Aprobación de versión 1.0	Secciones y servicios participantes

Índice

1. Objetivo.....	2
2. Justificación.....	2
3. Patogénesis.....	2
4. Epidemiología.....	3
4.1. Factores de riesgo.....	4
5. Clínica.....	5
5.1. Colonización.....	5
5.2. Enfermedad.....	5
5.3. Recurrencia.....	5
6. Diagnóstico.....	6
6.1. Indicaciones de estudio de <i>C. difficile</i>	6
6.2. Pruebas microbiológicas.....	6
7. Abordaje de pacientes con infección por <i>Clostridioides difficile</i>	7
7.1. Medicación concomitante.....	7
7.2. Medidas de aislamiento.....	7
7.3. Tratamiento antimicrobiano.....	7
7.4. Tratamiento quirúrgico.....	11
8. Vigilancia epidemiológica.....	11
9. Bibliografía.....	11

1. Objetivo

El objetivo de este protocolo es definir el abordaje diagnóstico y terapéutico de la infección por *Clostridioides difficile* (CD) en los pacientes pediátricos en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

2. Justificación

La infección por CD, previamente conocida como *Clostridium difficile*, es la causa más frecuente de diarrea asociada al ambiente sanitario. En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia que afecta también a la población pediátrica, debido al desarrollo de la medicina que lleva a cabo tratamientos cada vez más complejos, aunque continúa siendo más frecuente en adultos. A pesar de que siempre se ha considerado una infección asociada al ambiente sanitario, cada vez es más común su adquisición en la comunidad, en ocasiones sin estar en relación con la asistencia médica. Las recurrencias son muy frecuentes, lo que conlleva a una importante morbilidad asociada, y muchas veces el abordaje terapéutico constituye un reto para los profesionales sanitarios.

Además, recientemente ha habido cambios importantes, tanto en la epidemiología como en el abordaje terapéutico de la enfermedad por CD, tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Por todo ello, parece adecuado la realización de una guía clínica que oriente el abordaje, tanto diagnóstico como terapéutico, de esta infección en pacientes pediátricos.

3. Patogénesis

CD es un bacilo grampositivo, anaerobio, formador de esporas. Éstas pueden permanecer en el ambiente y son resistentes al calor, a los antibióticos y a la mayoría de los desinfectantes. Las esporas se ingieren y, una vez llegan al tubo digestivo, germinan, lo que puede producir un sobrecrecimiento de CD en los casos en los que hay una disbiosis de la flora intestinal.

No todas las cepas de CD son patógenas. Las patogénicas producen las toxinas A y B en el intestino, lo que produce las manifestaciones clínicas al dañar las células epiteliales, siendo la toxina B el factor de virulencia más importante.

La transmisión puede ser persona-persona por vía fecal-oral, o por contacto directo con superficies contaminadas con esporas. El **periodo de incubación** se estima entre 2 días y más de una semana.

4. Epidemiología

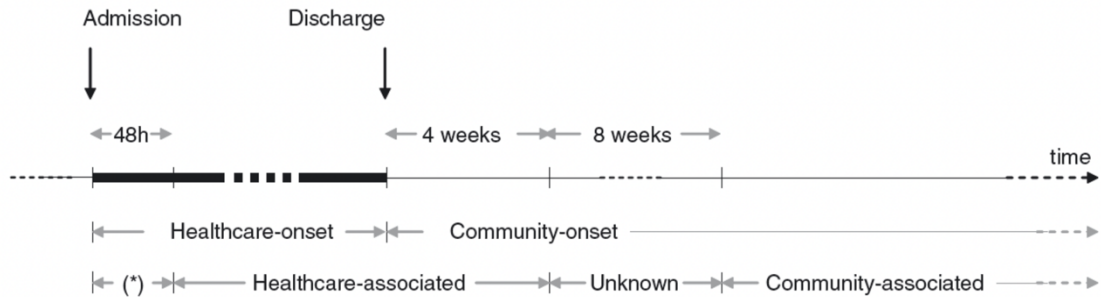
La infección por CD se ha asociado tradicionalmente con la población adulta y el ambiente sanitario.

