

Sesiones Bibliográficas en Enfermedades Infecciosas. Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche.

Lancet Infectious Diseases

Kaasch AJ, López-Cortés LE, Rodríguez-Baño J, Cisneros JM, Dolores Navarro M, Fätkenheuer G, Jung N, Rieg S, Lepeule R, Coutte L, Bernard L, Lemaigen A, Kösters K, MacKenzie CR, Soriano A, Hagel S, Fantin B, Lafaurie M, Talarmin JP, Dinh A, Guimard T, Boutoille D, Welte T, Reuter S, Kluytmans J, Martin ML, Forestier E, Stocker H, Vitrat V, Tattevin P, Rommerskirchen A, Noret M, Adams A, Kern WV, Hellmich M, Seifert H; SABATO study group. **Efficacy and safety of an early oral switch in low-risk *Staphylococcus aureus* bloodstream infection (SABATO): an international, open-label, parallel-group, randomised, controlled, non-inferiority trial.** Lancet Infect Dis. 2024 May;24(5):523-534. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00756-9. Epub 2024 Jan 17. PMID: 38244557.

La infección del torrente sanguíneo por *Staphylococcus aureus* tiene una alta mortalidad, en torno al 20-30%, según las series. Las metástasis a distancia y las recaídas son complicaciones frecuentes. El tratamiento antibiótico recomendado para la bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es de al menos 14 días, que generalmente se administra por vía intravenosa. Este ensayo evaluó la eficacia y seguridad de un cambio temprano a la terapia oral en pacientes con bajo riesgo de complicaciones relacionadas con la bacteriemia por *S. aureus*. En este ensayo realizado en 31 hospitales de atención terciaria, pacientes adultos con bacteriemia por *S. aureus* de bajo riesgo fueron asignados aleatoriamente después de 5 a 7 días de terapia antimicrobiana intravenosa, a terapia antibiótica oral o continuar con el tratamiento estándar intravenoso. Los principales criterios de exclusión fueron signos y síntomas de infección sanguínea complicada por *S. aureus* como un foco profundo (endocarditis, neumonía o empiema), shock séptico, bacteriemia prolongada o dispositivos extraños no extraíbles (incluyendo válvulas protésicas cardíacas). El criterio de valoración principal fue la aparición de cualquier complicación relacionada con la bacteriemia por *S. aureus* dentro de los 90 días (infección recurrente, profunda y mortalidad atribuible a la infección).

213 fueron asignados aleatoriamente para cambiar a terapia oral (n=108) o continuar con la terapia intravenosa (n=105). En el grupo de cambio oral, (13%) los participantes cumplieron el criterio de valoración principal versus (12%) en el grupo intravenoso. En el grupo de cambio oral, (34%) en la población de seguridad tuvo al menos un evento adverso grave en comparación con el 26% de los participantes en el grupo intravenoso. La duración de la estancia hospitalaria después del primer hemocultivo positivo fue más corta en el grupo de cambio oral que en el grupo intravenoso. Los participantes tratados por vía oral tuvieron numéricamente menos complicaciones de la terapia intravenosa. En general, la infección relacionada con el catéter y la infección de la piel y los tejidos blandos fueron los focos más prevalentes, y 16 participantes tenían una infección del torrente sanguíneo por SARM. La duración de la estancia hospitalaria fue mayor en estos participantes. En resumen, la secuenciación a terapia antimicrobiana oral, no fue inferior a la terapia estándar intravenosa en participantes con infección del torrente

sanguíneo por *S. aureus* de bajo riesgo. Este ensayo tiene dos limitaciones: fue un ensayo abierto, por lo que los pacientes conocieron el tratamiento recibido. La otra limitación es el pequeño tamaño muestral.

Walsh MR, Alam MS, Pierce KK, Carmolli M, Alam M, Dickson DM, Bak DM, Afreen S, Nazib F, Golam K, Qadri F, Diehl SA, Durbin AP, Whitehead SS, Haque R, Kirkpatrick BD. **Safety and durable immunogenicity of the TV005 tetravalent dengue vaccine, across serotypes and age groups, in dengue-endemic Bangladesh: a randomised, controlled trial.** *Lancet Infect Dis.* 2024 Feb;24(2):150-160. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00520-0. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37776876.

La mortalidad por el virus del dengue está aumentando rápidamente en las grandes poblaciones del sur de Asia. El desarrollo de vacunas tetravalentes contra el dengue es una prioridad mundial, ya que la morbilidad y la mortalidad por los cuatro serotipos de dengue continúan aumentando. TV005 es una vacuna tetravalente viva atenuada contra el dengue. Los investigadores del ensayo evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de esta vacuna en diferentes grupos de edad y en personas previamente expuestas y sin experiencia previa a infecciones por el virus del dengue. Realizaron un ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo de TV005 en un único centro clínico en Dhaka, Bangladesh, donde el dengue es endémico. Se asignó aleatoriamente a voluntarios sanos de entre 1 y 50 años de edad en proporción 3:1 para recibir una dosis única de esta vacuna o un placebo. Los participantes fueron seguidos durante 3 años. Los resultados primarios fueron la seguridad evaluada como una proporción de voluntarios con eventos adversos de cualquier gravedad durante los 28 días posteriores a la dosificación. El otro resultado fue la seropositividad posvacunación en torno al día 180 utilizando anticuerpos neutralizantes específicos del serotipo. Los resultados secundarios incluyeron viremia, impacto de la exposición pasada al dengue y durabilidad de las respuestas de anticuerpos. Se inscribieron 192 voluntarios en cuatro grupos de edad: adultos (de 18 a 50 años); adolescentes (once a dieciocho); niños (de cinco a diez años) y niños pequeños (de uno a cuatro años) con 48 participantes por grupo. La vacunación fue bien tolerada y la mayoría de los eventos adversos fueron leves. La erupción fue el evento adverso más común asociado a la vacuna, en 37 receptores de la vacuna. Después de la vacuna, los voluntarios de todas las edades fueron seropositivos a la mayoría de los serotipos en general hacia el día 180. Antes de la vacunación, los ensayos serológicos basales demostraron que 87 de 190 participantes habían tenido exposición previa a cualquier serotipo. Los títulos de anticuerpos fueron más altos en personas con exposición previa al dengue en comparación con los participantes sin experiencia previa. Los títulos de anticuerpos contra todos los serotipos permanecieron estables en la mayoría de los adultos después de 3 años de seguimiento. En general, el 96% de 142 voluntarios tuvo una respuesta trivalente o mejor y el 71% tuvo una respuesta tetravalente después de la vacunación. Como se esperaba para personas sin exposición previa al dengue, los títulos de cuatro serotipos disminuyeron en 3 años en la cohorte más joven. La viremia no fue constante.

