



# SEIP

Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica

Octubre 2024

## Grupo de Trabajo de Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria

### Revisor

David Aguilera Alonso. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

### Introducción

Desde la pasada edición de la Jornada de infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria en pediatría, organizada en Madrid, se incluye una mesa titulada "The best of the year", sobre los artículos más relevantes del pasado año en infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. En la última edición de esta jornada, la novena, llevada a cabo en octubre en el Hospital Gregorio Marañón, tuvimos la suerte de contar con la presentación de la selección de artículos de tres referentes en distintas áreas de las enfermedades infecciosas: Microbiología (Emilia Cercenado, microbióloga del H. Gregorio Marañón), Farmacia (José Manuel Caro) y Enfermedades infecciosas pediátricas (Luis Escosa). En esta lectura comentada se presentan de forma resumida los artículos que fueron discutidos, divididos por las tres áreas temáticas abordadas

### Microbiología

**J Michael Miller, et al. Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2024 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM). Clinical Infectious Diseases, 2024;, ciae104, <https://doi.org/10.1093/cid/cae104>**

Última actualización de la reputada guía de pruebas microbiológicas de las sociedades norteamericanas de infecciosas y de microbiología (IDSA y ASM). Contiene de forma detallada las pruebas microbiológicas según el tipo de muestra, incluyendo también las particularidades en el paciente pediátrico.

**Zalmanovich A, et al. The Yield of One vs. Two Blood Cultures in Children: Under-Detection and Over-Testing. Antibiotics (Basel). 2024 Jan 23;13(2):113. doi: 10.3390/antibiotics13020113.**

Estudio realizado en todos los hospitales de Israel con servicios de Pediatría (2019-2021). Evalúa el rendimiento de extraer dos hemocultivos en lugar de un hemocultivo. Se detectó un patógeno en 1687/160.964 (1,0%) de los episodios de un solo hemocultivo y en 1567/17.738 (8,9%) de los episodios de dos cultivos ( $p < 0,001$ ). El rendimiento fue significativamente diferente incluso cuando se consideró solo el primer hemocultivo en los episodios de dos cultivos: 1,0% frente a 7,5%. Entre 1576 episodios de dos cultivos que fueron positivos para un patógeno, el patógeno se detectó solo en el segundo cultivo en 252 (16,0%).

**Walsh TJ, et al. Prospective observational pilot study of the T2Resistance panel in the T2Dx system for detection of resistance genes in bacterial bloodstream infections. J Clin Microbiol. 2024 Apr 10;62(4):e0129623. doi: 10.1128/jcm.01296-23.**

Analiza el rendimiento diagnóstico de un test para detectar genes de resistencia a antibióticos basado en T2R (PCR multiplex + resonancia magnética). Es un estudio prospectivo en dos centros que compara con antibiograma fenotípico y con métodos moleculares. Incluye 59 pacientes con 25 genes de resistencia. La sensibilidad del test fue 100% para todos excepto para KPC (87,5%). Impacto clínico en ajuste de tratamientos: 32 retiradas de antibióticos innecesarios, 17 escaladas (KPC). Demostró una alta sensibilidad en pacientes con bacteriemia, y una reducción en 90% el tiempo de detección de resistencia

**Bryson AL, et al.. Cefazolin as a predictor of urinary cephalosporin activity in indicated Enterobacteriales. J Clin Microbiol. 2024 Apr 10;62(4):e0078821. doi: 10.1128/jcm.00788-21.**

Artículo de revisión que evalúa la evidencia del uso de cefazolina como marcador subrogado de sensibilidad a otras cefalosporinas orales en Enterobacteriales (*E. coli*, *K. pneumoniae* y *P. mirabilis*). Así, es capaz de predecir la sensibilidad a cefalexina, cefuroxima, cefaclor, cefdinir, cefpodoxima, cefprozil, loracarbef. Por otro lado, las cepas resistentes a cefazolina pueden ser sensibles a cefuroxima, cefdinir y cefpodoxima.