En los últimos 20 años se ha visto un incremento de la incidencia de esta infección, así como de su gravedad, tanto en adultos como en niños. Unido a esto, se ha evidenciado que las infecciones adquiridas en la comunidad son cada vez más frecuentes, siendo más habituales en población pediátrica en algunas series que las asociadas al ambiente hospitalario (hasta el 70% del total). Uno de los posibles factores de este incremento, aunque no el único, podría ser la aparición de nuevas cepas más agresivas, como la NAP01/027.

Según los ECDC, las infecciones por CD se pueden clasificar según dos posibles criterios:

- Según el lugar de comienzo de los síntomas:
 - Infección por CD con comienzo de síntomas en centros de cuidados sanitarios: cuando los síntomas de la infección por CD comienzan durante la estancia en algún centro de cuidados sanitarios.
 - Infección por CD con comienzo en la comunidad: cuando los síntomas de la infección por CD comienzan fuera de cualquier centro de cuidados sanitarios.

- Según el lugar de adquisición:
 - Infección por CD asociada a (o adquirida en) centros de cuidados sanitarios: cuando los síntomas de la Infección por CD comienzan entre el tercer día del ingreso en un centro de cuidados sanitarios y las 4 semanas tras el alta de éste.
 - Infección por CD asociada (o adquirida en) a la comunidad: cuando los síntomas de la Infección por CD comienzan fuera de cualquier centro de cuidados sanitarios o en los dos primeros días de ingreso, siempre y cuando se cumpla en cualquiera de los dos casos la condición de que no se haya estado ingresado en ningún centro de cuidados sanitarios en las últimas 12 semanas.
 - Infección por CD de origen desconocido: cuando los síntomas comienzan fuera de cualquier centro de cuidados sanitarios o en los dos primeros días de ingreso, siempre y cuando se cumpla la condición de que se haya estado ingresado en algún centro de cuidados sanitarios en las 4 a 12 semanas previas.



(*) puede ser asociada a la comunidad, a centros de cuidados sanitarios, o desconocido, dependiente de la historia clínica.

Figura 1. Clasificación de la infección por CD según el lugar de adquisición. Procedente de "European surveillance of *Clostridium difficile* infections Surveillance protocol, version 2.4"

4.1. Factores de riesgo

Hay ciertos factores de riesgo asociados a la infección por CD en niños:

a) Fármacos

- Exposición a antibióticos: es el factor de riesgo más conocido. Aunque cualquier antibiótico puede desencadenar una infección por CD, los más frecuentemente asociados son clindamicina, penicilinas y sus combinaciones (de amplio espectro), cefalosporinas (2ª, 3ª, 4ª generación) y fluoroquinolonas, y carbapenémicos siendo menor con amoxicilina. La utilización de 1-2 dosis de cefalosporinas de 1ª generación como parte de una profilaxis antibiótica no parecen incrementar el riesgo de aparición de CD.
- Antiácidos: inhibidores de la bomba de protones y anti-H2.

b) Enfermedad de base:

- Cáncer: aumenta el riesgo de infección por CD hasta 15 veces. El uso de betalactámicos antipseudomónicos aumenta el riesgo en esta población.
- Receptores de trasplante: hay pocos datos en niños; se puede producir tanto en el trasplante de órgano sólido (renal, cardíaco, etc.) como en el trasplante de progenitores hematopoyéticos. En adultos, se ha visto que dentro de esta población aumenta el riesgo en los pacientes con enfermedad de injerto contra receptor, quimioterapia previa al acondicionamiento en pacientes con trasplante de progenitores hematopoyéticos, utilización de antibioterapia de amplio espectro, colonización por enterococo resistente a vancomicina, trasplante de sangre de cordón, y radiación corporal total de 12 Gy o más.
- Enfermedad inflamatoria intestinal: en este grupo de pacientes la detección de CD es elevada (7,5% en Europa), se asocia con frecuencia a enfermedad (72% de los casos) y parece empeorar el curso de la enfermedad de base. Sin embargo, la antibioterapia, la hospitalización o el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones no parecen aumentar el riesgo en este grupo de pacientes.
- Enfermedad de Hirschsprung: estos niños son especialmente susceptibles a la infección por CD por la alteración de la microbiota intestinal y la estasis colónica. Sin embargo, no está clara la implicación del CD en la enterocolitis asociada a la enfermedad de Hirschsprung.
- Fibrosis quística.
- Cirugías abdominales recientes.

- Alteraciones anatómicas o quirúrgicas abdominales (incluidos dispositivos de nutrición enteral).

