

6. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: An interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944;23:281–358.

Javier Arredondo Montero<sup>a,\*</sup>, Yurema González Ruiz<sup>b</sup>  
y Mónica Bronte Anaut<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Patología, Hospital Universitario de Araba, Vitoria-Gasteiz, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Javier.montero.arredondo@gmail.com (J. Arredondo Montero).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.10.001>  
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Infección recurrente por *Clostridium difficile* tratada con bezlotoxumab<sup>☆</sup>



### Recurrent *Clostridium difficile* infection treated with bezlotoxumab

Sra. Editora:

La infección por *Clostridium (Clostridioides) difficile* es una enfermedad mediada por toxinas. Su patógeno, el *C. difficile*, es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto. Sus factores de virulencia principales son las toxinas A y B, codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB*, respectivamente<sup>1</sup>. Esta infección constituye la primera causa de diarrea intrahospitalaria asociada al uso de antibióticos y su incidencia está aumentando en la población extrahospitalaria, constituyendo un importante problema de salud pública tanto en términos de morbilidad como económicos<sup>2</sup>.

La *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* define la infección por *C. difficile* como un cuadro consistente en diarrea, íleo o megacolon tóxico junto con hallazgo microbiológico de toxinas o *C. difficile* toxigénico en heces sin evidencia de otra etiología. La recurrencia se define como la reaparición de los síntomas en las ocho semanas posteriores al primer episodio y la infección grave como un episodio de infección por *C. difficile* con necesidad de cuidados intensivos, colectomía o muerte<sup>3</sup>.

El tratamiento habitual de la infección por *C. difficile* es el metronidazol o la vancomicina oral, tanto para casos leves como para los graves, siendo una alternativa también aceptada la rifaximina y otra el trasplante de microbiota fecal en cuadros recurrentes<sup>3</sup>. Se han desarrollado estrategias para disminuir las recurrencias, y entre ellas se encuentra el bezlotoxumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la toxina B<sup>4</sup>.

El uso del bezlotoxumab fue aprobado en humanos tras los resultados de los estudios MODIFY I y II, estudios internacionales, multicéntricos, doble-ciegos, aleatorizados y controlados por placebo<sup>5</sup>. Estos estudios demostraron que el bezlotoxumab (10 mg/kg en dosis única) se asocia a una

reducción mayor que placebo de la recurrencia de la infección por *C. difficile* y un perfil de seguridad similar a este en adultos.

Los estudios MODIFY se realizaron en población adulta (> 18 años) que recibía el tratamiento estándar antibiótico (metronidazol, vancomicina oral o fidaxomicina) y demostraron que su efecto era mayor en poblaciones con al menos un factor de riesgo<sup>6</sup>. Los factores de riesgo para la recurrencia fueron: edad  $\geq 65$  años, historia de infección por *C. difficile* en los 6 meses previos, inmunodeficiencia, infección por *C. difficile* grave o aislamiento de una cepa relacionada con peores resultados<sup>6</sup>. Además, se demostró que el bezlotoxumab redujo la recurrencia de infección por *C. difficile* durante un periodo de 12 semanas<sup>4</sup>. En población pediátrica su uso aún no está aprobado.

Presentamos el caso de una adolescente mujer de 12 años afecta de linfoma no Hodgkin a nivel prepilórico que ocasiona estenosis pilórica con imposibilidad de nutrición enteral (ingesta exclusiva de líquidos). La paciente presenta tres episodios de infección por *C. difficile* en un periodo de 3 meses. Tanto la primera infección como las dos recurrencias ocurrieron tras la administración de antibioterapia de amplio espectro por neutropenia febril, los dos primeros episodios presentaron como sintomatología diarreas. El primero fue tratado con metronidazol y la primera recurrencia con vancomicina oral. El tercer episodio asoció al cuadro diarreico importante dilatación colónica, íleo, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo pulmonar con empeoramiento clínico importante y necesidad de traslado y tratamiento en la unidad de cuidados intensivos pediátricos pese al inicio precoz de tratamiento antibiótico.

Ante la presencia de infección por *C. difficile* grave y tratarse de una segunda recidiva, se decide añadir al tratamiento bezlotoxumab como uso compasivo, con una dosis única de 10 mg/kg intravenosa. Se objetiva mejoría clínica progresiva con resolución completa del cuadro y toxinas en heces negativas y sin asociar efectos secundarios a su administración. En la actualidad, 7 meses tras el episodio, ha precisado un nuevo ciclo de antibioterapia de amplio espectro por neutropenia febril, pero sin nuevas infecciones por *C. difficile*.

En conclusión, la infección por *C. difficile* representa un problema de salud pública, también en pediatría. Muchos

<sup>☆</sup> Presentación: XIV Congreso Nacional de Oncohematología Pediátrica.

pacientes pediátricos comparten factores de riesgo con la población adulta, por lo que el uso de bezlotoxumab podría aportar los beneficios que demostró en esta población. Nuestro caso refleja una paciente inmunodeprimida con infección por *C. difficile* recurrente grave que se benefició de su uso. Por tanto, creemos que es necesario estudiar el efecto y la seguridad de este fármaco en la población pediátrica.

