



## REVISION BIBLIOGRÁFICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y COVID 1 A/ 30 DE SEPTIEMBRE DE 2022

### (1).- Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2022.

Se desconoce la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna de refuerzo bivalente que contiene ARNm-1273.214 tanto de la cepa de Wuhan como de la variante Omicron.

Este trabajo recoge los resultados del estudio en fase 2-3 en que se comparó la vacuna bivalente de 50- $\mu$ g de ARNm-1273.214 (25  $\mu$ g de cada uno de los ARN mensajeros ancestrales Wuhan-Hu-1 y omicrón B.1.1.529 [BA.1]) con el ARN mensajero previo de la vacuna monovalente.

Se incluyeron adultos que habían recibido previamente una serie primaria de dos dosis (100- $\mu$ g) y una primera dosis de refuerzo (50- $\mu$ g) de la vacuna monovalente original. Unos recibieron un booster con vacuna monovalente y otros con vacuna bivalente. Los objetivos primarios fueron comparar la reactogenicidad y la inmunogenicidad del ARNm-1273.214 a los 28 días después de la dosis de refuerzo. La seguridad y la reactogenicidad fueron similares con las dos vacunas de refuerzo.

La vacuna bivalente que contiene omicron mRNA-1273.214 provocó respuestas de anticuerpos neutralizantes contra la variante omicrón que fueron superiores a las del ARNm-1273 (monovalente) sin problemas de seguridad evidentes.

### (2).- Wildenthal JA, Atkinson A, Lewis S, Sayood S, Nolan NS, Cabrera NL, et al. Outcomes of Partial Oral Antibiotic Treatment for Complicated *S. aureus* Bacteremia in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis.* 2022.

*Staphylococcus aureus* representa la principal causa de infecciones complicadas del torrente sanguíneo entre las personas que se inyectan drogas (PWID). Los antibióticos intravenosos estándar (SOC) dan lugar a altas tasas de éxito del tratamiento, pero no pueden utilizarse o mantenerse en algunas PWID. La transición a los antibióticos orales puede representar una opción de tratamiento alternativa.

Los autores de este trabajo evaluaron todos los pacientes adultos PWID que ingresaron entre enero de 2016 y diciembre de 2021 con bacteriemias por *S. aureus* (SAB), incluyendo endocarditis infecciosa, absceso epidural, osteomielitis vertebral y artritis séptica. Se compararon básicamente tres tipos de enfermos: los que recibieron tratamiento IV estándar y completo (IV), los que recibieron tratamiento IV incompleto (parcial) y los que tras un tratamiento IV parcial se desescalaron a antibióticos orales (orales). El objetivo primario fue comparar la muerte o el reingreso por recaída en los 90 días siguientes.

Los pacientes que recibieron antibióticos orales después de un curso incompleto de antibióticos intravenosos fueron significativamente menos propensos a experimentar fracaso microbiológico o muerte que los pacientes dados de alta sin antibióticos orales ( $p < 0,001$ ). No hubo diferencias significativas en las tasas de fracaso microbiológico al comparar los pacientes que fueron dados de alta con antibióticos orales parciales después de recibir al menos 10 días de antibióticos IV con los regímenes SOC ( $p > 0,9$ ).

Por tanto, los pacientes con SAB que se van de alta sin tratamiento IV completo deben recibir tratamientos antibióticos orales complementarios.

**(3).- Van Heuverswyn J, Valik JK, van der Werff SD, Hedberg P, Giske C, Nauc er P. Association between time to appropriate antimicrobial treatment and 30-day mortality in patients with bloodstream infections: a retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2022**

El tratamiento antimicrobiano eficaz es clave para la supervivencia en pacientes bacteri micos (BSI), pero el impacto del momento del tratamiento sigue sin estar claro. El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación entre el tiempo de tratamiento antimicrobiano adecuado y la mortalidad a 30 días en pacientes con BSI.

Este fue un estudio de cohorte retrospectivo que utilizó datos de registros de salud electrónicos de un gran centro académico en Suecia. Se incluyeron pacientes adultos ingresados entre los años 2012-2019, con inicio de BSI en el servicio de urgencias o salas generales. Las combinaciones de fármacos patógenos-antimicrobianos se clasificaron como apropiadas o inapropiadas en base a las sensibilidades *in vitro* reportadas.

Se incluyeron 10.628 episodios de BSI, que se produjeron en 9.192 pacientes únicos. La mortalidad global a los 30 días fue del 11,8%. No se encontr  ninguna asociación a favor de un efecto protector entre el tratamiento adecuado y la mortalidad en los puntos de referencia de 1, 3 y 6 horas después de la recogida de hemocultivos. A partir de las 12 horas, el riesgo de muerte aumentó con el tratamiento inadecuado y siguió aumentando gradualmente a las 24, 48 y 72 horas. La estratificación por puntuación SOFA alta o baja generó odds ratios similares, con intervalos de confianza más amplios.

Por tanto, los retrasos en el tratamiento antimicrobiano adecuado se asociaron con un aumento de la mortalidad a los 30 días después de las 12 horas desde la recogida de los hemocultivos, pero no antes.

**(4).- Aranda J, Oriol I, Fera L, Abelenda G, Rombauts A, Simonetti AF, et al. Persistent COVID-19 symptoms 1 year after hospital discharge: A prospective multicenter study. PLoS One. 2022;17(10):e0275615.**

El grupo de Enfermedades Infecciosas del Hospital de Belvitge en Barcelona publica un trabajo en que se estudia el síndrome Post-COVID en personas con COVID grave que sobrevivieron y fueron dadas de alta, del hospital más de un año atrás.