En los niños con infección por CD **adquirida en la comunidad**, se han identificado como factores de riesgo: exposición a antibioterapia en las 12 semanas previas, comorbilidad, antecedente de ingreso en UCI neonatal, tener un conviviente con diarrea o haber tenido contacto con las instituciones sanitarias en las 12 semanas previas.

Los **factores de riesgo para infección grave** por CD en niños incluyen la exposición a más de una clase de antibióticos en los 30 días previos y la presencia de gastrostomía.

5. Clínica

La infección por CD puede ser desde asintomática hasta producir un síndrome clínico grave, con íleo paralítico, hipotensión arterial o shock.

5.1. Colonización

No está clara la implicación en los lactantes, en los que se piensa que podrían ser portadores asintomáticos en la mayor parte de las ocasiones. La colonización es frecuente en recién nacidos, aunque con tasas muy variables, y aumenta hasta alcanzar el máximo al año de edad (se han descrito porcentajes de colonización mayores al 50%). Es más frecuente en prematuros y en niños que no reciben lactancia materna. En este grupo de edad (< 1 año) es rara la enfermedad, probablemente por la falta de receptores de toxinas. Después del primer año, el porcentaje de niños con colonización va disminuyendo, y a partir de los 2 años es similar al de los adultos (1-3%).

Los porcentajes de colonización pueden ser mucho más elevados en pacientes ingresados, pero este porcentaje no varía con la edad. Por ello, **en pacientes menores de 1-2 años la detección de CD debería interpretarse con cautela**, tratándose de una colonización que no requerirá ningún tratamiento en la mayoría de los casos. Además, la identificación de CD en el resto de grupos etarios se interpretará como colonización en el caso de ausencia de signos o síntomas compatibles con infección por CD y no requerirán ninguna medida específica.

5.2. Enfermedad

La clínica más frecuente suele ser gastrointestinal, aunque puede haber otras manifestaciones. Lo más frecuente es diarrea acuosa, que puede ser desde leve a grave, asociada a dolor abdominal y fiebre. Los vómitos pueden aparecer en un tercio de los pacientes y un 25% aproximadamente pueden tener heces sanguinolentas. Los pacientes con enfermedad grave suelen presentar dolor abdominal intenso con distensión abdominal, inestabilidad hemodinámica, hipoalbuminemia, aumento de creatinina, leucocitosis con neutrofilia y acidosis láctica. A veces, pueden no tener diarrea debido a un íleo paralítico.

Las complicaciones incluyen colitis pseudomembranosa, neumatosis intestinal, megacolon tóxico, invaginación intestinal, prolapso rectal, perforación intestinal, sepsis y muerte.

Las manifestaciones extraintestinales son muy infrecuentes, especialmente en niños, e incluyen bacteriemia, infección de piel y partes blandas, osteomielitis y artritis reactiva.

5.3. Recurrencia

Se define la recurrencia como un **episodio de infección por CD entre 2 y 8 semanas tras un episodio previo**. El porcentaje de recurrencias es similar en niños y adultos (20-30%), siendo

factores de riesgo: malignidad, cirugía previa, traqueostomía, tratamiento con antibioterapia concomitante en el momento del primer episodio y la adquisición de la infección en la comunidad. El riesgo de recurrencia aumenta si ya ha habido una primera recurrencia, y la mortalidad es mayor en pacientes con recurrencia que durante el primer episodio.

6. Diagnóstico

El correcto diagnóstico de la infección por CD en niños continúa siendo un reto. Por un lado, y debido al aumento en la incidencia en los últimos años en poblaciones, a priori, de menor riesgo, es necesario establecer una alta sospecha diagnóstica por parte de los profesionales sanitarios. Por otro lado, hacer estudio diagnóstico a todos los niños puede llevar a un sobrediagnóstico y sobretratamiento, debido, sobre todo, a la incapacidad de las pruebas microbiológicas para diferenciar infección de colonización.

