



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Detección de *Clostridium difficile* toxigénico en pediatría

Iker Falces-Romero^a, Paloma Troyano-Hernández^a, Silvia García-Bujalance^{a,c,*},
Fernando Baquero-Artigao^{b,d}, María José Mellado-Peña^{b,c,d,e} y Julio García-Rodríguez^{a,c}

^a Servicio de Microbiología y Parasitología Clínicas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^b Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c ERN TRANSPLANT-CHILD: European Reference Network of Transplantation in Children (SOT & HSTC), Hospital Universitario La Paz (coordinador)

^d RITIP: Red Nacional de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica

^e TEDDY Network: European Network of Excellence for Pediatric Clinical Research



INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de marzo de 2017

Aceptado el 31 de mayo de 2017

On-line el 8 de julio de 2017

Palabras clave:

Clostridium difficile

Toxinas A/B

PCR gen toxina B

Pediatría

R E S U M E N

Introducción: Nuestro objetivo principal fue revisar los aspectos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de la infección asociada a *Clostridium difficile* en pediatría (2010–2015), comparando los diagnósticos realizados por detección de toxinas en heces y por PCR a tiempo real del gen de la toxina B.

Métodos: Este estudio retrospectivo incluyó a 82 pacientes pediátricos. La detección de *C. difficile* toxigénico se realizó de manera secuencial, en heces diarreas y bajo solicitud expresa.

Resultados: El 39% de los pacientes procedían de Hemato-Oncología y >50% recibió previamente cefalosporinas. La presencia de fiebre asociada a diarrea fue más frecuente en el grupo de detección positiva de toxinas y no recibir antibioterapia específica fue más frecuente en el grupo con PCR positiva, sin diferencias estadísticamente significativas.

Conclusión: Destacamos la presencia de infecciones en niños menores de 2 años. Sería recomendable realizar un diagnóstico de infección asociada a *C. difficile* en pacientes pediátricos, siempre que la sospecha clínica lo requiera.

© 2017 Elsevier España, S.L.U.

y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

Detection of toxigenic *Clostridium difficile* in paediatric patients

A B S T R A C T

Introduction: Our main objective was a revision of clinical, microbiological and epidemiological results of *Clostridium difficile*-associated infection in paediatric patients (2010–2015). We compared the diagnoses performed by detection of toxins in feces and those performed by real-time PCR.

Methods: This retrospective study included 82 paediatric patients. Detection of toxigenic *C. difficile* was performed sequentially, in diarrheal feces and under clinical request.

Results: A total of 39% of the patients were attended at Haematology-oncology Unit and >50% of them had previously received cephalosporins. Fever associated with diarrhea was more frequent in the group of toxin detection, whereas not receiving specific antibiotic treatment was more frequent in the group of positive PCR, without statistically significant differences.

Conclusions: We highlight the presence of *C. difficile* infection in children under 2 years old. A diagnostic testing in selected paediatric patients would be advisable when there is clinical suspicion of infection.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

Keywords:

Clostridium difficile

A/B toxins

PCR B toxin gene

Paediatric patients

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgbujalance@salud.madrid.org (S. García-Bujalance).

Introducción

Clostridium difficile es un bacilo grampositivo, anaerobio estricto, formador de esporas y productor de toxinas A y B, que le confieren su virulencia¹. Actualmente es uno de los principales microorganismos responsables de infección nosocomial y colitis asociada a antibioterapia de amplio espectro. En la población infantil, la epidemiología ha cambiado en la última década, con un aumento de casos nosocomiales y comunitarios². Zilberberg et al. comunicaron que la tasa anual de hospitalización pediátrica por infección asociada a *C. difficile* (ICD) en EE. UU. aumentó entre 7,24 y 12,8/10.000 hospitalizaciones (1997–2006), según datos de más de 3.700 hospitales³, especialmente en niños entre 1 y 4 años. Otros autores han asociado la ICD en niños con una prolongada hospitalización y riesgo de muerte⁴. Por otro lado, se mantiene la problemática de la significación clínica del aislamiento de *C. difficile* toxigénico, sobre todo en menores de 2 años, por la elevada presencia de portadores asintomáticos y de infecciones víricas causantes de diarrea. Ha sido publicada una tasa de colonización del 14% entre los 6 y los 12 meses, que desciende a 0–3% en niños de 3 años⁵. En España existen pocos estudios acerca del diagnóstico de la infección por *C. difficile* en pacientes pediátricos. Nuestro objetivo principal es revisar los aspectos clínicos, microbiológicos y epidemiológicos de los casos de ICD en pediatría. Además, analizaremos las posibles diferencias entre los diagnósticos realizados mediante detección de toxinas en heces y detección del gen de la toxina B por PCR a tiempo real.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de detección de *C. difficile* toxigénico en muestras de heces de pacientes pediátricos recibidas en el Servicio de Microbiología (mayo de 2010–mayo de 2015). Nuestro centro hospitalario de tercer nivel asiste a una población total de 519.300 habitantes y dispone de 1.153 camas funcionantes, de las cuales 216 son pediátricas.