Se trata de un estudio prospectivo multicéntrico en el que seleccionaron al azar a 150 pacientes a los que se les realizó un estudio sistemático de función respiratoria y tolerancia al esfuerzo.

De los 150 pacientes incluidos, el 58% eran hombres y la edad media era de 63 (IQR 54-72) años. Alrededor del 82% informó de síntomas y el 45% consideraba que no había recuperado su salud física. El análisis de regresión multivariante reveló que el sexo femenino, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el tabaquismo eran factores de riesgo independientes para la disnea persistente. Aproximadamente el 50% completó menos del 80% de la distancia teórica en los tests de marcha. Sólo el 14% tenía una radiografía anormal, que mostraba principalmente infiltrados intersticiales. Solo un tercio de ellos había sido objeto de seguimiento en consultas externas y solo el 6% se había sometido a rehabilitación física.

Los autores concluyen que el seguimiento y la rehabilitación de estos pacientes ha sido realmente pobre y que hacen falta estudios centrados en el papel del tabaquismo en la persistencia de los síntomas de la COVID-19.

**(5).- Doub JB, Johnson AJ, Nandi S, Ng V, Manson T, Lee M, et al. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series. Clin Infect Dis. 2022.**

Los autores de este trabajo describen 10 pacientes con infecciones de prótesis articulares que habían desafiado otras formas de tratamiento y a las que se les aplica un protocolo que incluye la administración de bacteriófagos. Siendo todos los casos situaciones terapéuticas desesperadas, consiguen “esterilizar” la infección en todos ellos.

El protocolo de tratamiento incluía el intento de desbridamiento quirúrgico y la administración de antibióticos específicos durante 6 semanas. Los bacteriófagos fueron seleccionados tras obtener el microorganismo causante por artrocentesis o en muestras quirúrgicas.

La administración de bacteriófagos se realizó siguiendo una de dos pautas. La primera consistía en la administración de bacteriófagos en el lecho quirúrgico, seguido de administración IV durante 5 días postoperatorios. La segunda pauta consistía en la administración intraoperatoria seguida de 4 días de administración intra-articular por medio de un catéter y administración IV durante 5 días.

Se trata de la serie más larga de uso de bacteriófagos en pacientes con infecciones articulares. Parece que la ciencia de Occidente empieza a reconocer el interesantísimo campo de la terapia con bacteriófagos y sus posibilidades como complemento a otras formas de tratamiento.

**(6).- Simon SP, Li R, Silver M, Andrade J, Tharian B, Fu L, et al. Comparative Outcomes of Candida auris Bloodstream Infections: A Multicenter Retrospective Case-control Study. Clin Infect Dis. 2022; Sep 5;ciac735. doi: 10.1093/cid/ciac735. Online ahead of print.**

Los autores de este trabajo comparan características clínicas y evolutivos de las candidemias causadas por *Candida auris* en comparación con las causadas por *Candida* spp.

El estudio fue multicéntrico, retrospectivo, de casos y controles en tres hospitales de Brooklyn, Nueva York, entre 2016 y 2020. Se incluyeron en el análisis los pacientes  $\geq 18$  años de edad con un hemocultivo positivo para cualquier *Candida spp.* tratados empíricamente con una equinocandina. El resultado primario fue la mortalidad a 30 días. Los resultados secundarios fueron el fracaso clínico a los 14 días, la mortalidad a los 90 días, la recurrencia microbiológica a los 60 días y la mortalidad intrahospitalaria.

El estudio incluyó 196 pacientes, de los cuáles 83 casos eran candidemias causadas por *C. auris*. Tras el ajuste de propensión inversa, la candidemia por *C. auris* no se asoció con un aumento de las probabilidades de mortalidad a los 30 días (aOR 1,014 (0,563-1,828),  $p = 0,963$ ) o a los 90 días (aOR 0,863 (0,478-1,558),  $p = 0,625$ ). Se observó un mayor riesgo de recurrencia microbiológica en los 60 días siguientes a la finalización del tratamiento antifúngico en los pacientes con *C. auris* (aOR 4,461 (1,033-19,263),  $p = 0,045$ ).

Por tanto, la principal conclusión del trabajo es que la candidemia por *C. auris* no se asocia a un mayor riesgo de mortalidad en comparación con la candidemia causada por otras especies de *Candida*, pero tienen una mayor tendencia a la recurrencia.

**(7).- Bramante CT, Huling JD, Tignanelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. N Engl J Med. 2022;387(7):599-610.**

Diversos medicamentos ya existentes, con indicaciones distintas al tratamiento del COVID-19, han sido probados con resultados inicialmente inciertos en pacientes con COVID-19 agudo. Sólo los estudios sólidos acaban poniendo a estos fármacos en su situación real.

El presente es un estudio para probar la eficacia de metformina, ivermectina y fluvoxamina en la prevención de la evolución a una forma grave de infección por SARS-CoV-2 en adultos que se encontraban entre el día 3 y 7 de la enfermedad.

Los pacientes tenían entre 30 y 85 años, y todos tenían sobrepeso u obesidad. El punto final primario compuesto fue la hipoxemia ( $\leq 93\%$  de saturación de oxígeno en la oximetría domiciliaria), la visita al servicio de urgencias, la hospitalización o la muerte. En todos los análisis se utilizaron los controles que se habían sometido a una aleatorización concurrente y se ajustaron para la vacunación contra el SARS-CoV-2 y la recepción de otros medicamentos del ensayo.

