



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Enero 2022

Grupo de Trabajo de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria

Revisor

Walter Alfredo Goycochea Valdivia – Servicio de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).

Referencia del artículo

Gonzales-Luna AJ, Carlson TJ, Garey KW. Antibiotic Therapies for *Clostridioides difficile* Infection in Children. J Pediatric Infect Dis Soc. 2021 Nov 17;10(Supplement_3):S52-S57. doi: 10.1093/jpids/piab059. PMID: 34791393.

Pregunta y tipo de estudio

¿Cuáles son las opciones terapéuticas y el estándar de tratamiento actual para la infección por *Clostridioides difficile* en niños y cuál es la evidencia que lo soporta? Los autores respondieron a estas preguntas mediante una revisión literaria resumiendo los estudios observacionales y ensayos clínicos tanto en niños como en adultos.

Resumen

El artículo introduce al lector comentando la paradójica proporción inversa entre el incremento de la incidencia de casos de infección por *C. difficile* (ICD) en niños y la cantidad de estudios evaluando las estrategias terapéuticas para *C. difficile* en esta población en comparación a los adultos (805 estudios en niños frente a 3572 estudios en adultos a Marzo del 2021 - búsqueda sistemática en PubMed).

Se realiza mención a la más reciente guía de manejo de ICD publicada en el 2017 por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), donde por primera vez se incluyen recomendaciones para la población pediátrica. Sin embargo, mientras que un fuerte cuerpo de evidencia soporta cambios fundamentales en el enfoque terapéutico del adulto, se sigue manteniendo la recomendación de uso de metronidazol y/o vancomicina en niños dependiendo de la severidad de la enfermedad, basados en un limitado nivel de evidencia. Actualmente la guía del 2017 soporta el tratamiento con (a) metronidazol o vancomicina oral durante 10 días para la ICD leve (recomendación débil/bajo nivel de evidencia), (b) vancomicina oral o rectal + metronidazol intravenoso para la ICD severa/fulminante (recomendación fuerte/nivel de evidencia moderado), (c) metronidazol o vancomicina oral para la primera recurrencia (recomendación

débil/bajo nivel de evidencia) y (d) vancomicina oral en diferentes regímenes incluyendo nuevo ciclo de tratamiento, tratamiento con dosis descendentes o en pulsos o secuenciales con rifaximina para la segunda recurrencia o recurrencias subsecuentes (recomendación débil/nivel de evidencia muy bajo). De igual forma la guía IDSA/SHEA 2017 omite recomendaciones sobre el uso de fidaxomicina en niños abogando falta de evidencia en pacientes pediátricos.

En la revisión literaria se recoge, sin embargo, los resultados de 2 estudios primordiales para el manejo de ICD que fueron publicados posteriores a la guía IDSA/SHEA 2017. El estudio SUNSHINE [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; 71:2581–8], es el primer (y de momento único) ensayo clínico randomizado evaluando tratamientos para la ICD en niños. El estudio evalúa la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina oral en menores de 18 años. Se randomizó en un ratio 2:1 el tratamiento con 10 días de fidaxomicina o vancomicina oral de forma estratificada por grupo de edad (0 a <24 meses, ≥ 2 y < 6 años, ≥ 6 y < 12 años y ≥ 12 y < 18 años. Se randomizaron 142 pacientes (80% mayores de 2 años) demostrándose la no-inferioridad de fidaxomicina frente a vancomicina, obteniéndose confirmación clínica de respuesta (CCR) 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%]); con una proporción de cura global (CCR sin recurrencia) superior para niños tratados con fidaxomicina (68% [67/98] vs 50% [22/44] (diferencia de tratamiento ajustada 18.8%; IC95% [1.5% a 35.3%]). El tratamiento fue bien tolerado y la aparición de eventos adversos fue similar en ambos brazos. Se incluyeron también datos farmacocinéticos que demuestran una absorción sistémica mínima de fidaxomicina con altas concentraciones en las heces.

El segundo estudio [Yin J, Kociolek 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], es un estudio observacional en niños hospitalizados con ICD leve, evaluando diferencias entre el tratamiento con metronidazol y vancomicina oral utilizando un análisis de pareamiento por puntaje de propensión. Se reclutaron 192 niños (27% y 73% recibieron vancomicina oral y metronidazol respectivamente), observándose porcentajes superiores de mejoría clínica al 5º día en el brazo de vancomicina (86% vs. 72%; p=0.04), y en ellos un porcentaje inferior de recurrencia a las 12 semanas (16% vs. 22%; p=0.42).

La revisión resume también datos publicados en terapias alternativas extrapoladas de datos publicados en adultos: nitazoxanida (sólo un reporte de caso en niños) y rifaximina (un ensayo clínico randomizado publicado en niños con enfermedad inflamatoria intestinal [Gawronska A, et al. Inflamm Bowel Dis 2017; 23:2209–14.]). Se resume también tratamientos en investigación, a destacar el Rinidinazole, antibiótico oral, con mecanismo de acción aún no dilucidado, reclutando pacientes en ensayos de fase 3 al momento actual, incluyendo adolescentes en su desarrollo clínico y con resultados superiores a vancomicina en los ensayos de fase 2. Otras dos opciones futuras mencionadas son Ibezapolstat y MGB-BP-3, también tratamientos orales, ambos en fase 2 con resultados prometedores, sin embargo, sin reportarse la inclusión de pacientes pediátricos en su plan de desarrollo.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

El estudio seleccionado forma parte de un imperdible número monográfico sobre ICD en niños publicado en Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society en noviembre del 2021; con 12 capítulos que incluyen la más reciente evidencia en el diagnóstico, manejo y prevención de esta entidad.