6.1. Indicaciones de estudio de *C. difficile*

Por tanto, **solicitaremos test diagnóstico** en función de la presencia o no de factores de riesgo (ver apartados previos) a los siguientes pacientes pediátricos:

- a) Pacientes con factores de riesgo (cualquiera de los arriba mencionados):
 - Niños mayores de 2 años con diarrea (> 3 deposiciones blandas/líquidas en 24 horas), se solicitará como parte del estudio etiológico inicial.
 - Niños menores de 2 años con diarrea (> 3 deposiciones blandas/líquidas en 24 horas), si previamente se han descartado otras causas de diarrea (especialmente origen vírico).
- b) Pacientes sin factores de riesgo:
 - Niños mayores de 2 años con diarrea grave (asociada a deshidratación, hipotensión, shock, insuficiencia renal aguda prerrenal, leucocitosis con > 15.000 cels/mm³) o prolongada (> 4 días) sin causa que la justifique, y tras haberse descartado otras causas de diarrea infecciosa.

Además, se solicitará estudio en aquellos niños con megacolon tóxico o colitis pseudomembranosa, independientemente de la edad, tengan o no factores de riesgo.

Es recomendable en todos los niños descartar siempre otras causas de diarrea de forma concomitante, especialmente en los menores de 2 años. Asimismo, es necesario evaluar si el paciente está recibiendo algún medicamento que pudiera estar en relación con los síntomas gastrointestinales (p.ej., fármacos frente al estreñimiento).

6.2. Pruebas microbiológicas

Las pruebas **diagnósticas** se basan en la detección de CD y toxinas en heces. Para el diagnóstico, se debe enviar una **única muestra de heces** al laboratorio de microbiología. Se debe enviar en medio estéril, aunque también se procesa en medio de coprocultivo. En pacientes en los que no es posible la obtención de muestra de heces (p.ej., debido a íleo), se podrá enviar **dos muestras de exudado rectal en torunda**, una para la realización de la prueba rápida y otra para el cultivo.

En el laboratorio se hace la detección por inmunocromatografía de las toxinas de CD y de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), una proteína que producen todas las cepas de CD (sean o no toxigénicas). En caso de requerir el resultado urgentemente, se puede contactar con el microbiólogo de guardia para su realización. Si alguna de estas técnicas es positiva, se realiza la detección de los genes productores de toxinas A y/o B mediante una reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Algunas técnicas moleculares también son capaces de detectar cepas

pertenecientes al ribotipo 027. La sensibilidad y especificidad de esta técnica son muy altas. Además, se siembra la muestra de heces en medio específico de cultivo. En caso de brotes, o sospecha de cepa 027, se hace tipado molecular.

No se recomienda repetir los test diagnósticos en el mismo episodio cuando haya una prueba negativa en los 7 días previos, ya que la sensibilidad de las técnicas diagnósticas es muy alta, salvo cuando exista un alto índice de sospecha.

El tratamiento antibiótico no erradica la bacteria ni la toxina de las heces, por lo que **no se recomienda realizar test de detección de CD de control** en un paciente asintomático después de haber sido tratado.

7. Abordaje de pacientes con infección por *C. difficile*

La confirmación diagnóstica se dará en un paciente con clínica sugestiva y una prueba diagnóstica positiva. **No están indicados ni el cribado ni la adopción de ninguna medida terapéutica ni de aislamiento específica en los portadores asintomáticos.** En primer lugar, se debe valorar la situación clínica del paciente y, si es necesario, instaurar un tratamiento de soporte adecuado, incluyendo fluidoterapia.

7.1. Medicación concomitante

En todos los pacientes con infección por CD se debe revisar la medicación que están recibiendo. En los casos en los que el paciente esté recibiendo **antibioterapia**, se debe **valorar su suspensión**, si es posible. Si no lo es, se debe intentar **ajustar/reducir su espectro** y fijar su duración. La antibioterapia es un factor de riesgo demostrado para futuras recurrencias.

Así mismo, deben evitarse los **inhibidores de la bomba de protones**, los **anti-H2** y los **inhibidores de la motilidad intestinal**, siempre que sea posible.

7.2. Medidas de aislamiento

Las medidas de aislamiento deben **iniciarse en el momento de la sospecha diagnóstica**, sin esperar a la confirmación microbiológica, y deben mantenerse 48 horas tras la remisión de la diarrea. Siempre que sea posible, se ubicará al paciente en una **habitación individual** y se evitará que comparta el aseo. No es necesario el aislamiento si ha existido antecedente de infección por CD y no existe clínica.