**European Centre for Disease Prevention and Control. Emergence of hypervirulent Klebsiella pneumoniae ST23 carrying carbapenemase genes in EU/EEA countries. 17 March 2021. ECDC: Stockholm; 2021.**

Describe la diseminación del linaje hipervirulento de *Klebsiella pneumoniae* hvKp ST23-K1 portador de carbapenemasas en varios países la Unión Europea. Desde 2021 se evidencia un aumento de casos de esta cepa hipervirulenta, con un aumento de 4 a 10 países y de 12 a 143 cepas. Convergencia de virulencia y resistencia: portadoras de carbapenemasas OXA-48, NDM, VIM. Transmisión entre diferentes centros hospitalarios. Riesgo de diseminación entre países: impacto en morbilidad y mortalidad. Con todo esto, los autores consideran necesaria la detección rápida, vigilancia y control de esta cepa.

**Uribe G, et al. Evaluation of Fourier transform-infrared spectroscopy (FT-IR) as a control measure for nosocomial outbreak investigations. J Clin Microbiol. 2023 Oct 24;61(10):e0034723. doi: 10.1128/jcm.00347-23.**

Este estudio realiza una evaluación retrospectiva mediante FTIR (Fourier transform infrared spectroscopy) de brotes nosocomiales previamente analizados mediante WGS, incluyendo 14 brotes (98 aislados). FTIR es una espectroscopía de infrarrojos con transformada de Fourier (espectrometría de masas). Analiza la absorción en el espectro infrarrojo de enlaces específicos presentes en distintos grupos de moléculas. Se trata de un sistema automatizado que permite el tipado molecular en tiempo real para el seguimiento de brotes. Esta técnica muestra ser una buena herramienta para implementar como cribado en el estudio de brotes, pudiendo reducir el número de análisis a realizar mediante WGS al 50% en bacilos Gram-negativos y un 48% en *S. aureus*.

## Farmacia

**Dulhunty JM, et al. Continuous vs Intermittent  $\beta$ -Lactam Antibiotic Infusions in Critically Ill Patients With Sepsis: The BLING III Randomized Clinical Trial. JAMA. 2024 Aug 27;332(8):629-637. doi: 10.1001/jama.2024.9779.**

Ensayo clínico multicéntrico realizado en 104 UCIs de 7 países que incluyó pacientes de más de 18 años con sepsis. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir el B-lactámico elegido mediante infusión continua (n = 3498) o intermitente (n = 3533) durante una duración del tratamiento determinada por el médico o hasta el alta de la UCI. Este estudio no demostró diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días. La curación clínica fue mayor en el grupo de infusión continua versus intermitente (55,7% vs 50,0%, diferencia absoluta: 5,7% [IC 95%, 2,4% a 9,1%]).

**Budai KA, et al. Extended infusion of  $\beta$ -lactams significantly reduces mortality and enhances microbiological eradication in paediatric patients: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023 Nov 2;65:102293. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102293.**

Revisión sistemática que analiza la eficacia y seguridad de la perfusión extendida o continua con la infusión corta e intermitente de  $\beta$ -lactámicos en pacientes menores de 21 años de edad. En el metanálisis se incluyeron 19 estudios (4.195 pacientes). La perfusión extendida se asoció con una mortalidad por todas las causas significativamente menor. La erradicación microbiológica temprana fue mayor con la perfusión extendida, pero la curación clínica no difirió significativamente entre los dos grupos.

**López-Cortés LE, et al. Efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal  $\beta$ -lactams in bloodstream infections due to Enterobacterales (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. Lancet Infect Dis. 2024 Apr;24(4):375-385. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00686-2.**

Ensayo clínico abierto, pragmático y aleatorizado en 21 hospitales españoles. Fueron elegibles los pacientes con bacteriemia causada por Enterobacterales sensibles a una de las opciones de desescalada y tratados empíricamente con un  $\beta$ -lactámico antipseudomónico. Los pacientes fueron aleatorizados al grupo desescalada o a continuar con el  $\beta$ -lactámico

antipseudomónico. 171 fueron asignados aleatoriamente al grupo de desescalada y 173 al grupo de control. 148 (90%) pacientes en el grupo de desescalada y 148 (89%) en el grupo de control tuvieron curación clínica (diferencia de riesgo: 1,6%, IC 95%: -5,0 a 8,2). El número de eventos adversos reportados fue 219 en el grupo de desescalada y 175 en el grupo de control, de estos. Siete (5%) de los 164 pacientes en el grupo de desescalada y nueve (6%) de los 167 pacientes en el grupo de control murieron durante los 60 días de seguimiento. Este estudio demuestra que la desescalada de los  $\beta$ -lactámicos antipseudomónicos en la bacteriemia por Enterobacterales en adultos no fue inferior a continuar con el fármaco antipseudomónico empírico.

**Groll AH, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Letemovir for Cytomegalovirus Prophylaxis in Adolescent Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Mar 1;43(3):203-208. doi: 10.1097/INF.0000000000004208.**

Estudio de fase 2b, multicéntrico y abierto, en el que 28 adolescentes (12-18 años) receptores de alo-HCT recibieron 480 mg de letermovir (240 mg con ciclosporina A) una vez al día por vía oral o intravenosa. 12 casos tuvieron datos de PK disponibles para el análisis. Este estudio demuestra que la administración de dosis de letermovir para adultos en esta cohorte de adolescentes resultó en exposiciones dentro de los márgenes establecidos para adultos y se asoció con una seguridad y eficacia similares a las de los adultos. Los resultados respaldan una dosis de letermovir de 480 mg (240 mg con CsA) en adolescentes receptores de alo-HCT.

**Luque S, et al. Therapeutic Drug Monitoring of antibiotic and antifungal drugs in paediatric and newborn patients. Consensus Guidelines of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP). *An Pediatr (Engl Ed).* 2024 Sep;101(3):190-207. doi: 10.1016/j.anpede.2024.05.001**

Documento de consenso, elaborado entre la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP), que describe la evidencia disponible sobre las indicaciones de la monitorización terapéutica de antibióticos y antifúngicos en pacientes neonatales y pediátricos, y proporciona recomendaciones prácticas para su monitorización y ajuste de dosis, con el fin de optimizar el tratamiento, maximizando su eficacia y seguridad.

## Enfermedades infecciosas pediátricas

**Ehrenzeller S, Klompas M. Association Between Daily Toothbrushing and Hospital-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Intern Med.* 2024 Feb 1;184(2):131-142. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.6638.**

Revisión sistemática que evalúa si el cepillado diario de los dientes se asocia con tasas más bajas de neumonía adquirida en el hospital. Un total de 15 ensayos clínicos fueron analizados, incluyendo 10.742 pacientes (2.033 en la UCI y 8.709 en unidades fuera de la

UCI). El metaanálisis muestra que el cepillado de dientes se asocia con un riesgo significativamente menor de neumonía adquirida en el hospital (RR 0,67 [IC 95 %, 0,56-0,81]) y mortalidad en la UCI (RR 0,81 [IC del 95 %, 0,69-0,95]).

**Browne K, et al. Investigating the effect of enhanced cleaning and disinfection of shared medical equipment on health-care-associated infections in Australia (CLEEN): a stepped-wedge, cluster randomised, controlled trial. Lancet Infect Dis. 2024 Aug 13:S1473-3099(24)00399-2. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00399-2.**

Ensayo escalonado, aleatorizado por conglomerados y controlado en diez salas de un solo hospital ubicado en Australia, que evalúa el efecto de una mejor limpieza y desinfección de equipos médicos compartidos sobre las infecciones asociadas con la asistencia sanitaria en pacientes hospitalizados. En la fase de intervención, un paquete de limpieza multimodal incluyó 3 horas adicionales por día laborable para la limpieza y desinfección dedicada de equipos médicos compartidos por parte de 21 miembros del personal de limpieza dedicado, con educación, auditoría y retroalimentación continua. En el análisis ajustado hubo una reducción relativa de -34,5% (-50,3 a -17,5) en las IRAS después de la intervención (OR 0,62, IC 95%: 0,45 a 0,80; p =0,0006).

**Kaasch AJ, et al. 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.**

Ensayo abierto, aleatorizado, controlado y de no inferioridad realizado en 31 hospitales de 4 países distintos, que asignó al azar a pacientes adultos con bacteriemia por *S. aureus* de bajo riesgo después de 5 a 7 días de tratamiento antimicrobiano intravenoso activo a recibir antibioterapia oral o continuar con la antibioterapia intravenosa estándar. Se analizó un endpoint compuesto que incluía cualquier complicación relacionada con la infección (bacteriemia por *S. aureus* recurrente, infección profunda y mortalidad atribuible a la infección) dentro de los 90 días. 213 pacientes fueron aleatorizados para cambiar a terapia oral (n=108) o continuar con la terapia intravenosa (n=105). En el grupo de cambio oral, 14 (13%) participantes cumplieron el endpoint primario versus 13 (12%) en el grupo intravenoso, con una diferencia de tratamiento de 0,7% (IC 95%: -7,8 a 9,1; p=0,013). Por tanto, el paso secuencial a vía oral en adultos con bacteriemia de bajo riesgo por *S. aureus* parece ser una opción no inferior que la tradicional estrategia de mantener la antibioterapia intravenosa durante todo el tratamiento.

**Omrani AS, et al. Switch to oral antibiotics in Gram-negative bacteraemia: a randomized, open-label, clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2024 Apr;30(4):492-498. doi: 10.1016/j.cmi.2023.10.014.**

Ensayo clínico aleatorizado, de no inferioridad, multicéntrico, que incluyó 11 hospitales en 4 países, con bacteriemia monomicrobiana por Enterobacterales, que hubieran recibido 3-5 días de antibioterapia intravenosa microbiológicamente activa, estando el paciente afebril y hemodinámicamente estable durante  $\geq 48$  horas, con control del foco. El endpoint primaria fue el fracaso terapéutico, definido como muerte, necesidad de tratamiento antimicrobiano

adicional, recaída microbiológica o reingreso relacionado con la infección dentro de los 90 días. El fracaso terapéutico se produjo en 21/82 (25,6%) en el grupo IV y en 18/83 (21,7%) en el grupo oral (diferencia de riesgo -3,7%, IC 95%: -16,6% a 9,2%). Las proporciones de sujetos con eventos adversos fueron similares. Por tanto, el paso a vía oral en bacteriemias por Enterobacterales en adultos con buena evolución clínica parece ser una opción segura.

**Holland TL, et al. Ceftobiprole for Treatment of Complicated Staphylococcus aureus Bacteremia. N Engl J Med. 2023 Oct 12;389(15):1390-1401. doi: 10.1056/NEJMoa2300220.**

Ensayo de fase 3, doble ciego, de no inferioridad, que asignó aleatoriamente a adultos con bacteriemia complicada por *S. aureus* en una proporción 1:1 para recibir ceftobiprol o daptomicina más aztreonam opcional (según criterio de sus médicos). El endpoint primario fue el éxito terapéutico a los 70 días de la aleatorización, definido como supervivencia, erradicación de la bacteriemia, mejoría de los síntomas, ausencia de nuevas complicaciones relacionadas con la bacteriemia por *S. aureus* y no haber requerido administración de antibióticos adicionales. Un total de 132/189 pacientes (69,8%) en el grupo de ceftobiprol y 136/198 pacientes (68,7%) en el grupo de daptomicina alcanzaron el éxito terapéutico (diferencia ajustada: 2,0%; IC 95%, -7,1 a 11.1). Así, ceftobiprol fue no inferior a daptomicina en cuanto al éxito terapéutico en pacientes adultos con bacteriemia complicada por *S. aureus*.

