

Kayentao K, Ongoiba A, Preston AC, et al. Subcutaneous administration of a monoclonal antibody to prevent malaria. N Engl J Med 2024; 390:1549-1559. DOI: 10.1056/NEJMoa2312775

Plasmodium falciparum causa más de 600.000 muertes por malaria al año, principalmente entre niños en África. A pesar del uso generalizado de medidas de control de mosquitos, quimioprevención y manejo de casos, se ha logrado poco progreso en la reducción de la mortalidad por malaria en los últimos años, una tendencia que podría empeorar con el aumento de la resistencia a los medicamentos antipalúdicos y a los insecticidas. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de nuevas intervenciones para reducir la mortalidad por malaria.

La administración subcutánea del anticuerpo monoclonal L9LS protegió a los adultos contra la infección controlada por *Plasmodium falciparum* en un ensayo de fase. No está claro si un anticuerpo monoclonal administrado por vía subcutánea puede proteger a los niños de la infección por *P. falciparum* en una región donde este organismo es endémico.

MÉTODOS

Realizaron un ensayo de fase 2 en Mali para evaluar la seguridad y eficacia de la administración subcutánea de L9LS en niños de 6 a 10 años durante una temporada de malaria de 6 meses. En la parte A del ensayo, la seguridad se evaluó con tres niveles de dosis en adultos, seguida de una evaluación con dos niveles de dosis en niños. En la parte B del ensayo, los niños fueron asignados al azar, en una proporción de 1:1:1, para recibir 150 mg de L9LS, 300 mg de L9LS o placebo. El criterio de valoración principal de eficacia, evaluado en un análisis de tiempo transcurrido hasta el evento, fue la primera infección por *P. falciparum*, detectada en un frotis de sangre realizado al menos cada 2 semanas durante 24 semanas. Un criterio de valoración secundario de eficacia fue el primer episodio de malaria clínica, según lo evaluado en un análisis de tiempo.

RESULTADOS

No se identificaron problemas de seguridad en la parte del ensayo de aumento de dosis (parte A). En la parte B, 225 niños fueron aleatorizados, con 75 niños asignados a cada grupo. No se identificaron problemas de seguridad en parte por B. La infección por *P. falciparum* ocurrió en 36 participantes (48%) en el grupo de 150 mg, en 30 (40%) en el grupo de 300 mg y en 61 (81%) en el grupo placebo. La eficacia de L9LS contra la infección por *P. falciparum*, en comparación con el placebo, fue del 66 % (intervalo de confianza ajustado [IC del 95 %], 45 a 79) con la dosis de 150 mg y del 70

% (IC del 95 % ajustado, 50 a 82) con la dosis de 300 mg ($P < 0,001$ para ambas comparaciones). La eficacia contra la malaria clínica fue del 67 % (IC del 95 % ajustado, 39 a 82) con la dosis de 150 mg y del 77 % (IC del 95 % ajustado, 55 a 89) con la dosis de 300 mg ($P < 0,001$ para ambas comparaciones).

CONCLUSIONES

La administración subcutánea de L9LS a niños tuvo un efecto protector contra la infección por *P. falciparum* y la malaria clínica durante un período de 6 meses.

Wagenlehner, F.M.; Gasink, L.B.; McGovern, P.C.; Moeck, G.; McLeroth, P.; Dorr, M.; Dane, A.; Henkel, T.; CERTAIN-1 Study Team. Cefepime–Taniborbactam in Complicated Urinary Tract Infection. N. Engl. J. Med. 2024, 390, 611–622. DOI: 10.1056/NEJMoa2304748

Las especies de Enterobacterales resistentes a carbapenémicos y *Pseudomonas aeruginosa* multirresistentes son amenazas para la salud mundial. Cefepima-taniborbactam es una combinación en investigación de β -lactámico e inhibidor de β -lactamasa con actividad contra especies de Enterobacterales y *P. aeruginosa* que expresan serina y metalo- β -lactamasas.

MÉTODOS

En este ensayo aleatorizado, doble ciego, de fase 3, asignaron a adultos hospitalizados con infección del tracto urinario (ITU) complicada, incluida pielonefritis aguda, en una proporción de 2:1 para recibir cefepima-taniborbactam intravenoso (2,5 g) o meropenem (1 g) cada 8 horas durante 7 días; esta duración podría ampliarse hasta 14 días en caso de bacteriemia.

El resultado primario fue el éxito microbiológico y clínico (éxito compuesto) en los días 19 a 23 del ensayo en la población microbiológica por intención de tratar (microITT) (pacientes que tenían un patógeno gramnegativo calificado contra el cual ambos fármacos del estudio eran activos).

Se realizó un análisis de superioridad preespecificado del resultado primario después de la confirmación de no inferioridad.

RESULTADOS

De los 661 pacientes que se sometieron a aleatorización, 436 (66,0%) se incluyeron en la población microITT. La edad media de los pacientes fue de 56,2 años y el 38,1% tenía 65 años o más. En la población microITT, el 57,8% de los pacientes tuvo ITU complicada, el 42,2% pielonefritis aguda y el 13,1% bacteriemia.

El éxito combinado se produjo en 207 de 293 pacientes (70,6%) en el grupo de cefepima-taniborbactam y en 83 de 143 pacientes (58,0%) en el grupo de meropenem. Cefepima-taniborbactam fue superior a meropenem con respecto al resultado primario (diferencia de tratamiento, 12,6 puntos porcentuales; intervalo de confianza del 95 %, 3,1 a 22,2; $P = 0,009$). Las diferencias en la respuesta al tratamiento se mantuvieron en el seguimiento tardío (días de prueba 28 a 35), cuando cefepima-taniborbactam tuvo mayor éxito compuesto y éxito clínico. Los eventos adversos

ocurrieron en 35,5% y 29,0% de los pacientes en el grupo de cefepima-taniborbactam y en el grupo de meropenem, respectivamente, siendo cefalea, diarrea, estreñimiento, hipertensión y náuseas los notificados con mayor frecuencia; la frecuencia de eventos adversos graves fue similar en los dos grupos.

CONCLUSIONES

Cefepima-taniborbactam fue superior a meropenem para el tratamiento de ITU complicadas que incluían pielonefritis aguda, con un perfil de seguridad similar al de meropenem.

**Clinical Infectious Diseases. Comentario de Ana M^a Ibarra Maciá.
Sesión del día 24/05/2024.**