Se instaurará **aislamiento de contacto** con las siguientes medidas:

- Uso de **guantes y batas desechables** por parte de todo el personal sanitario que entre en la habitación del paciente o tenga contacto con el paciente.
- **Lavado de manos con agua y jabón. El gel hidroalcohólico no es esporicida**, por lo que no es adecuado para eliminar las cepas toxigénicas de CD. La higiene de manos debe realizarse, como mínimo, antes y después del contacto con el paciente, y una vez se retiren los guantes.
- Utilización de **material desechable** para el paciente. Si no es posible y es necesario reutilizar el material del paciente, este material debe ser cuidadosamente desinfectado con productos esporicidas.

7.3. Tratamiento antimicrobiano

7.3.1. Definiciones

Para la instauración del tratamiento específico de la infección, se dividen los episodios según el siguiente criterio:

Primer episodio	Leve	Leucocitosis < 15.000 cels/mm ³ y creatinina (Cr) < (Cr. basal x 1,5) *
	Grave	Leucocitosis > 15.000 cels/mm ³ y/o creatinina (Cr) > (Cr basal x 1,5) *
	Fulminante	Megacolon tóxico, íleo paralítico, hipotensión o shock
Recurrencia		Aparición de clínica, con test diagnóstico positivo, 2-8 semanas tras un primer episodio confirmado

*Adaptado de protocolos referidos a adultos, donde se considera una Cr < o > 1,5. Se presenta una tabla con los valores de la mediana de Cr x 1,5 para cada edad, que se empleará como referencia en aquellos pacientes en los que no se dispone de un valor de Cr basal:

Edad	Cr x 1,5 (mg/dl)	Edad	Cr x 1,5 (mg/dl)
2-4 meses	0,36	7 años	0,63
5-10 meses	0,38	8 años	0,68
11-23 meses	0,39	9 años	0,72
2 años	0,44	10 años	0,75
3 años	0,47	11 años	0,80
4 años	0,51	12 años	0,84
5 años	0,56	13 años	0,87
6 años	0,59	14 años	0,92

Se debe comenzar antibioterapia empírica en casos de alta sospecha clínica o cuando la infección sea grave; en el resto de casos se debe esperar a la confirmación diagnóstica.

7.3.2. Tratamiento

En función del tipo de episodio, se utilizará el siguiente tratamiento:

TIPO DE EPISODIO	TRATAMIENTO
1er episodio leve	<p>Vancomicina vo (10 mg/kg/dosis cada 6 h, máx. 125 mg/dosis) 10 días^a</p> <p>o</p> <p>Metronidazol vo (7,5 mg/kg/dosis cada 6-8 horas, máx. 500 mg/dosis) 10 días^a</p> <p>En casos seleccionados sin factores de riesgo, se podría valorar suspender exposiciones/factores predisponentes y no iniciar tratamiento antibiótico</p>
1er episodio grave	<p>Vancomicina vo (10 mg/kg cada 6 h, máx. 125 mg/dosis) 10 días^a</p>
1er episodio fulminante	<p>Vancomicina vo (10 mg/kg cada 6 h, máx. 500 mg/dosis^b) 10 días^a</p> <p>Considerar añadir:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Metronidazol iv (10 mg/kg/dosis cada 8 horas, 10 días^a, máx. 500 mg/dosis), especialmente si hay íleo paralítico. ▪ Enemas de vancomicina^{c, d} a 10 mg/kg/dosis/50-100ml (máximo 500 mg/100 ml) de enema de salino cada 8 horas, hasta mejoría),

	especialmente si hay íleo paralítico. Volumen final según la edad del paciente: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niños hasta los 4 años: volumen final 50 mL. ○ Niños entre 5 y 11 años: volumen final 75 mL. ○ Niños ≥ 12 años: 100 ml.
1ª recurrencia	Vancomicina vo^a (misma dosis).
2ª recurrencia	Fidaxomicina^e vo (16 mg/kg/dosis cada 12 horas, máx. 200 mg/dosis) 10 días. o Vancomicina en tapering (dosificación abajo)

^a En pacientes en los que la diarrea no se haya resuelto a los 10 días de inicio de la antibioterapia, se recomienda completar 14 días de tratamiento con la misma dosis.

^b Ajustar a la dosis máxima estándar (125 mg) al obtenerse mejoría clínica, para evitar la absorción sistémica de vancomicina.

^c Se debe tener especial precaución en pacientes neutropénicos, en los que únicamente se debe considerar su uso en pacientes muy graves con falta de respuesta al tratamiento convencional.