Un total de 1.323 pacientes se incluyeron en el análisis primario. La edad media de los pacientes era de 46 años; el 56% eran mujeres (el 6% de las cuales estaban embarazadas), y el 52% habían sido vacunados. La odds ratio ajustada para un evento primario fue de 0,84 con metformina, 1,05 con ivermectina, y 0,94 con fluvoxamina. En los análisis secundarios preespecificados, la odds ratio ajustada para la visita al servicio de urgencias, la hospitalización o la muerte fue de 0,58 con metformina, de 1,39 con ivermectina y de 1,17 con fluvoxamina. La odds ratio ajustada de hospitalización o muerte fue de 0,47 con metformina, de 0,73 con ivermectina y de 1,11 con fluvoxamina.

Ninguna de las tres medicaciones evaluadas evitó la aparición de hipoxemia, una visita al servicio de urgencias, la hospitalización o la muerte asociadas al Covid-19.

**(8).- Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VCC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2022.**

Desde el comienzo del COVID-19 la Infectious Disease Society of America (IDSA) nombró un comité de expertos para ir emitiendo recomendaciones de manejo preventivo y terapéutico de estos pacientes. Se trata de unas Guías vivas que se van actualizando periódicamente. Ahora se publican los datos correspondientes a mayo 2022 con una serie de 30 recomendaciones. Algunas de las más importantes son, a mi juicio, las siguientes:

1. Se recomienda no utilizar hidroxiclороquina, ni azitromicina ni su asociación. Ni tampoco ivermectina ni fluvoxamina. Tampoco colchicina.
2. No se recomienda utilizar profilaxis post-exposición ni tratamiento con lopinavir/ritonavir.
3. En pacientes graves hospitalizados (no críticos) se recomienda la dexametasona en enfermos que requieren oxigenoterapia.
4. Entre los pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderada, el panel de directrices de la IDSA sugiere no utilizar corticosteroides inhalados fuera del contexto de un ensayo clínico.
5. Entre los adultos hospitalizados con COVID-19 grave o crítico, progresivo, que tienen marcadores elevados de inflamación sistémica, se sugiere el uso de tocilizumab.
6. No se recomienda el uso de plasma de convalecientes.
7. En los pacientes (ambulatorios u hospitalizados) con COVID-19 leve o moderada con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, se sugiere el inicio de Remdesivir.
8. No se recomienda el uso de Famotidina.
9. En pacientes de alto riesgo y no vacunados se recomienda profilaxis post-exposición (variantes susceptibles) con tixagevimab/cilgavimab o con casirivimab/imdevimab.
10. En pacientes infectados con formas leves a moderadas y con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, se sugiere el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-SARS-CoV-2 con actividad contra las variantes regionales predominantes.
11. En lo referente a los Inhibidores de la cinasa Janus en adultos hospitalizados con COVID-19 grave se sugiere baricitinib con corticosteroides.
12. En pacientes ambulatorios con COVID-19 de leve a moderada y con alto riesgo de progresión a enfermedad grave, se sugiere iniciar nirmatrelvir/ritonavir en los cinco días siguientes al inicio de los síntomas. Si no hay otras alternativas, se sugiere Molnupiravir.

**(9).- Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, et al. Association Between Time to Source Control in Sepsis and 90-Day Mortality. JAMA Surg. 2022;157(9):817-26**

El control del foco de la sepsis se ha considerado siempre como un elemento que influye en la supervivencia. Sin embargo, la importancia de la rapidez con la que se elimina dicho foco no ha estado bien estudiado.

En este trabajo, se pretende determinar la asociación entre el tiempo de control del foco de sepsis y su impacto en la supervivencia.

Se ha hecho un estudio de cohorte en pacientes con sepsis adquirida en la comunidad. Se consideró un control temprano el control que se llevaba a cabo en menos de 6 horas y tardío el ocurrido entre 6 y 36 horas desde el inicio de la sepsis.

De 4.962 pacientes con sepsis el control del foco se produjo en una mediana (IQR) de 15,4 horas (5,5-21,7) después del inicio de la sepsis, con 1.315 pacientes (27%) sometidos a control temprano del foco (dentro de las 6 horas). La mortalidad bruta a los 90 días fue similar para el control temprano o tardío del foco ( $n = 177$  [14%] frente a  $n = 529$  [15%];  $p = 0,35$ ). Sin embargo, en los modelos multivariados, el control precoz de la fuente se asoció con una disminución de las probabilidades ajustadas al riesgo de mortalidad a los 90 días (aOR, 0,71; IC del 95%, 0,63-0,80). Esta asociación fue mayor entre las intervenciones gastrointestinales y abdominales (aOR, 0,56; IC del 95%, 0,43-0,80) y de tejidos blandos (aOR, 0,72; IC del 95%, 0,55-0,95) en comparación con las intervenciones ortopédicas y craneales (aOR, 1,33; IC del 95%, 0,96-1,83;  $p < 0,001$  para la interacción).

Por tanto, dar prioridad a la identificación rápida de los focos sépticos y al inicio de las intervenciones de control del foco puede reducir el número de muertes evitables entre los pacientes con sepsis.

**(10).- Thaden JT, Cantrell S, Dagher M, Tao Y, Ruffin F, Maskarinec SA, et al. Association of Follow-up Blood Cultures With Mortality in Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(9):e2232576.**

La obtención de hemocultivos de seguimiento (HCss) en pacientes con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es una práctica habitual y su resultado guía frecuentemente el pronóstico y la forma de tratamiento. Por el contrario, la necesidad de HCss en enfermos con Bacteriemias por Bacilos Gram negativos (BGNs) no está clara.