En conclusión, tras 3 años de seguimiento, la vacuna tetravalente contra el dengue de dosis única, TV005, fue bien tolerada e inmunogénica para los cuatro serotipos en niños pequeños y adultos, incluidos individuos sin exposición previa al dengue.

Este trabajo tiene múltiples limitaciones, incluido el pequeño tamaño de la muestra en cada categoría de edad y experiencia pasada con el dengue. Los casos febriles también podrían haber pasado por alto los casos de dengue agudo en los 3 años de seguimiento, aunque dicen que no hubo hospitalizaciones ni muertes por dengue.

Bosch-Nicolau P, Fernández ML, Sulleiro E, Villar JC, Perez-Molina JA, Correa-Oliveira R, Sosa-Estani S, Sánchez-Montalvá A, Del Carmen Bangher M, Moreira OC, Salvador F, Mota Ferreira A, Eloi-Santos SM, Serre-Delcor N, Ramírez JC, Silgado A, Oliveira I, Martín O, Aznar ML, Ribeiro ALP, Almeida PEC, Chamorro-Tojeiro S, Espinosa-Pereiro J, de Paula AMB, Váquiro-Herrera E, Tur C, Molina I; MULTIBENZ Study Group. **Efficacy of three benznidazole dosing strategies for adults living with chronic Chagas disease (MULTIBENZ): an international, randomised, double-blind, phase 2b trial.** *Lancet Infect Dis.* 2024 Apr;24(4):386-394. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00629-1. Epub 2024 Jan 11. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2024 Jan 30;; PMID: 38218195.

La enfermedad de Chagas está causada por *Trypanosoma cruzi* y es endémica del continente americano. Afecta a entre 6 y 7 millones de personas en todo el mundo. El tratamiento con benznidazol para la enfermedad de Chagas crónica se asocia con bajas tasas de curación y una toxicidad sustancial. Los investigadores del ensayo tuvieron como objetivo comparar la eficacia parasitológica y la seguridad de 3 regímenes diferentes de benznidazol en pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica.

Este ensayo se realizó en Argentina, Brasil, Colombia y España. Los participantes fueron asignados aleatoriamente 1:1:1 para recibir benznidazol en tres dosis diferentes: 300 mg por día durante 60 días (grupo de control); 150 mg por día durante 60 días (grupo de dosis baja) o 400 mg por día durante quince días (grupo de tratamiento corto).

El resultado primario fue la proporción de participantes con negatividad parasitológica sostenida medida como ausencia de detección de ADN de *T cruzi* mediante qPCR entre los 60 días y el final del seguimiento a los 12 meses después del inicio del tratamiento. El resultado primario de seguridad fue la proporción de personas que interrumpieron permanentemente el tratamiento. Los criterios de inclusión fueron participantes adultos diagnosticados con enfermedad de Chagas con dos pruebas serológicas diferentes y ADN de *T cruzi* detectable mediante qPCR en sangre.

Se asignaron aleatoriamente 234 personas: 78 al grupo de control, 77 al grupo de dosis baja y 79 al grupo de tratamiento corto. Los resultados más importantes fueron que se observó negatividad parasitológica sostenida en el 54% del grupo de control, el 61% del grupo de dosis baja y el 58% del grupo de tratamiento corto. No pudieron encontrar diferencias entre cada grupo experimental en comparación con el grupo de control. Después de ajustar por país de inclusión, los resultados fueron similares.

El 76% de los participantes tuvo un evento adverso. Tampoco encontraron diferencias en cuanto a eventos adversos graves. En cuanto a los resultados de seguridad, el 14% de los participantes en el grupo de control interrumpieron permanentemente el tratamiento y el 9% en el grupo de dosis baja en comparación con solo el 2% en el grupo de tratamiento corto. Los eventos adversos más comunes fueron las reacciones cutáneas seguidas de las gastrointestinales.

En conclusión, reducir el período de tratamiento habitual de 8 semanas a 2 semanas podría mantener la misma respuesta al tratamiento, al mismo tiempo que facilitaría la adherencia de los participantes, aumentaría la cobertura del tratamiento y, por lo tanto, reduciría los costos del tratamiento para los sistemas nacionales de salud. Se necesita un ensayo clínico de fase 3 para confirmar estos hallazgos.

Sesión del día 26/04/2024: Comentario de María Espinosa. Especialista de Medicina Interna, Hospital Gral. Univ. De Elche.