^d Se trata de un uso en condiciones distintas de las autorizadas, según el RD 1015/2009, por lo que su uso en estas condiciones será informado, debiendo quedar reflejado la obtención del pertinente consentimiento en la historia clínica del paciente, pudiendo el mismo haberse obtenido de forma oral por parte de sus tutores legales.

^e Actualmente en España sólo está disponible en comprimidos recubiertos de 200 mg, no masticables ni triturables, por lo que únicamente sería una opción terapéutica para aquellos niños capaces de tragar comprimidos (14 mm). La AEMPS ha dado su aprobación en niños > 12,5 Kg. En el H. Gregorio Marañón está aprobado su uso a partir de la segunda recurrencia.

Para el tratamiento de la infección no grave por CD, los tratamientos clásicos son la vancomicina y el metronidazol vía oral. En adultos, se ha demostrado que vancomicina es superior a metronidazol en un primer episodio de diarrea por CD no grave. Sin embargo, en niños no hay estudios que demuestren esta diferencia y, por tanto, metronidazol continúa siendo un tratamiento adecuado de primera línea para un primer episodio de diarrea por CD no grave, estando al mismo nivel que vancomicina.

Para los episodios graves debe utilizarse vancomicina vía oral, y considerar la utilización de enemas de vancomicina y/o añadir metronidazol intravenoso en casos de infección fulminante.

Vancomicina oral no tiene absorción sistémica y, por tanto, no tiene los efectos adversos de vancomicina sistémica (nefrotoxicidad, ototoxicidad, etc.). Vancomicina intravenosa no llega al tracto gastrointestinal y, por consiguiente, no es efectiva para el tratamiento de la infección por CD. Se ha sugerido un aumento en la prevalencia de enterococos resistentes a vancomicina por el incremento en el uso de este antibiótico en el tratamiento de las infecciones por CD, aunque esta asociación no está del todo clara.

Metronidazol oral sí que se absorbe a nivel sistémico, por lo que puede tener efectos adversos (náuseas, vómitos, neurotoxicidad, etc.). Posteriormente, se excreta por la vía biliar cuando la mucosa está inflamada, por lo que alcanza altas concentraciones fecales. Complicaciones graves como la neuropatía periférica son poco frecuentes en niños. No obstante, convendría evitar su uso repetido en más de 1 recurrencia por el riesgo de neurotoxicidad.

Fidaxomicina es un nuevo antibiótico que se emplea para el tratamiento de la infección por CD. Es un antibiótico macrocíclico que inhibe el ARN bacteriano, activo frente CD, y con un espectro de actividad reducido. No tiene absorción sistémica, por lo que los efectos adversos son escasos.

En adultos, ha demostrado ser superior a la vancomicina en la prevención de recurrencias, por lo que actualmente es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la infección por CD no fulminante, especialmente en aquellos pacientes con un alto riesgo de recurrencia. En niños, se ha publicado recientemente un ensayo clínico multicéntrico que compara la vancomicina y la fidaxomicina en el tratamiento de la infección por CD con similares tasas de respuesta clínica y efectos adversos, pero con menores tasas de recurrencias en el grupo que recibió la fidaxomicina. Actualmente, está aprobada por la AEMPS para su utilización en niños que pesen, al menos, 12,5 kg. Aunque hay presentación tanto en comprimidos de 200 mg como en suspensión oral, la suspensión no está disponible actualmente en nuestro país por no haber sido registrada dicha presentación. Por ello, únicamente sería una opción terapéutica para aquellos niños capaces de tragar comprimidos (14 mm). Otra limitación actual en el uso de la fidaxomicina es su elevado precio, por lo que sólo se aprueba su uso en el hospital a partir de la segunda recurrencia, de acuerdo a las condiciones de financiación del fármaco, marcadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo (consulta disponible en la base de datos BIFIMED (<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>)).

En niños, hay pocos estudios sobre resistencias, pero las cepas suelen ser sensible a los fármacos de primera línea.

No está indicado realizar estudio de erradicación tras el tratamiento si el paciente se ha recuperado clínicamente.