Los autores de este trabajo examinan si la obtención de HCss se asocia con una disminución de la mortalidad (pregunta 1) y si los HCss positivos son un marcador de riesgo de muerte (pregunta 2). Para ello llevan a cabo un meta-análisis cuidadoso. Seleccionan originalmente 3.495 estudios, de los que incluyeron 15 en el análisis (todos ellos no aleatorizados). En los 5 estudios ( $n = 4.378$  pacientes) que cumplieron los criterios para el análisis primario de la primera pregunta, la obtención de HCss se asoció con una disminución de la mortalidad. En lo relativo al riesgo de tener los HCss positivos se incluyeron los 9 estudios que investigaron el tema. Los HCss positivos se asociaron a una mayor mortalidad en comparación con los hemocultivos negativos (odds ratio, 2,27; IC del 95%, 1,54-3,34).

Las limitaciones de la literatura incluyeron la falta de estudios aleatorios y pocos análisis de subgrupos de pacientes.

Por tanto, los datos son muy débiles, pero parece que la obtención de HCss en pacientes con bacteriemia por BGNs sería una buena práctica y su positividad se asociaría a mal pronóstico.

**(11).- Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Breen J, Zelasky MT, et al. Sulopenem For The Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Pyelonephritis: A Phase 3 Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2022.**

Sulopenem, es un antibiótico  $\beta$ -lactámico tiopenemico, de amplio espectro que se está desarrollando para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes. Es activo contra especies de Enterobacterias BLEE o  $\beta$ -lactamasas de tipo AmpC que confieren resistencia a las cefalosporinas de tercera generación, similar

al ertapenem. Un aspecto muy interesante es que, además de una formulación intravenosa (IV)

sulopenem está disponible como profármaco oral (sulopenem etzadroxil-probenecid).

Esta formulación oral ofrece la opción de tratamiento en régimen ambulatorio, así como la posibilidad de desescalar de terapia IV a oral.

En este estudio los autores llevan a cabo un ensayo clínico en fase 3 para comparar 5 días de Sulopenem IV seguido de tratamiento con Sulopenem oral con 5 días de Ertapenem seguidos de tratamiento oral, bien con ciprofloxacino o con amoxicilina clavulánico, dependiendo de la sensibilidad del patógeno aislado.

Enrolan adultos hospitalizados con piuria, bacteriuria y signos y síntomas de ITUc que fueron asignados aleatoriamente a uno u otro tratamiento.

El criterio de valoración primario fue la respuesta clínica y microbiológica global combinada en la visita de prueba de curación del día 21.

De los 1.392 pacientes tratados, 444 y 440 fueron tratados con sulopenem y ertapenem, respectivamente, tuvieron un cultivo de orina positivo al inicio y fueron elegibles para los análisis de eficacia primarios. Se identificaron organismos productores de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en el 26,6% de los pacientes y patógenos no susceptibles a las fluoroquinolonas en el 38,6%.

Desafortunadamente, no se pudo demostrar la no inferioridad de sulopenem para el criterio de valoración principal respecto al régimen de comparación ( 67,8% frente a 73,9% diferencia, -6,1%; IC del 95%: -12,0, -0,1%). La diferencia se debió a la menor tasa de bacteriuria asintomática en el subgrupo de pacientes tratados con ertapenem que pasaron a recibir ciprofloxacino oral. No se observaron diferencias sustanciales en la respuesta global en ningún otro punto temporal. Tanto la formulación IV como la oral de sulopenem fueron bien toleradas y se compararon favorablemente con el régimen de comparación.

Veremos a ver como estos resultados dificultan o no el futuro de este fármaco tan interesante desde el punto de vista de la conveniencia terapéutica.

**(12).- Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, et al. Sulopenem or Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Phase 3 Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2022.**

En el mismo número de la revista del artículo anterior, aparece este trabajo complementario del otro. Se trata de mujeres con UTI no complicadas y el estudio compara la eficacia de sulopenem etzadroxil/probenecid (sulopenem oral) con 3 días de ciprofloxacino.

El criterio de valoración principal fue el éxito global, definido como la respuesta clínica y microbiológica, en el día 12. En los pacientes con patógenas iniciales no susceptibles a la ciprofloxacina, se comparó la superioridad del sulopenem sobre la ciprofloxacina; en los pacientes con patógenos iniciales susceptibles a la ciprofloxacina, se comparó la no inferioridad de los agentes. Utilizando pruebas estadísticas jerárquicas preespecificadas, el criterio de valoración primario se probó en la población combinada si se declaraba la superioridad o la no inferioridad en la población no susceptible o susceptible, respectivamente.

En la población no susceptible, sulopenem fue superior a ciprofloxacino, 62,6% frente a 36,0% (diferencia, 26,6%; IC 95%: 15,1-7,4;  $p < 0,001$ ). En la población susceptible, sulopenem no fue inferior a ciprofloxacino, 66,8% frente a 78,6% (diferencia, -11,8%; IC 95%: -18,0-5,6). La diferencia se debió a una mayor tasa de bacteriuria asintomática (BSA) tras el tratamiento en los pacientes que recibieron sulopenem. En el análisis combinado, sulopenem no fue inferior a ciprofloxacino, 65,6% frente a 67,9% (diferencia, -2,3%; IC del 95%: -7,9-3,3). La diarrea fue más frecuente en los pacientes que recibieron sulopenem (12,4% frente a 2,5%).

Los resultados nos hacen abundar en nuestra conclusión del artículo anterior con relación al futuro de este antibiótico.

**(13).- Nieuwenburg SA, Zondag HCA, Bruisten SM, Jongen VW, Schim van der Loeff MF, van Dam AP, et al. Detection of *Treponema pallidum* DNA During Early Syphilis Stages in Peripheral Blood, Oropharynx, Ano-Rectum and Urine as a Proxy for Transmissibility. Clin Infect Dis. 2022;75(6):1054-62.**

El diagnóstico de la sífilis puede ser un reto, especialmente en las fases asintomáticas y clínicas tempranas. Es particularmente difícil saber qué pacientes con el diagnóstico de sífilis son potencialmente transmisores de la enfermedad.