## Bibliografía

1. Rogado-Vegas B, Sánchez-Gundín J, Gómez-Gómez D, Valero-Domínguez M. Bezlotoxumab en prevención de recurrencias de infección por *Clostridium difficile*. Ofil-Ilaphar. 2021;31:112–3, <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210001000020>.
2. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. Rev Esp Salud Publica. 2013;87:25–33, <http://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000100004>.
3. Ooijselaar RE, van Burden YH, Tercer EM, Goorhuis A, Bauer MP, Keller JJ, et al. Update of treatment algorithms for *Clostridium difficile* infection. Clin Microbiol Infect. 2018;24:452–62, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2017.12.022>.
4. Johnson S, Gerding DN. Bezlotoxumab. Clin Infect Dis. 2019;68:699–704, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy577>.

5. Gerding DN, Johnson S, Rupnik M, Aktories K. *Clostridium difficile* binary toxin CDT: Mechanism, epidemiology, and potential clinical importance. Gut Microbes. 2014;5:15–27, <http://dx.doi.org/10.4161/gmic.26854>.
6. Bouza E, Cornely OA, Ramos-Martínez A, Plesniak R, Ellison MC, Hanson ME, et al. Analysis of *C. difficile* infection-related outcomes in European participants in the bezlotoxumab MODIFY I and II trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;39:1933–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-020-03935>.

Beatriz Palenzuela Afonso\*, Ana B. Caparrós Nieto, Macarena González Cruz y Cristina Martínez Faci

*Oncohematología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, San Cristóbal de la Laguna, Santa Cruz de Tenerife, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [bpalafo@gobiernodecanarias.org](mailto:bpalafo@gobiernodecanarias.org) (B. Palenzuela Afonso).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.09.019>  
1695-4033/ © 2022 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Zoledronato en osteítis crónica no bacteriana, ¿constituye una alternativa segura y efectiva?☆



### Is zoledronate a safe and effective treatment option in chronic nonbacterial osteomyelitis?

Sra. Editora:

La osteítis no bacteriana (ONB) es una enfermedad autoinflamatoria que cursa con dolor, tumefacción y/o limitación por inflamación de uno o varios focos óseos, aunque en ocasiones asintomáticos, de curso agudo (< 2 semanas) o crónico (> 2 semanas). La osteítis crónica multifocal recurrente, forma más grave, cursa con inflamación crónica durante más de 6 meses. Los hallazgos analíticos son inespecíficos, con escasa o nula elevación de reactantes de fase aguda. Aunque la gammagrafía ósea resulta útil para localizar focos activos asintomáticos, la RM corporal total constituye la prueba de elección, objetivando edema óseo, osteolisis, hiperostosis o esclerosis, hallazgos característicos. El diagnóstico de exclusión se basa en la combinación de hallazgos clínicos, radiológicos y/o anatomopatológicos, como establecen los

criterios de Jansson<sup>1</sup> o de Bristol<sup>2</sup>. La realización de biopsia ósea está especialmente indicada en formas unifocales, de corta evolución y con osteolisis, permitiendo descartar patología tumoral e infecciosa.

Los AINE, asociados o no a corticoterapia, constituyen el primer nivel terapéutico, no existiendo consenso respecto al tratamiento de segunda línea. Se han empleado diferentes fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad sintéticos, biológicos como los anti-TNF $\alpha$ , o los bisfosfonatos (especialmente si hay afectación espinal), existiendo gran variabilidad en la práctica clínica. Entre los bisfosfonatos disponibles, el consenso CARRA<sup>3</sup> plantea como alternativas válidas tanto pamidronato como zoledronato. A pesar de que zoledronato presenta una posología más cómoda, son escasos los trabajos que contemplan su empleo (tabla 1).

Por ello, realizamos un estudio descriptivo y analítico, observacional, retrospectivo, en < 16 años diagnosticados de ONB, según criterios de Jansson, en un hospital de tercer nivel, tratados con bisfosfonatos como primera opción dentro de la segunda línea terapéutica, durante 2013-2020, con el objetivo de comparar la efectividad y la seguridad de ambos tratamientos. Se analizaron variables clínicas, analíticas y radiológicas. La dosis de pamidronato fue de 1 mg/kg/mes, con una primera dosis administrada en 3 días consecutivos (primer día: 0,5 mg/kg/día; resto: 1 mg/kg/día) versus zoledronato 0,025 mg/kg/3 meses. Definimos, tras 2 dosis de tratamiento, respuesta completa como ausencia de dolor y fiebre, con normalización analítico-radiológica; respuesta parcial, la mejoría clínica sin criterios de completa; y respuesta nula, la ausencia de mejoría. Se

☆ Trabajo presentado en el XIV Congreso de la SERPE, organizado por la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica, celebrado de forma virtual el 25 y 26 de noviembre de 2021, y en el 68.º Congreso AEP, organizado por la Asociación Española de Pediatría, celebrado los días 2, 3 y 4 de junio de 2022 en Palma de Mallorca.