7.3.3. Opciones terapéuticas en pacientes con múltiples recurrencias

En pacientes con 2 o más recurrencias, se podrán valorar, además de los fármacos previamente indicados, las siguientes opciones:

- Reducción paulatina de la dosis (*tapering*) de la vancomicina (de elección):
 - 10 mg/kg/dosis (máx. 125 mg/dosis si leve o 500 mg/dosis si grave) c/6 horas, 10-14 días.
 - Misma dosis, c/12 horas, 7-14 días.
 - Misma dosis, c/24 horas, 7-14 días.
 - Misma dosis, cada 2-3 días, durante 2-8 semanas.
- Tratamiento combinado: vancomicina 10 mg/kg/dosis (a las dosis estándar y máximas empleadas según el tipo de episodio, ver tabla) c/6 horas, 10 días, seguido de rifaximina (aprobado su uso para mayores de 12 años) 400 mg c/6 horas, 20 días.

- Trasplante fecal:

El trasplante fecal consiste en la administración de contenido fecal de un donante sano en el tracto gastrointestinal de un paciente con infección por CD. El objetivo del trasplante es restaurar la flora intestinal del receptor, para inhibir la colonización por CD y lograr una respuesta inmunológica que facilite la erradicación del CD. Ha demostrado ser un procedimiento seguro y efectivo en adultos con múltiples recurrencias por CD. Algunas de las dudas que plantea, son la selección de donantes, las dosis a administrar o la seguridad a largo plazo. Además, se han descrito infecciones por las cepas administradas en algunos casos.

Actualmente, no es una terapia de elección, pero se realiza en nuestro hospital en pacientes adultos y se podría valorar en casos puntuales seleccionados en niños.

- Bezlotuzumab

Bezlotuzumab es un anticuerpo monoclonal contra la toxina B del CD. En adultos ha demostrado buenos resultados en la prevención de recurrencias, y está aprobado su uso para este fin en adultos. En niños no hay datos publicados

disponibles actualmente, pero se está evaluando su eficacia y seguridad en un ensayo fase III en niños de 1 a 17 años (ClinicalTrials.gov: NCT03182907).

- Profilaxis con vancomicina durante la antibioterapia

La profilaxis con vancomicina durante cada ciclo de antibióticos en pacientes con múltiples recurrencias de CD en los que persisten los factores de riesgo ha demostrado ser efectiva en la prevención de nuevas recurrencias en adultos y en niños, aunque la evidencia es limitada. Hay un ensayo clínico en adultos comparado con placebo, en el que una dosis de 125 mg al día vía oral, desde el inicio y hasta 5 días tras la finalización del uso de antibioterapia sistémica, demostró reducir las recurrencias. En niños, hay un estudio retrospectivo que compara las recurrencias de infección por CD en pacientes con infección previa que reciben vancomicina (dosis de 10 mg/kg cada 12 horas hasta un máximo de 125mg/dosis) durante un ciclo de antibioterapia sistémica con aquellos que no la reciben, con resultados a favor de su uso.

Sin embargo, hay que considerar los riesgos asociados a un uso indiscriminado de vancomicina, como la presencia de efectos adversos medicamentosos o el riesgo de desarrollar resistencias a antibióticos. Por tanto, no se recomienda de forma rutinaria la utilización de vancomicina para la prevención de recurrencias por CD. En pacientes muy seleccionados, con múltiples recurrencias y alto riesgo de presentar nuevas, se podría valorar, de forma individualizada, su uso profiláctico a 10 mg/kg cada 24 horas (máx. 125 mg/dosis) en los momentos en los que precise antibioterapia sistémica, de forma limitada durante su uso y hasta 5 días tras su finalización.

- Probióticos

La utilización de probióticos no está actualmente recomendada para la prevención ni el tratamiento de la infección por CD.

7.4. Tratamiento quirúrgico

En los casos de megacolon tóxico, sepsis fulminante u otras complicaciones, puede ser necesaria la resección quirúrgica. Se intentarán siempre técnicas con preservación del ano.

8. Vigilancia epidemiológica

Se realizará una vigilancia epidemiológica activa de las infecciones por CD. Para ello, en el informe anual del PROA pediátrico se incluirá la tasa de infecciones por CD en pacientes pediátricos por 100 pacientes-día, calculada de forma trimestral. Para ello, dispondremos de los siguientes datos de forma mensual:

- Número de infecciones por CD en pacientes pediátricos por mes.
- Número de estancias hospitalarias por mes.