El estudio se realizó en el Centro de Salud Sexual de Ámsterdam. Se incluyeron hombres adultos que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), de los que se sospechaba que tenían sífilis. Se siguieron las definiciones de las directrices europeas de 2020 para el diagnóstico y estadiaje de la sífilis. Utilizando una PCR dirigida al gen *polA* de *Treponema pallidum* (TP-PCR), se analizaron las siguientes muestras de estudio sobre el ADN-TP: sangre periférica, hisopo orofaríngeo, hisopo ano-rectal y orina.

Entre noviembre de 2018 y diciembre de 2019 se incluyeron 293 HSH. Setenta pacientes tenían sífilis primaria, 73 sífilis secundaria, 86 sífilis latente temprana, 14 sífilis latente tardía, 23 sífilis tratada y 27 no tenían sífilis. Se detectó ADN-TP en al menos una muestra del estudio en 35/70 pacientes con sífilis primaria (2/70 sangre periférica, 7/70



orofaringe, 13/70 ano-recto y 24/70 orina); en 62/73 pacientes con sífilis secundaria (15/73 sangre periférica, 47/73 orofaringe, 37/73 ano-recto y 26/73 orina); y en 29/86 pacientes con sífilis latente temprana (5/86 sangre periférica, 21/86 orofaringe, 11/86 ano-recto y 6/86 orina). No se detectó ADN-TP en pacientes con sífilis latente tardía o sífilis tratada, ni en individuos sin sífilis.

El ADN-TP se detectó con frecuencia en varios tipos de muestras en ausencia de lesiones y apunta a que pudiera constituir un test complementario para el diagnóstico de los estadios iniciales de la sífilis presintomática.

**(14).- Rouhani S, Peñataro Yori P, Paredes Olortegui M, Lima AA, Ahmed T, Mduma ER, et al. The Epidemiology of Sapovirus in the Etiology, Risk Factors, and Interactions of Enteric Infection and Malnutrition and the Consequences for Child Health and Development (MAL-ED) Study: Evidence of Protection Following Natural Infection. Clin Infect Dis. 2022.**

El sapovirus es uno de los principales agentes de la enteritis viral aguda en los niños. Dado que no se ha incluido de forma rutinaria en las evaluaciones diagnósticas, la epidemiología y la historia natural de las infecciones por este virus siguen estando mal descritas.

Los autores siguen desde el nacimiento una cohorte de 1.715 niños de 8 países que aporta muestras de vigilancia (n = 35.620) y en episodios de diarrea (n = 6.868) mensualmente de 0 a 24 meses de edad. El sapovirus se detectó mediante una PCR cuantitativa, junto con otros enteropatógenos, utilizando tarjetas multiarray. Se utilizó una regresión logística para identificar los factores de riesgo, y se emplearon modelos longitudinales para estimar las tasas de incidencia y evaluar la evidencia de la inmunidad protectora.

Se detectaron sapovirus en el 24,7% (n = 1665) de las heces diarreicas y en el 12,8% (n = 4429) de las muestras de vigilancia mensual. Más del 90% de los niños se infectaron y el 60% experimentó diarrea por sapovirus en los dos primeros años de vida. La lactancia materna y un mayor nivel socioeconómico se asociaron a una menor incidencia de la infección y de enfermedad.

Los especímenes con sapovirus detectados tenían una mayor probabilidad de coinfección con rotavirus, astrovirus, adenovirus y Shigella .

La infección previa por sapovirus confirió una reducción del riesgo del 22% para la infección posterior y del 24% para la diarrea posterior.

Por tanto, el sapovirus es una causa común de diarrea en la primera infancia.

**(15).- Jheng JC, Tseng YT, Wang TH, Chen LF, Chung JY. Using neutrophil to lymphocyte ratio to predict discharge among geriatric patients with influenza infection in emergency department. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(34):e30261**

La proporción neutrófilos-linfocitos (NLR) se utiliza para predecir el pronóstico de varias enfermedades, como la COVID-19, la neumonía adquirida en la comunidad, la bacteriemia y la endocarditis. Sin embargo, nunca se ha informado de que el NLR prediga el alta del paciente en pacientes geriátricos con gripe. Este estudio retrospectivo de casos y controles incluyó a pacientes geriátricos ( $\geq 65$  años) con infección por el virus de la gripe que acudieron al servicio de urgencias de un centro médico entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2015. Se analizaron los datos demográficos, los signos vitales, los antecedentes, los subtipos de gripe, los resultados y la disposición. Se determinó el valor de corte del NLR óptimo para predecir el alta de los pacientes mediante el índice de Youden. También se evaluó la precisión del NLR para predecir el alta de los pacientes mediante regresión logística y análisis de características operativas del receptor. El estudio incluyó 409 pacientes geriátricos en el servicio de urgencias con una edad media de 79,5 años y una proporción de sexos aproximadamente igual. La NLR fue significativamente menor en el grupo que recibió el alta que en el que no lo hizo ( $5,8 \pm 3,7$  frente a  $9,7 \pm 8,4$ ). La regresión logística reveló que los pacientes con  $NLR \leq 6,5$  predecían el alta con una odds ratio de 3,62. La prueba de Hosmer-Lemeshow se calculó en 0,36, y el área ajustada bajo la curva fue de 0,75. El valor predictivo negativo de  $NLR \leq 6,5$ , para predecir el alta del paciente, fue del 91,8%. El  $NLR \leq 6,5$  es una herramienta de laboratorio sencilla y fácil de obtener para orientar a los médicos a la hora de dar de alta a los pacientes geriátricos con infección gripal en los servicios de urgencias saturados.

