



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

Lancet Respiratory Medicine; Lancet Infectious Diseases; eBioMedicine.

Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial.

Lancet Respiratory Medicine.

Mo Y, Booraphun S, Li AY, Domthong P, Kayastha G, Lau YH, Chetchotisakd P, Limmathurotsakul D, Tambyah PA, Cooper BS; REGARD-VAP investigators. Individualised, short-course antibiotic treatment versus usual long-course treatment for ventilator-associated pneumonia (REGARD-VAP): a multicentre, individually randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet Respir Med.* 2024 May;12(5):399-408. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00418-6. PMID: 38272050.

La neumonía asociada a ventilación mecánica se relaciona con una mayor mortalidad, estancia hospitalaria y un uso excesivo de antibióticos con una potencial implicación en el desarrollo de resistencia antimicrobiana. Las principales guías internacionales actuales recomiendan una duración de tratamiento antibiótico de 7-8 días, pudiendo ser más corta dependiendo de la mejora clínica, radiológica y de los parámetros analíticos. Sin embargo, queda por determinar qué pacientes se podrían beneficiar de una duración más corta de antibioterapia.

En esta línea, surge este ensayo aleatorizado fase 4, realizado en 39 unidades de cuidados intensivos de Singapur, con un diseño de no inferioridad que compara el tratamiento de corta duración frente a la práctica clínica habitual en pacientes con neumonía asociada a ventilación mecánica. Los criterios de inclusión fueron adultos (> 18 años) con el diagnóstico de neumonía asociada a la ventilación mecánica (clínica y radiología compatible, y con ventilación mecánica durante al menos 48 horas). En una situación clínica de estabilidad clínica (sin fiebre durante las previas 48 horas) y hemodinámica, los participantes se aleatorizaron a un tratamiento de corta duración (3-7 días) o a la práctica clínica habitual (más de 8 días). El outcome principal fue la muerte o recurrencia de la neumonía (evaluada por más de un especialista) en los 60 días posteriores a la aleatorización. Los objetivos secundarios fueron la recurrencia de neumonía evaluada por un solo especialista; la duración de la ventilación mecánica; la duración de la hospitalización; la duración de exposición a antibioterapia; el reingreso; bacteriemia; y, la adquisición de infección/colonización por bacteria multirresistente durante la hospitalización. Se estableció un margen de no inferioridad del 12%.

Entre 2018 y 2022, se aleatorizaron 461 participantes, 232 en el grupo de corta duración y 229 en el grupo de práctica clínica habitual. La mediana de edad fue 64 años, la media de la puntuación de comorbilidad de Charlson fue de 3 puntos y la mediana de la puntuación SOFA fue de 6 puntos. La mediana de duración de la ventilación mecánica

antes del diagnóstico de neumonía fue de 14 días. En el 70% de los episodios se filió el microorganismo causal. La mayoría de los aislados bacterianos fueron Gram negativos (94%), de los cuales más del 50% (53%) fueron Gram negativos no fermentadores. El 34% de los aislados bacterianos fueron resistentes a los carbapenémicos y el 18% de las enterobacterias fueron resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. La mediana del tratamiento con antibióticos fue de 6 días en el grupo de corta duración y de 14 días en el grupo de atención habitual.

El outcome primario se alcanzó en 95 de 231 (41%) participantes en el grupo de corta duración y 100 de 229 (44%) en el grupo de atención habitual (diferencia de riesgo -3% [IC unilateral del 95% -∞ a 5%]). El análisis de subgrupos para participantes con bacilos Gram negativos no fermentadores o Gram negativos resistentes a carbapenémicos no mostró diferencias entre los grupos. En cuanto al resto de resultados, en la rama de tratamiento de corta duración hubo menos efectos secundarios de los antibióticos, un 8% en este grupo frente a un 38% en el grupo de práctica habitual (diferencia de riesgo -31% [IC del 95% -37 a -25%; $p < 0.0001$]). El efecto secundario más común fue la insuficiencia renal aguda, un 5% en el grupo de duración corta de antibioterapia frente a un 35% en el grupo de atención habitual.