9. Bibliografía

- 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:e1–48.
- Johnson S, Lavergne V, Skinner AM, 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;ciab549.
- American Academy of Pediatrics. Clostridium difficile. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al, editors. Red book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st edition. Itaska (IL): American Academy of Pediatrics; 2018. p. 288–92.
 - Bouza et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of Clostridioides difficile infection: An official clinical practice guideline of the Spanish Society of Chemotherapy (SEQ), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI) and the working group of Postoperative Infection of the Spanish Society of Anesthesia and Reanimation (SEDAR). Consensus document. Revista Española de Quimioterapia. doi:10.37201/req/2065.2020
 - ECDC TECHNICAL DOCUMENT. European surveillance of Clostridioides (Clostridium) difficile infections. Surveillance protocol version 2.4
 - Enoch DA, Butler MJ, Pai S, et al. Clostridium difficile in children: colonization and disease. J Infect 2011;63:105–13.
 - Wendt JM, Cohen JA, Mu Y, et al. Clostridium difficile infection among children across diverse US geographic locations. Pediatrics 2014;133:651–8.
 - Ana M. Alvarez, Mobeen H. Rathore. Clostridium difficile Infection in Children. Advances in Pediatrics 66 (2019) 263–280
 - Margherita Gnocchi. Updated Management Guidelines for Clostridioides difficile in Paediatrics. Pathogens 2020, 9, 291; doi:10.3390/pathogens9040291.
 - Wolf, J.; Kalocsai, K.; Fortuny, C.; Lazar, S.; Bosis, S.; Korczowski, B.; Petit, A.; Bradford, D.; Croos-Dabrera, R.; Incera, E.; 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. 2019. Epub Nov 27. Pii: Ciz1149.
 - Hospital Vall d'Hebron. INFECCIÓN POR CLOSTRIDIROIDES DIFFICILE EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO. Protocolo clínico. Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Servei de Farmàcia, Servei de Microbiologia.
 - González-Del Vecchio, Marcela; Álvarez-Uria, Ana; Marin, Mercedes. Clinical Significance of Clostridium difficile in Children Less Than 2 Years Old. The Pediatric Infectious Disease Journal: March 2016 - Volume 35 - Issue 3 - p 281-285. doi: 10.1097/INF.0000000000001008
 - Susan S. Baker et al. Increasing Incidence of Community-Associated Atypical Clostridium difficile Disease in Children. Clinical Pediatrics 49(7) 644–647
 - Massimo Martinelli et al. Clostridium difficile and Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Prospective, Comparative, Multicenter, ESPGHAN Study. Inflamm Bowel Dis 2014;20:2219–2225.
 - Tschudin-Sutter S, Tamma PD, Milstone AM, et al. Predictors of first recurrence of Clostridium difficile infections in children. Pediatr Infect Dis J 2014;33:414–6.
 - Kocielek LK, Palac HL, Patel SJ, et al. Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in children: a nested case-control study. J Pediatr 2015;167:384–9.
 - Weng MK et al (2019). Risk factors for community-associated Clostridioides difficile infection in Young children. Epidemiology and Infection 147, e172, 1–8.
 - Daniel A. Caroff, Deborah S. Yokoe, and Michael Klompas. Evolving Insights Into the Epidemiology and Control of Clostridium difficile in Hospitals. CID 2017;65 (1 October).
 - Elena Boralì and Costantino De Giacomo. Clostridium Difficile Infection in Children: A Review. JPGN Volume 63, Number 6, December 2016.
 - David E. Brumbaugh et al. An Intra-gastric Fecal Microbiota Transplantation Program for Treatment of Recurrent Clostridium difficile in Children is Efficacious, Safe, and Inexpensive. The journal of pediatrics.

- Steven W. Johnson et. Al. Effectiveness of Oral Vancomycin for Prevention of Healthcare Facility–Onset *Clostridioides difficile* Infection in Targeted Patients During Systemic Antibiotic Exposure. *cid* 2020;71 (1 September).
- Bao H, Lighter J, Dubrovskaya Y, et al. Oral Vancomycin as Secondary Prophylaxis for *Clostridioides difficile* Infection. *Pediatrics*. 2021; 148 (2): e2020031807. doi: 10.1542/peds.2020-031807
- Zev H. Davidovics, Sonia Michail. Fecal Microbiota Transplantation for Recurrent *Clostridium difficile* Infection and Other Conditions in Children: A Joint Position Paper From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 January; 68(1): 130–143.
- Slimings C, Riley TV. Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother*. 2021;76(7):1676-1688. doi:10.1093/jac/dkab091