**(16).- Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med*. 2022;387(9):790-8.**

El inhibidor de la proteasa oral nirmatrelvir ha demostrado una eficacia sustancial en pacientes de alto riesgo y no vacunados infectados por la variante B.1.617.2 (delta) del coronavirus del SARS-CoV-2. Los datos relativos a la eficacia del nirmatrelvir en la prevención de la Covid-19 causada por la variante B.1.1.529 (omicron) son limitados.

Los autores de estos datos, pertenecientes a instituciones de salud de Israel obtuvieron datos de todos los miembros de los Servicios de Salud de Clalit que tenían 40 años de edad o más al inicio del período de estudio y que fueron evaluados como elegibles para recibir la terapia con nirmatrelvir durante la oleada omicron. Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con covariables dependientes del tiempo para estimar la asociación del tratamiento con nirmatrelvir con la hospitalización y la muerte por Covid-19, con ajuste por factores sociodemográficos, enfermedades coexistentes y estado de inmunidad al SARS-CoV-2 anterior.

Un total de 109.254 pacientes cumplieron los criterios de elegibilidad, de los cuales 3.902 (4%) recibieron nirmatrelvir durante el periodo de estudio. Entre los pacientes de 65 años o más, la tasa de hospitalización debida a Covid-19 fue de 14,7 casos por 100.000 personas-día entre los pacientes tratados, en comparación con 58,9 casos por 100.000 personas-día entre los pacientes no tratados. La razón de riesgo ajustada para la muerte debida a Covid-19 fue de 0,21 (IC del 95%, 0,05 a 0,82).

Entre los pacientes de 40 a 64 años de edad, la tasa de hospitalización debida a Covid-19 fue de 15,2 casos por 100.000 personas-día entre los pacientes tratados y de 15,8 casos por 100.000 personas-día entre los pacientes no tratados (cociente de riesgos ajustado, 0,74; IC del 95%, 0,35 a 1,58). La razón de riesgo ajustada para la muerte debida a Covid-19 fue de 1,32 (IC del 95%, 0,16 a 10,75).

Por tanto, entre los pacientes de 65 años o más, las tasas de hospitalización y muerte debidas a Covid-19 fueron significativamente menores entre los que recibieron nirmatrelvir que entre los que no lo recibieron. No se encontraron pruebas de beneficio en los adultos más jóvenes.

**(17).- Sachs JD, Karim SSA, Akin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. Lancet. 2022;400(10359):1224-80.**

En este artículo se recogen las conclusiones que la Comisión creada por el Lancet en julio de 2020 obtiene sobre la COVID-19, los errores del pasado y las lecciones para el futuro.

A 31 de mayo de 2022, había entre 6 y 9 millones de muertes comunicadas y 17,2 millones de muertes estimadas por COVID-19. Esta asombrosa cifra de muertes es una profunda tragedia y revela un enorme fracaso mundial a múltiples niveles. Demasiados gobiernos no han respetado las normas básicas de racionalidad institucional y transparencia, demasiadas personas -a menudo influidas por la desinformación- han faltado al respeto y han protestado contra las precauciones básicas de salud y las principales potencias del mundo no han colaborado para controlar la pandemia.

Los múltiples fallos de la cooperación internacional incluyen (1) la falta de notificación oportuna del brote inicial de COVID-19; (2) los costosos retrasos en reconocer la crucial vía de exposición aérea del SARS-CoV-2 y en la aplicación de medidas adecuadas a nivel nacional y mundial para frenar la propagación del virus; (3) la falta de coordinación entre países en lo que respecta a las estrategias de supresión; (4) el fracaso de los gobiernos para examinar las pruebas y adoptar las mejores prácticas para controlar la pandemia y gestionar los efectos económicos y sociales de otros países; (5) el déficit de financiación mundial para los países de ingresos bajos y

de ingresos bajos y medios, según la clasificación del Banco Mundial; (6) la incapacidad de garantizar un suministro y la distribución equitativa de productos básicos incluyendo equipos de protección, diagnósticos, medicamentos, dispositivos médicos y vacunas especialmente para los países de ingresos bajos y medios; (7) la falta de datos oportunos, precisos y sistemáticos sobre las infecciones, muertes, variantes virales, respuestas del sistema sanitario y consecuencias sanitarias indirectas; (8) la escasa aplicación de los niveles adecuados de las normas de bioseguridad en el de la pandemia, lo que aumenta la posibilidad de un brote relacionado con los laboratorios; (9) el fracaso en la lucha contra la desinformación sistemática; y (10) la falta de redes de seguridad mundiales y nacionales para proteger a las poblaciones vulnerabilidad.

Este informe de la Comisión pretende contribuir a una nueva era de cooperación multilateral basada en instituciones fuertes de la ONU para reducir los peligros de la COVID-19, prevenir la próxima pandemia y permitir que el mundo alcance los objetivos

acordados de desarrollo sostenible, derechos humanos y la paz que los gobiernos se han comprometido a perseguir como miembros de la ONU

La sección 1 de este informe de la Comisión ofrece un marco conceptual para entender las pandemias. La sección 2 ofrece una cronología comentada de la COVID-19 y las conclusiones temáticas sobre varias cuestiones. La sección 3 presenta recomendaciones políticas, en particular en torno a la cooperación, cooperación multilateral centrada en la OMS para hacer frente a

a las crisis sanitarias mundiales, y en torno a las inversiones en la preparación para de las futuras crisis sanitarias a través de sistemas sanitarios nacionales de salud y la financiación internacional y la cooperación tecnológica con las regiones de bajos ingresos del mundo.

**(18).- Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. Clin Infect Dis. 2022;75(6):1006-13.**

Los autores de este estudio evalúan la seguridad del tratamiento de la tuberculosis multirresistente (TB-MDR) que puede ser un problema para poder finalizar el mismo.

Llevan a cabo un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico (16 países) que informa sobre la incidencia y la frecuencia de acontecimientos adversos de especial interés clínico (AESI) entre los pacientes que recibieron un tratamiento contra la TB MDR/RR que contenía bedaquilina y/o delamanida. Los AESI se definieron “a priori” como acontecimientos importantes causados por bedaquilina, delamanida, linezolid, los inyectables y otros fármacos de uso común. También se informó de la aparición de estos eventos según la exposición al agente probablemente causante.

Entre los 2.296 pacientes, las IAES clínicamente más comunes fueron la neuropatía periférica (26,4%), la depleción electrolítica (26,0%) y la pérdida de audición (13,2%), con una incidencia por 1.000 meses-persona de tratamiento de 21,5, 20,7 y 9,7 respectivamente. El intervalo QT se prolongó en el 2,7% o 1,8 /1000 personas-mes de tratamiento. Los pacientes que recibieron inyectables (N = 925) y linezolid (N = 1826) fueron los más propensos a experimentar eventos durante la exposición. La pérdida de audición, la insuficiencia renal aguda o la depleción electrolítica se produjeron en un 36,8% o 72,8 veces/1000 personas-mes de exposición a los fármacos inyectables. La neuropatía periférica, la neuritis óptica y/o la mielosupresión se produjeron en un 27,8% o 22,8 veces/1000 personas-mes de exposición al linezolid.

Los EA relacionados con frecuencia con linezolid y los fármacos inyectables fueron más comunes que los atribuidos con frecuencia a bedaquilina y delamanida. El seguimiento del tratamiento de la TB-MDR y la duración de los fármacos deberían reflejar los perfiles de seguridad esperados de las combinaciones de fármacos.

**(19).- Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387(9):810-23.**

El régimen de bedaquilina-pretomanida-linezolid ha demostrado tener una eficacia del 90% contra la tuberculosis altamente resistente a los medicamentos, pero la incidencia de efectos adversos con 1200 mg de linezolid al día ha sido elevada. No está claro cuál es la dosis adecuada de linezolid y la duración del tratamiento con este agente para minimizar los efectos tóxicos y mantener al mismo tiempo la eficacia contra la tuberculosis altamente resistente a los medicamentos.

Este estudio incluye pacientes con tuberculosis extremadamente resistente (XDR) (es decir, resistente a la rifampicina, a una fluoroquinolona y a un aminoglucósido), tuberculosis pre-XDR (es decir, resistente a la rifampicina y a una fluoroquinolona o a un aminoglucósido), o tuberculosis resistente a la rifampicina que no respondía al tratamiento o para la que se había suspendido un régimen de segunda línea debido a los efectos secundarios. Se asignó aleatoriamente a los participantes a recibir bedaquilina durante 26 semanas (200 mg diarios durante 8 semanas y luego 100 mg diarios durante 18 semanas), pretomanid (200 mg diarios durante 26 semanas) y linezolid diario a una dosis de 1200 mg durante 26 semanas o 9 semanas o 600 mg durante 26 semanas o 9 semanas. El criterio de valoración primario en la población modificada por intención de tratar fue la incidencia de un resultado desfavorable, definido como fracaso del tratamiento o recaída de la enfermedad (clínica o bacteriológica) a las 26 semanas de finalizar el tratamiento. También se evaluó la seguridad.

En total se enrolaron 181 participantes, el 88% de los cuales tenía tuberculosis XDR o pre-XDR. Entre los participantes que recibieron bedaquilina-pretomanid-linezolid con linezolid a una dosis de 1.200 mg durante 26 semanas o 9 semanas o 600 mg durante 26 semanas o 9 semanas, el 93%, 89%, 91% y 84%, respectivamente, tuvieron un resultado favorable; se produjo neuropatía periférica en el 38%, 24%, 24% y 13%, respectivamente; se produjo mielosupresión en el 22%, 15%, 2% y 7%, respectivamente; y se modificó la dosis de linezolid (es decir, interrumpida, reducida o suspendida) en el 51%, 30%, 13% y 13%, respectivamente. La neuropatía óptica se desarrolló en 4 participantes (9%) que habían recibido linezolid a una dosis de 1200 mg durante 26 semanas; todos los casos se resolvieron. Seis de los siete resultados microbiológicos desfavorables a lo largo de 78 semanas de seguimiento se produjeron en participantes asignados a los grupos de linezolid de 9 semanas.

Por tanto, entre el 84 y el 93% de los participantes de los cuatro grupos de tratamiento con bedaquilina-pretomanida-linezolid tuvieron un resultado favorable. La relación riesgo-beneficio global favoreció al grupo que recibió el régimen de tres fármacos con linezolid a una dosis de 600 mg/día durante 26 semanas, con una menor incidencia de acontecimientos adversos notificados y menos modificaciones de la dosis de linezolid.