La detección de *C. difficile* toxigénico se realizó en heces diarreas de manera secuencial⁶ de la misma manera a lo largo de todo el periodo de estudio y solo bajo solicitud expresa. La presencia de heces sólidas fue criterio de rechazo. Se realizó un cribado con detección simultánea del antígeno glutamato deshidrogenasa (GDH) y de las toxinas A/B mediante enzimoanálisis (Techlab *C. diff* Quik Chek Complete). Con antígeno positivo pero detección de toxinas negativa, se realizó PCR del gen de la toxina B (Cepheid Xpert *C. difficile*) que incluyó la detección de cepas hipervirulentas ribotipo 027. La interpretación y emisión de los resultados al clínico y la división de los grupos de estudio se especifica a continuación: GDH-/Tox-: negativo, GDH+/Tox+: positivo (grupo 1) y GDH+/Tox-/PCRXpert+: positivo (grupo 2). La búsqueda de enteropatógenos bacterianos (*Salmonella enterica* spp., *Campylobacter* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas* spp., *Plesiomonas shigelloides*) se realizó en 71 muestras mediante cultivo en medios selectivos y diferenciales. La detección de rotavirus y adenovirus se realizó en 72 muestras y el estudio de parásitos en 12 muestras. Se realizó cribado de *Cryptosporidium*/*Giardia* en todas las heces (<14 años) o en pacientes inmunodeprimidos por prueba rápida inmunocromatográfica, según rutina asistencial.

Definiciones:

- I. *Episodio de diarrea*: presencia de al menos 3 deposiciones blandas/líquidas en 24 h.
- II. *ICD asociada a cuidados sanitarios*: diarrea en las 48 h posteriores al ingreso hasta el alta o en la readmisión dentro de las 4 semanas posteriores al alta.

- III. *ICD comunitaria*: diarrea que ocurre en la comunidad o en las primeras 48 h de hospitalización, sin hospitalización previa en un periodo mayor a las 12 semanas.
- IV. *ICD indeterminada*: diarrea que ocurre en la comunidad entre 4 y 12 semanas desde una hospitalización previa.

El procedimiento de obtención de datos clínicos fue la revisión de historias clínicas en formato físico y electrónico. El análisis estadístico de datos se realizó mediante SPSS v. 22. Las variables cualitativas se analizaron mediante chi cuadrado o test exacto de Fisher y las cuantitativas mediante U de Mann-Whitney, utilizando medianas (Me) y rangos intercuartílicos (RIC, percentil 75–percentil 25) como medidas de dispersión. El nivel de significación estadística fue $p < 0,05$.

Este estudio ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, con el código PI-2682.

Resultados

Se incluyó en el estudio a 82 pacientes: se descartó a 7 de ellos por presentar datos incompletos. La distribución fue de 2 casos en 2010 (mayo–diciembre), 10 casos en 2011, 12 casos en 2012, 19 casos en 2013, 26 casos en 2014 y 13 casos en 2015 (enero–mayo).

Sobre el total de 75 pacientes, la ICD asociada a cuidados sanitarios fue la más frecuente con 62 casos (82,7%) repartidos equitativamente entre los 2 grupos. La incidencia anual de este tipo de infección fue de 5,75 episodios/10.000 estancias pediátricas (2011), 10,50 episodios/10.000 estancias pediátricas (2012), 21,75 episodios/10.000 estancias pediátricas (2013) y 20,19 episodios/10.000 estancias pediátricas (2014). Hubo 10 casos (13,3% del total) de ICD comunitaria distribuidos entre los 2 grupos y 3 casos (4%) de ICD indeterminada.