**Torres JP, et al. Efficacy and safety of withholding antimicrobial therapy in children with cancer, fever, and neutropenia, with a demonstrated viral respiratory infection: a randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect. 2024 Aug;30(8):1029-1034. doi: 10.1016/j.cmi.2024.04.007.**

Estudio prospectivo, multicéntrico, de no inferioridad, aleatorizado, en niños atendidos con neutropenia febril por cáncer en siete hospitales de Chile. Los niños con un resultado positivo para un patógeno viral respiratorio y negativo para un patógeno bacteriano que tuvieron una evolución favorable después de 48 a 72 horas de terapia antimicrobiana fueron asignados al azar para mantener o suspender la terapia antimicrobiana. Un total de 301 tuvieron un virus respiratorio como único microorganismo identificado, de los cuales 139 tuvieron una evolución favorable a las 48-72 horas y fueron aleatorizados, 70 a mantener y 69 a retirar la terapia antimicrobiana. La mediana de días de tratamiento antimicrobiano fue de 5 (RIC 3-6) en el grupo control versus 3 (RIC 3-6) días en el grupo de intervención ( $p < 0,001$ ), con una frecuencia similar de resolución sin incidentes 66/70 (94%) y 66/69 (96%), con un riesgo relativo de 1,01 (IC del 95%: 0,93 a 1,09), y un número similar de días de fiebre y días de hospitalización. No se presentaron casos de sepsis, ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos ni fallecimientos.

**Wintjes N, et al. Stopping antibacterial prophylaxis in pediatric allogeneic hematopoietic cell transplantation: An internal audit. Transpl Infect Dis. 2024 Feb;26(1):e14211. doi: 10.1111/tid.14211.**

Auditoría retrospectiva en un solo centro que incluyó a todos los pacientes pediátricos con trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico trasplantados antes y después de suspender la profilaxis antibacteriana de rutina con penicilina, metronidazol y ciprofloxacina

al inicio del régimen de acondicionamiento. Se realizaron un total de 257 TPH alogénicos en 249 pacientes. De estos, 104 se realizaron antes (cohorte 1) y 153 después (cohorte 2) de suspender la profilaxis. La supervivencia global hasta el alta fue del 90,4% en la cohorte 1 y del 96,1% en la cohorte 2 ( $p = 0,06$ ). No se observaron diferencias en la aparición de fiebre (92,3 vs. 94,1%;  $p = 0,57$ ) ni de infecciones bacterianas (34,6 vs. 25,5%;  $p = 0,11$ ). La mediana del número de días con agentes antibacterianos fue significativamente menor en la cohorte 2 (39 frente a 34;  $p = 0,002$ ).

## Conclusiones

En el año 2024 y finales del 2023 se han publicado estudios muy relevantes relativos a las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Entre los aspectos tratados, destacan las estrategias de desescalada en antibioterapia o de paso precoz a vía oral, las estrategias de optimización en la administración de B-lactámicos, la evaluación de nuevos antimicrobianos, o las técnicas diagnósticas que ofrecen resultados más rápidos que las técnicas convencionales, entre otros temas. Aunque la mayoría de los estudios incluidos en esta revisión fueron realizados en pacientes adultos, mucho de los resultados son potencialmente extrapolables al paciente pediátrico. Sin embargo, sería relevante plantear estudios similares en población pediátrica, para evaluar si se replican los resultados objetivados en pacientes adultos y basar las recomendaciones en nuestro grupo poblacional en el máximo nivel de evidencia.