**(20).- Kullar R, Chisari E, Snyder J, Cooper C, Parvizi J, Sniffen J. Next-Generation Sequencing Supports Targeted Antibiotic Treatment for Culture Negative Orthopedic Infections. Clin Infect Dis. 2022.**

El aislamiento de un patógeno infeccioso puede ser un reto en algunos pacientes con enfermedades infecciosas activas y clínicamente aparentes. A pesar de los esfuerzos realizados en el laboratorio de microbiología para mejorar la sensibilidad del cultivo en las infecciones asociadas a implantes ortopédicos, la información clínicamente relevante a menudo no alcanza las expectativas. El tratamiento de las infecciones articulares periprotésicas (IAP) constituye un excelente ejemplo del uso y las ventajas de las nuevas

tecnologías de diagnóstico para complementar el rendimiento, a menudo inadecuado, de los métodos de cultivo tradicionales, ya que un porcentaje considerable de las infecciones ortopédicas son negativas al cultivo. La secuenciación de nueva generación (NGS) tiene el potencial de mejorar este rendimiento. La introducción de diagnósticos moleculares en la práctica puede proporcionar información crítica sobre la naturaleza de los organismos infecciosos y permitir un tratamiento específico en estas situaciones que, de otro modo, serían un reto. Este artículo de revisión describe el estado actual de los conocimientos relacionados con el uso y el potencial de la NGS para diagnosticar infecciones, en particular en el contexto de las IPJ.

## REFERENCIAS

1. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, Walsh SR, Essink B, Brosz A, et al. A Bivalent Omicron-Containing Booster Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2022.
2. Wildenthal JA, Atkinson A, Lewis S, Sayood S, Nolan NS, Cabrera NL, et al. Outcomes of Partial Oral Antibiotic Treatment for Complicated *S. aureus* Bacteremia in People Who Inject Drugs. *Clin Infect Dis*. 2022.
3. Van Heuverswyn J, Valik JK, van der Werff SD, Hedberg P, Giske C, Naucler P. Association between time to appropriate antimicrobial treatment and 30-day mortality in patients with bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022.
4. Aranda J, Oriol I, Feria L, Abelenda G, Rombauts A, Simonetti AF, et al. Persistent COVID-19 symptoms 1 year after hospital discharge: A prospective multicenter study. *PLoS One*. 2022;17(10):e0275615.
5. Doub JB, Johnson AJ, Nandi S, Ng V, Manson T, Lee M, et al. Experience Using Adjuvant Bacteriophage Therapy for the Treatment of 10 Recalcitrant Periprosthetic Joint Infections: A Case Series. *Clin Infect Dis*. 2022.
6. Simon SP, Li R, Silver M, Andrade J, Tharian B, Fu L, et al. Comparative Outcomes of *Candida auris* Bloodstream Infections: A Multicenter Retrospective Case-control Study. *Clin Infect Dis*. 2022;Sep 5;ciac735. doi: 10.1093/cid/ciac735. Online ahead of print.
7. Bramante CT, Huling JD, Tiganelli CJ, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, et al. Randomized Trial of Metformin, Ivermectin, and Fluvoxamine for Covid-19. *N Engl J Med*. 2022;387(7):599-610.
8. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Baden L, Cheng VCC, Edwards KM, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022.
9. Reitz KM, Kennedy J, Li SR, Handzel R, Tonetti DA, Neal MD, et al. Association Between Time to Source Control in Sepsis and 90-Day Mortality. *JAMA Surg*. 2022;157(9):817-26.
10. Thaden JT, Cantrell S, Dagher M, Tao Y, Ruffin F, Maskarinec SA, et al. Association of Follow-up Blood Cultures With Mortality in Patients With Gram-Negative Bloodstream Infections: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2232576.
11. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Breen J, Zelasky MT, et al. Sulopenem For The Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Pyelonephritis: A Phase 3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2022.

12. Dunne MW, Aronin SI, Das AF, Akinapelli K, Zelasky MT, Puttagunta S, et al. Sulopenem or Ciprofloxacin for the Treatment of Uncomplicated Urinary Tract Infections in Women: A Phase 3 Randomized Trial. *Clin Infect Dis.* 2022.
13. Nieuwenburg SA, Zondag HCA, Bruisten SM, Jongen VW, Schim van der Loeff MF, van Dam AP, et al. Detection of *Treponema pallidum* DNA During Early Syphilis Stages in Peripheral Blood, Oropharynx, Ano-Rectum and Urine as a Proxy for Transmissibility. *Clin Infect Dis.* 2022;75(6):1054-62.
14. Rouhani S, Peñataro Yori P, Paredes Olortegui M, Lima AA, Ahmed T, Mduma ER, et al. The Epidemiology of Sapovirus in the Etiology, Risk Factors, and Interactions of Enteric Infection and Malnutrition and the Consequences for Child Health and Development (MAL-ED) Study: Evidence of Protection Following Natural Infection. *Clin Infect Dis.* 2022.
15. Jheng JC, Tseng YT, Wang TH, Chen LF, Chung JY. Using neutrophil to lymphocyte ratio to predict discharge among geriatric patients with influenza infection in emergency department. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(34):e30261.
16. Arbel R, Wolff Sagy Y, Hoshen M, Battat E, Lavie G, Sergienko R, et al. Nirmatrelvir Use and Severe Covid-19 Outcomes during the Omicron Surge. *N Engl J Med.* 2022;387(9):790-8.
17. Sachs JD, Karim SSA, Akinin L, Allen J, Brosbøl K, Colombo F, et al. The Lancet Commission on lessons for the future from the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2022;400(10359):1224-80.
18. Hewison C, Khan U, Bastard M, Lachenal N, Coutisson S, Osso E, et al. Safety of Treatment Regimens Containing Bedaquiline and Delamanid in the endTB Cohort. *Clin Infect Dis.* 2022;75(6):1006-13.
19. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, Howell P, Mikiashvili L, Ngubane N, et al. Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2022;387(9):810-23.
20. Kullar R, Chisari E, Snyder J, Cooper C, Parvizi J, Sniffen J. Next-Generation Sequencing Supports Targeted Antibiotic Treatment for Culture Negative Orthopedic Infections. *Clin Infect Dis.* 2022.

[REGRESE AL BOLETÍN](#)