Las variables analizadas se muestran en la [tabla 1](#). En cuanto a variables de evolución, se presentaron 9 recurrencias, 2 admisiones en UCI, 9 fallecimientos (uno en los 30 días posteriores al diagnóstico), pero ninguno atribuible a la ICD, ningún íleo paralítico ni ningún caso de colitis pseudomembranosa.

Por grupos diagnósticos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las variables analizadas. Los pacientes del grupo 1 presentaron fiebre asociada a diarrea con más frecuencia que los del grupo 2 (45,9 vs. 26,3%), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El RIC para el recuento de leucocitos en sangre ($\times 1.000/\text{mL}$) fue de 15,7–3, con leucocitopenia ($< 4.000/\text{mL}$) en 20 pacientes (13 vs. 7), fundamentalmente hematológicos y trasplantados. En cuanto al tratamiento con metronidazol o vancomicina oral en monoterapia o combinada con metronidazol i.v., 8 pacientes del grupo 1 y 13 del grupo 2 no fueron tratados. Atendiendo a los grupos diagnósticos por años, hubo 37 casos para el grupo 1 distribuidos así: 2 (mayo–diciembre 2010), 4 (2011), 5 (2012), 9 (2013), 10 (2014), 7 (enero–mayo de 2015) y 38 casos para el grupo 2 distribuidos así: 2 (2011), 5 (2012), 10 (2013), 16 (2014), 5 (enero–mayo de 2015). Con estos datos encontramos que no se han diagnosticado más casos por PCR que por detección de toxinas en los 5 años.

Hubo 7 coinfecciones, 5 en el grupo 1 (rotavirus, *Aeromonas hydrophila*, *Cryptosporidium parvum* y 2 *Campylobacter jejuni*) y 2 en el grupo 2 (rotavirus y *Aeromonas caviae*). No se detectaron cepas hipervirulentas ribotipo 027 en el grupo 2 tras su análisis por PCR.

La [tabla 2](#) muestra los 12 casos (de los 17 pacientes con detección de *C. difficile* toxigénico) en niños menores de 3 años con clínica y tratamiento con metronidazol o vancomicina.

Tabla 1
Variables cualitativas y cuantitativas de los pacientes incluidos en el estudio