No hubo diferencias en los objetivos secundarios en cuanto duración de la ventilación, duración de la hospitalización, reingreso, recurrencia de neumonía por un médico, infección del torrente sanguíneo, colonización reciente/infección con bacterias multirresistentes.

Por tanto, los autores concluyen que en adultos con neumonía asociada a ventilación mecánica, la duración corta de los antibióticos guiada por la respuesta clínica fue no inferior a duraciones más largas de tratamiento en términos de mortalidad a 60 días y recurrencia de la neumonía, asociándose la duración corta con menos efectos secundarios.

The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China.

Zuo W, He D, Liang C, Du S, Hua Z, Nie Q, Zhou X, Yang M, Tan H, Xu J, Yu Y, Zhan Y, Zhang Y, Gu X, Zhu W, Zhang H, Li H, Sun W, Sun M, Liu X, Liu L, Cao C, Li R, Li J, Zhang Y, Zhang Y, Guo J, Zhao L, Zhang CP, Liu H, Wang S, Xiao F, Wang Y, Wang Z, Li H, Cao B. The persistence of SARS-CoV-2 in tissues and its association with long COVID symptoms: a cross-sectional cohort study in China. *Lancet Infect Dis*. 2024 Apr 22: S1473-3099(24)00171-3. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00171-3. PMID: 38663423.

Lancet Infectious Diseases.

El conjunto de síntomas persistentes tras la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 se denomina condición post-COVID19 o COVID persistente. Hasta la fecha, su fisiopatología sigue siendo desconocida.

Este estudio de cohortes transversal, realizado en Beijing (China), evalúa si la persistencia de ácidos nucleicos en diversos tejidos de individuos que tuvieron COVID-19 leve (sin neumonía o hipoxia) se asocia con COVID persistente. Se incluyen pacientes con COVID-19 leve, demostrado microbiológicamente mediante PCR o antígeno, con diagnóstico entre enero y abril de 2023; que acuden al hospital en el mes 1, 2 o 4 tras el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 para someterse a una gastroscopia, cirugía, quimioterapia o inmunoterapia o fueron hospitalizados por otros motivos. En los participantes, se recogieron muestras de mucosa gástrica, sangre, muestras quirúrgicas de estómago, pulmón, piel, intestino, vasos sanguíneos, riñón, mama, tiroides, hígado,

cerebro, páncreas, vesícula biliar y apéndice. El SARS-CoV-2 se detectó mediante PCR y se confirmó mediante hibridación de ARN in situ, inmunofluorescencia e inmunohistoquímica. El outcome principal fue la presencia de COVID persistente, según la definición de la Organización Mundial de la Salud, definido como la persistencia de al menos 1 síntoma después de 3 meses de la infección aguda. La recogida de síntomas se llevó a cabo mediante un cuestionario de forma telefónica en el mes 4 tras la fase aguda de la infección.

Se recogieron 317 muestras de tejido de 225 pacientes, 201 fueron muestras quirúrgicas 59 muestras de gastroscopia y 57 de sangre. Los tipos de tejidos analizados fueron pulmón, piel, intestino, vasos sanguíneos, riñón, mama, tiroides, hígado, estómago, cerebro, páncreas, vesícula biliar y apéndice y plasma. Se detectó ARN viral en 16 (30%) de 53 muestras de tejido sólido al mes, 38 (27%) de 141 muestras a los 2 meses y 7 (11%) de 66 recolectadas a los 4 meses. Las muestras positivas con mayor número de copias fueron: hígado, estómago, intestino, riñón, pulmón, mama y vasos sanguíneos. No se detectó ARN en apéndice, vesícula biliar, páncreas. Se comparó el método de detección de SARS-CoV-2: ddPCR (digital droplet PCR) frente a qRT-PCR (quantitative real-time PCR), y los resultados sugirieron que la detección mediante ddPCR tiene mayor sensibilidad para cuantificar la persistencia viral.