El tratamiento de la ICD en niños ha mantenido al metronidazol oral como la terapia estándar durante muchos años en base a pequeños estudios observacionales que mostraban CCR tanto para metronidazol como vancomicina oral, pero que fallaban en demostrar diferencias en las formas leves. Pese a que el tratamiento con metronidazol se asocia a una probabilidad 5 veces mayor de recurrencia de ICD comparado con vancomicina oral y la existencia de un cuerpo creciente de evidencia en adultos que han llevado a la exclusión del metronidazol de la primera línea de tratamiento en esta población; no se había planteado la ruptura del paradigma en niños hasta la aparición en los últimos 2 años de los estudios reportados en la presente revisión literaria.

El tratamiento idóneo de la ICD concibe que sea eficaz con espectro ajustado, que alcance concentraciones altas en heces, que tenga mínima absorción sistémica y que prevengan el desarrollo de recurrencias. Metronidazol no cumple las 2 últimas de estas 4 características deseadas, a diferencia de vancomicina oral y fidaxomicina. Esta último, es un antibiótico macrocíclico de espectro ajustado que se une al arsenal terapéutico frente a *C. difficile* mediante la inhibición de su ARN polimerasa presentando además actividad frente a sus esporas, previniendo las recurrencias. Según la evidencia facilitada por el estudio observacional de Yin J, et al y el ensayo clínico SUNSHINE, los autores de la revisión aportan dos conclusiones con importantes implicaciones clínicas: (a) vancomicina oral demuestra porcentajes superiores de mejora clínica en pacientes pediátricos hospitalizados con ICD leve en comparación a metronidazol y (b) fidaxomicina demuestra ser no-inferior frente a vancomicina en la obtención de CCR de niños con ICD con un porcentaje superior de cura global. Estos datos pueden bien ser utilizados para actualizar las recomendaciones actuales en el tratamiento de la ICD, dando un mayor cuerpo de evidencia para el manejo de una infección cuya incidencia ha aumentado en niños en los últimos años.

Bien es cierto que tanto el estudio SUNSHINE como el estudio de Yin J, et al. tienen limitaciones, pero ambos han ayudado a reducir las brechas de conocimiento sobre el manejo de la ICD y deberían ayudar a abrir el paso a futuros y necesarios estudios observacionales y ensayos clínicos randomizados en pacientes pediátricos. Con la evidencia actual, fidaxomicina, cuanto menos, sería una alternativa aceptable al uso de vancomicina oral y podría tener un papel más protagónico en el manejo de las recurrencias; mientras que al igual que en adultos, vancomicina estaría un escalón por encima de metronidazol en la estrategia terapéutica en el paciente hospitalizado con ICD leve. Queda por definir el papel que tendrían estos tratamientos en el paciente ambulatorio, donde posiblemente metronidazol pueda aportar algún valor añadido por su fácil acceso. Asimismo, queda por construir mayor evidencia en el manejo de la ICD severa/fulminante en niños y en la optimización de los algoritmos de manejo de las recurrencias para una población que hasta ahora sólo contaba con una elección terapéutica (vancomicina oral) y el uso de terapias alternativas con poco nivel de evidencia (nitaxozanida, rifaximina). Se precisan ensayos y estudios en las recurrencias que ayuden a definir el papel de fidaxomicina, los diferentes esquemas terapéuticos de vancomicina oral y el rol de las futuras alternativas terapéuticas, incluyendo aquellas no mencionadas en esta revisión como los anticuerpos

monoclonales frente a la toxina de *C. difficile* (bezlotoxumab). En el caso de la ICD severa, se precisa incluso definiciones adaptadas a la población pediátrica para poder formular evidencia propia.

En este aspecto es preocupante la falta de inclusión de pacientes pediátricos en los planes de desarrollo clínico de los tratamientos frente a *C. difficile*. De los 3 tratamientos en desarrollo mencionados en la revisión, sólo 1 incluye pacientes pediátricos y de momento sólo adolescentes. Afortunadamente en los planes de aprobación y regulación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) incluye en sus normas el Plan de Investigación Pediátrico (PIP), que exige a los laboratorios a desarrollar estudios pediátricos de medicamentos que busquen aprobación en la población adulta pero que puedan tener potenciales aplicaciones en niños. No obstante, es posible buscar aplazamientos y exenciones. En el caso de la ICD, la exención no sería posible dado que la infección también afecta a la población pediátrica, mientras que los aplazamientos son la norma, solicitándose para garantizar la efectividad y seguridad en adultos previo a su estudio en niños.

El futuro se plantea prometedor por lo ocurrido en los últimos años, pero es importante reforzar la necesidad de generar evidencia, alternativas terapéuticas y de prevención para la ICD en la vulnerable población pediátrica.