Variable	Total (N=75)	Grupo 1 (EIA positivo toxinas A/B) (N=37)	Grupo 2 (PCR positiva gen toxina B) (N=38)	p
Edad en años Me; (RIC)	6; (11-3)	6; (12-2)	8,5; (11-3)	0,288
0-3	23	12	11	
4-7	19	11	8	
8-13	21	9	12	
14-18	12	5	7	
Sexo n (%)				0,812
Hombre	48 (64)	23 (62,2)	25 (65,8)	
Mujer	27 (36)	14 (37,8)	13 (34,2)	
Estancias preepisodio (días) Me; (RIC)	61; (119-19)	61; (115-14)	61,5; (127-31)	0,633
Enfermedades de base n (%)				
Hematológica	21 (28,0)	8 (21,6)	13 (34,2)	–
Digestiva	12 (16,0)	5 (13,5)	7 (18,4)	–
Renal	12 (16,0)	4 (10,8)	8 (21,1)	–
Cardíaca	5 (6,6)	3 (8,1)	2 (5,2)	–
Metabólica	5 (6,6)	4 (10,8)	1 (2,6)	–
Genética	5 (6,6)	2 (5,4)	3 (7,9)	–
Otros	14 (18,6)	10 (27,1)	4 (10,5)	–
Sin enfermedad de base	4 (5,3)	2 (5,4)	2 (5,2)	–
Antibioterapia previa n (%)				
Amoxicilina	8 (10,7)	4 (10,8)	4 (10,5)	1,000
Amoxicilina-clavulámico	14 (18,7)	4 (10,8)	10 (26,3)	0,137
Piperacilina-tazobactam	2 (2,7)	1 (2,7)	1 (2,6)	1,000
Cefalosporinas 3. ^a y 4. ^a generación	39 (52,0)	19 (51,4)	20 (52,6)	1,000
Meropenem	18 (24,0)	10 (27,0)	8 (21,1)	0,597
Metronidazol	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (5,3)	0,493
Cloxacilina	3 (4,0)	1 (2,7)	2 (5,3)	1,000
Teicoplanina	16 (21,3)	8 (21,6)	8 (21,1)	1,000
Vancomicina	6 (8,5)	3 (8,1)	3 (7,9)	1,000
Quinolonas	4 (5,3)	3 (8,1)	1 (2,6)	0,358
Amikacina	7 (9,3)	3 (8,1)	4 (10,5)	1,000
Otros	6 (8,0)	4 (10,8)	2 (5,3)	0,430
Otros tratamientos previos n (%)				
Quimioterapia	26 (34,7)	12 (32,4)	14 (36,8)	0,809
Inmunosupresores	30 (40,0)	12 (32,4)	18 (47,4)	0,240
Omeprazol	27 (36,0)	12 (32,4)	15 (39,5)	0,632
Intervenciones n (%)				
Trasplante de órgano sólido	24 (32,0)	10 (27)	14 (36,8)	–
Trasplante hematológico	6 (8,0)	2 (5,4)	4 (10,5)	–
Vías centrales	12 (16,0)	4 (10,8)	8 (21,1)	–
Procedimientos invasivos no quirúrgicos	4 (5,3)	1 (2,7)	3 (7,9)	–
Otras cirugías	17 (22,7)	11 (29,7)	6 (15,8)	–
Sin intervenciones	12 (16,0)	9 (24,3)	3 (7,9)	–
Servicios n (%)				
Hemato-Oncología	30 (39,0)	15 (40,5)	15 (39,5)	–
Nefrología	15 (20,0)	4 (10,8)	11 (28,9)	–
Gastroenterología	10 (13,3)	4 (10,8)	6 (15,8)	–
Hepatología	7 (9,3)	5 (13,5)	2 (5,3)	–
Pediatría	5 (6,7)	2 (5,4)	3 (7,9)	–
Cuidados Intensivos	5 (6,7)	5 (13,5)	0 (0)	–
Cardiología	3 (4,0)	2 (5,4)	1 (2,6)	–
Tipo de infección por <i>C. difficile</i> n (%)				
Asociada a cuidados sanitarios	62 (82,7)	31 (83,8)	31 (81,6)	1,000
Comunitaria	10 (13,3)	6 (16,2)	4 (10,5)	0,516
Indeterminada	3 (4,0)	0 (0,0)	3 (7,9)	0,115
Clínica n (%)				
Inmunosupresión	58 (78,4)	26 (72,2)	32 (84,2)	0,264
Coinfección	7 (9,3)	5 (13,5)	2 (5,2)	0,249
Diarrea sin fiebre	48 (64,0)	20 (54,1)	28 (73,7)	0,095
Diarrea con fiebre	27 (36,0)	17 (45,9)	10 (26,3)	0,465
Recuento de leucocitos en sangre ($\times 1.000/mL$) Me; (RIC)	9; (15,7-3)	8,1; (16,4-1,4)	9,5; (15-4,6)	
Tratamiento antibiótico para <i>C. difficile</i> n (%)				
Monoterapia	40 (53,3)	23 (62,1)	17 (44,7)	0,370
Metronidazol VO	22 (29,3)	11 (29,7)	11 (28,9)	
Vancomicina VO	18 (24,0)	12 (32,4)	6 (15,8)	
Terapia combinada (metronidazol iv + vancomicina VO)	13 (17,3)	5 (13,5)	8 (21,1)	
Sin tratamiento	21 (28,4)	8 (22,2)	13 (34,2)	
Estancias postepisodio (días) Me; (RIC)	7; (16-1)	10; (17-1)	5; (14-1)	0,411

EIA: enzimmunoanálisis; Me: mediana; RIC: rango intercuartílico (p75-p25).

Tabla 2
Pacientes menores de 3 años con infección asociada a *C. difficile*

Caso	Servicio	Edad (meses)/sexo (H/M)	Patología de base	Diagnóstico microbiológico	Tratamiento <i>C. difficile</i> ^a	Evolución	Coinfecciones
1	Nefrología	27/M	Síndrome nefrótico	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol oral 10 días	Favorable	Rotavirus
2	Cuidados Intensivos	25/M	Mielitis	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol oral 14 días	Favorable	No
3 ^b	Cardiología	14/H	Insuficiencia mitral	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol oral 14 días	Favorable	No
4	Hemato-Oncología	28/H	Neuroblastoma	EIA toxinas A/B (+)	Vancomicina oral 7 días	Favorable	No
5	Gastroenterología	25/M	Cromosomopatía compleja	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol oral 14 días	Favorable	No
6	Gastroenterología	24/H	No	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol oral 10 días	Favorable	No
7 ^b	Hepatología	16/H	Atresia biliar	EIA toxinas A/B (+)	Vancomicina oral 14 días	Favorable	No
8 ^b	Hemato-Oncología	11/H	Linfoma linfoblástico B	EIA toxinas A/B (+)	Vancomicina oral 7 días	Favorable	No
9	Cuidados Intensivos	24/M	Proteinosis alveolar	EIA toxinas A/B (+)	Metronidazol intravenoso + vancomicina oral 14 días	Recidiva 2 meses después	No
10 ^b	Cardiología	12/H	Tetralogía de Fallot	PCR gen toxina B (+)	Metronidazol oral 10 días	Favorable	No
11	Hemato-Oncología	31/H	Hepatoblastoma	PCR gen toxina B (+)	Metronidazol intravenoso + vancomicina oral 10 días	Favorable	No
12 ^b	Nefrología	17/M	Insuficiencia renal terminal	PCR gen toxina B (+)	Metronidazol oral 7 días	Favorable	No

EIA: enzimoimmunoanálisis.

^a El tratamiento para *C. difficile* se realizó según pautas habituales en monoterapia y terapia combinada.^b Pacientes menores de 2 años.

Discusión

A pesar de que sigue creciendo tanto el número de casos como la gravedad de la ICD⁷, es una causa infraestimada de diarrea en pacientes pediátricos. Una de las razones es la alta tasa de colonizaciones asintomáticas en lactantes menores de un año y la percepción de la falta de susceptibilidad a esta infección⁸, bien por inmadurez de los enterocitos o de sus receptores para las toxinas. En nuestra serie de casos, la incidencia anual ha ido en ascenso a lo largo del periodo estudiado, que podría ser debido a mejoras en el método diagnóstico y a una mayor sospecha clínica.

Entre los factores de riesgo analizados, resaltamos una prolongada hospitalización previa con un alto porcentaje de ICD asociada a cuidados sanitarios. Cabe destacar el elevado número de estancias previas (Me = 6, RIC = 119-19) y enfermedad de base mayoritariamente hematológica. Boyle et al. demostraron un alto riesgo de ICD en los 100 días posteriores al trasplante de médula ósea pediátrico⁹. La antibioterapia de amplio espectro, sobre todo cefalosporinas de 3.^a-4.^a generación (>50%), quimioterápicos, inmunosupresores y omeprazol fueron los fármacos más utilizados debido a las múltiples enfermedades asociadas. Las intervenciones previas principales fueron los trasplantes de órgano sólido, seguidas de trasplantes de médula ósea y cirugías abdominales, cardíacas, renales y de la canalización de vías centrales. Los pacientes estaban adscritos principalmente al Servicio de Hemato-Oncología (39%), Hepatología, Gastroenterología y Nefrología. Prácticamente todos nuestros pacientes presentaron los factores de riesgo descritos en la literatura. Comorbilidades, fundamentalmente hematológicas, inmunosupresión, enfermedad de Hirschprung y enfermedad intestinal de base son frecuentemente asociadas a ICD en pediatría¹⁰.

La presencia de fiebre asociada a diarrea fue más frecuente en el grupo 1 y no recibir tratamiento específico fue más frecuente

en el grupo 2, pero sin diferencias significativas. Un uso elevado de vancomicina en ambos grupos podría explicarse por las graves enfermedades de base en estos pacientes.

Las distintas series describen menor gravedad y mortalidad en niños que en adultos, con un 88% de pacientes pediátricos sin complicaciones asociadas y un curso clínico benigno¹¹. De los 17 pacientes menores de 3 años, 5 no fueron tratados. Por tanto, nuestro estudio presentó 12 casos de ICD en menores de 3 años tratados y todos con una respuesta favorable; el menor de ellos tenía 11 meses. Solo hubo una coinfección con rotavirus y una recidiva 2 meses después, en una paciente de Cuidados Intensivos con proteinosis alveolar y tratada con terapia combinada.

Existen estudios que no recomiendan la realización sistemática de pruebas diagnósticas en menores de 2 años. A pesar de la interpretación incierta de los resultados debido a las altas tasas de colonización^{12,13}, consideramos que sería recomendable realizar el diagnóstico de la infección por *C. difficile* siempre que la sospecha clínica lo requiera, independientemente de la edad^{10,14,15}. Guías anteriores¹³ valoran que, aunque es prudente evitar los test diagnósticos para ICD en menores de un año, recientes datos han mostrado que el 26% de los niños hospitalizados con ICD fueron menores de un año y el 5% fueron neonatos, aunque sin posibilidad de determinar si eran verdaderas infecciones o portadores asintomáticos: se deben buscar etiologías alternativas. Se propone que un resultado positivo en niños de 2-3 años indica una posible ICD.

Son limitaciones del estudio su naturaleza retrospectiva y la difícil valoración del resultado microbiológico por PCR para diferenciar colonización de infección en esta población. Como ventajas destacamos un tamaño muestral elevado y 2 grupos de diagnóstico representativos y homogéneos.

En conclusión, en nuestro medio observamos un ligero incremento de casos de ICD a lo largo del periodo analizado, lo que coincide con la literatura, que lo describe como una enfermedad

emergente y en aumento en este tipo de población. En nuestra casuística, destacamos la presencia de infecciones en niños menores de 2 años y la ausencia de diferencias clínicas y epidemiológicas estadísticamente significativas entre los pacientes diagnosticados mediante enzimoimmunoanálisis de las toxinas A/B y los diagnosticados mediante PCR del gen de la toxina B.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Voth DE, Ballard JD. *Clostridium difficile* toxins: Mechanism of action and role in disease. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:247–63.
- Santiago B, Guerra L, García-Morín M, González E, González A, Izquierdo G, et al. [*Clostridium difficile* isolation in children hospitalized with diarrhea] [artículo en español]. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2015;82:417–25. [Consultado 08 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25217386>.
- Zilberberg MD, Tillotson GS, McDonald C. *Clostridium difficile* infections among hospitalized children, United States, 1997–2006. *Emerg Infect Dis.* 2010;16:604–9.
- Sammons JS, Localio R, Xiao R, Coffin SE, Zaoutis T. *Clostridium difficile* infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;57:1–8. [Consultado 19 Feb 2017]. Disponible en: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=23532470>.
- Jangi S, Lamont JT. Asymptomatic colonization by *Clostridium difficile* in infants: Implications for disease in later life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010 Jul;51:2–7.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2010;31:431–55. [Consultado 21 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20307191>.
- Pokorn M, Radsel A, Cizman M, Jereb M, Karner P, Kalan G, et al. Severe *Clostridium difficile*-associated disease in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:944–6.
- Wultanska D, Obuch-Woszczatynski P, Banaszkiwicz A, Radzikowski A, Pituch H, Mlynarczyk G. [Prevalence of *Clostridium difficile* in the gastrointestinal tract of hospitalized children under two years of age] [artículo en polaco]. *Med Dosw Mikrobio Clostridium difficile.* 2010;62:77–84.
- Boyle NM, Magaret A, Stednick Z, Morrison A, Butler-Wu S, Zerr D, et al. Evaluating risk factors for *Clostridium difficile* infection in adult and pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2015;4:41.
- Duleba K, Pawlowska M, Wietlicka-Piszcz M. *Clostridium difficile* infection in children hospitalized due to diarrhea. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33:201–9.
- Kim J, Shaklee JF, Smathers S, Prasad P, Asti L, Zoltanski J, et al. Risk factors and outcomes associated with severe *Clostridium difficile* infection in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31:134–8.
- Enoch DA, Butler MJ, Pai S, Aliyu SH, Karas JA. *Clostridium difficile* in children: Colonisation and disease. *J Infect.* 2011;63:105–13.
- Schutze GE, Willoughby RE. *Clostridium difficile* infection in infants and children. *Pediatrics.* 2013;131:196–200.
- Na JY, Park JM, Lee KS, Kang JO, Oh SH, Kim YJ. Clinical characteristics of symptomatic *Clostridium difficile* infection in children: Conditions as infection risks and whether probiotics is effective. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr.* 2014;17:232–8.
- Crobach MJT, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22 Suppl 4:S63–81.