Se analizó la persistencia viral en 9 pacientes inmunodeprimidos, con neoplasias hematológicas (linfoma de células B, mieloma múltiple, linfoma folicular, linfoma no Hodgkin) 2 meses después de la infección; y se compararon con muestras de controles. Se detectó ARN de SARS-COV-2 en el plasma de 3 (33%), en los granulocitos de 1 (11%) y en las células mononucleares de sangre periférica en dos (22%), pero en ninguno de estos compartimentos en los pacientes inmunocompetentes.

El 34% de los pacientes que completaron el cuestionario telefónico, presentaron COVID persistente (72/213). La mayoría de los pacientes habían recibido tres dosis de vacuna antes de la infección, el 78% en el grupo con síntomas persistentes y el 86% sin síntomas persistentes. Tras ajustar por factores de confusión (edad, sexo masculino, índice de masa corporal, comorbilidad, quimioterapia o inmunoterapia), se encontró una asociación estadísticamente significativa entre COVID persistente y la detección de ARN viral (OR 5,17, IC 95% 2,64–10,13, $p < 0,0001$).

Tras la realización de la secuenciación del transcriptoma en los tejidos pulmonares en pacientes con ARN persistente y COVID persistente, se objetivó una regulación a la baja de los genes implicados en las respuestas innatas y adaptativas y en la proteína “zinc finger”, que desempeña un papel en la defensa viral.

Los autores concluyen que puede existir una asociación significativa entre la persistencia viral en reservorios y el desarrollo de COVID persistente.

Predictors of liver disease progression in people living with HIV-HBV co-infection on antiretroviral therapy.

Singh KP, Avihingsanon A, Zerbato JM, Zhao W, Braat S, Tennakoon S, Rhodes A, Matthews GV, Fairley CK, Sasadeusz J, Crane M, Audsley J, Lewin SR. Predictors of liver disease progression in people living with HIV-HBV co-infection on antiretroviral therapy. *EBioMedicine*. 2024 Apr; 102:105054. doi: 10.1016/j.ebiom.2024.105054. PMID: 38518655.

En personas que viven con VIH y VHB, la progresión de la fibrosis hepática puede ocurrir incluso en pacientes con terapia antirretroviral y suprimidos virológicamente. Este

estudio pretende conocer la relación entre la fibrosis hepática y los biomarcadores de inflamación, apoptosis y translocación microbiana.

Para ello, se diseña este estudio de cohortes que incluye adultos con coinfección VIH-VHB, con tratamiento antiretroviral activo frente a VHB en los últimos 12 meses y virológicamente suprimidos (ADN VHB < 351 copias/ml; ARN VIH < 50 copias/ml). El seguimiento se realizó durante 3 años, incluyendo una revisión clínica semestral y análisis de sangre y elastografía transitoria anual. El outcome principal fue la progresión de la enfermedad hepática, definido como un aumento del estadio Metavir desde el inicio a la exploración final.

Se incluyeron 67 participantes, el 85% fueron hombres, con una edad media de 49 años y con una mediana de duración de terapia antiretroviral de 10 años.

Un 20% de los pacientes sin fibrosis F4 al inicio del estudio, progresaron a pesar del tratamiento frente a la hepatitis B. En cuanto al outcome principal, los progresores presentaron niveles más altos de una proteína de alta movilidad (HMGB1) [mediana de 3,7 (IQR: 2,6-5) en los progresores, frente mediana de 2,4 (IQR: 1,5-3,4) en los no progresores; RR 1,47, IC 95%: 1-2,17] y un porcentaje de LT CD4+ nadir más bajo [mediana del 4 % (IQR: 2-8) en los progresores y 11 % (IQR: 4-15) en los no progresores; RR: 0,93, IC 95%: 0,88-0,98].

Los autores concluyen que en los pacientes coinfectados por hepatitis B y VIH, existe un riesgo de progresión considerable a pesar de la supresión virológica, a diferencia de lo que ocurre con los pacientes mono-infectados con hepatitis B en los que la progresión de la fibrosis es improbable con tratamiento antiviral. La progresión de la fibrosis se asoció con un mayor valor de HMGB1 y un menor porcentaje de recuento nadir de LT CD4 +.

Sesión del día 17/05/2024:

Comentario de Ángela Botella Zaragoza. Facultativo Especialista en Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche.