



Mayo 2023

## Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

### Revisor

Enrique Otheo

### Referencia del artículo

Tsitsiklis A, Osborne CM, Kamm J, et al. Lower respiratory tract infections in children requiring mechanical ventilation: a multicentre prospective surveillance study incorporating airway metagenomics. *Lancet Microbe*. 2022 Apr;3(4):e284-e293. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00304-9. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35544065; PMCID: PMC9446282.

### Pregunta y tipo de estudio

Los autores plantean que existen pocos estudios que exploren la etiología de la infección de las vías respiratorias bajas (IVRB) en los niños que precisan ventilación mecánica invasiva (VMI) y que la microbiología convencional tiene muchas dificultades en establecerla.

La *metagenomic next generation sequencing* (mNGS) ofrece las oportunidades de superar las limitaciones del uso de cultivos y de las técnicas de detección de ácidos nucleicos mediante PCR, y de evaluar exhaustivamente los patógenos de las vías respiratorias inferiores. La mNGS permite la detección de una amplia gama de patógenos potenciales, incluidas bacterias, virus y hongos, en una sola prueba. Los avances en los métodos bioinformáticos de la mNGS en los últimos años han permitido la detección precisa de patógenos respiratorios al conseguir diferenciarlos tanto de la microbiota comensal, como de la microbiota ambiental.

Los autores del trabajo investigan la prevalencia, las edades de los pacientes y la estacionalidad de los patógenos de la vía respiratoria baja probablemente causante de la infección respiratoria grave en un estudio prospectivo multicéntrico de niños con fracaso respiratorio que precisan VMI tanto por IVRB como por otros motivos de causa no infecciosa, combinando medios de diagnóstico tradicionales y mNGS.

### Resumen

Se incluyeron 397 pacientes críticamente enfermos menores de 18 años, excluyendo neonatos, 276 con IVRB y 121 sin ella, con fracaso respiratorio que precisaba VMI durante

más de 72 horas en varios hospitales norteamericanos durante los años 2015 a 2017. Se realizaron métodos tradicionales de diagnóstico: cultivos bacterianos de aspirado traqueal y sangre, PCR multiplex viral en muestras nasofaríngeas y mNGS de aspirado traqueal de todos los pacientes en las primeras 24 horas tras la intubación.

La edad mediana de los pacientes fue 11,5 meses (RIQ 3-47). Tenían alguna comorbilidad crónica el 42%. Se obtuvo alguna detección microbiológica por los métodos convencionales en el 67% de los 276 diagnosticados de IVRB y en el 30% de aquellos sin IVRB.

Con respecto a los pacientes con IVRB, se consiguió una tasa mayor de detección, 90%, aplicando solo la mNGS y de 92% aplicando tanto métodos tradicionales como mNGS. Con esta última combinación, se halló coinfección por más de un patógeno el 66%.

Se identificaron uno o más virus en el 81% y una o más bacterias en el 63%. Solo un virus lo tenían el 28% y solo una bacteria el 11% de los pacientes. La detección bacteriana se elevó a un 46% y la de coexistencia de virus-bacteria al 52% mediante mNGS frente a las técnicas tradicionales.

Con la combinación de todos los métodos los patógenos más comunes fueron:

- Virus respiratorio sincitial (VRS) 46%
- *Haemophilus influenzae* 25%
- *Moraxella catharralis* 24%
- Rhinovirus A, B, C 22%
- *Streptococcus pneumoniae* 12%
- *Staphylococcus aureus* 9%
- Virus parainfluenza 8%
- Adenovirus 7%
- Coronavirus humanos 7%
- Metapneumovirus (MPV) 6%
- *Mycoplasma pneumoniae* 1%

Destaca que VRS con *H. influenzae* (17%) y MPV con *H. influenzae* (6%) fueron codetectados con una frecuencia significativamente superior que lo hicieron otras combinaciones de microorganismos.

Para evaluar la posibilidad de que algunos de los microorganismos presentes en los pacientes con IVRB fueran estado de portador asintomático, se evaluaron también los datos microbiológicos de los pacientes sin IVRB (trauma, estatus convulsivo o cirugía). Se detectó

un patógeno en el 29% de estos niños por métodos tradicionales, en el 61% por mNGS y en el 68% combinando ambos métodos. En estos pacientes, los patógenos más comunes fueron rinovirus (25%) y *S. aureus* (12%).

Se identificaron cuatro patógenos con una frecuencia significativamente mayor en los casos de IVRB: VRS, MPV, *H. influenzae* y *M. catharralis*. La carga viral de VRS fue también significativamente más elevada en los casos de pacientes con IVRB frente a los no diagnosticados de infección, pero no lo fue en los casos de la presencia de rinovirus.

Los patógenos detectados con mayor frecuencia en los menores de 6 meses fueron VRS (73%), *M. catharralis* (37%) y *H. influenzae* (35%). Su prevalencia disminuía marcadamente según aumentaba la edad. El patógeno más prevalente en niños de 6 meses a 2 años fue rinovirus y en los niños de 2 a 5 años, adenovirus.

Todos los microorganismos fueron detectados significativamente con más frecuencia en los meses de septiembre a febrero.

## Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

En este trabajo se dan a conocer las posibilidades que la mNGS, una tecnología nueva, que pudiera estar disponible en nuestro ámbito en el futuro y que puede ser útil para el conocimiento de la etiología de la IVRB en Pediatría.

Con su utilización, los autores sugieren las posibles causas de la IVRB en niños que precisan VMI. Al tratarse de datos de vigilancia epidemiológica en un país determinado, la distribución de patógenos no debe ser asumida en nuestro medio de manera exacta, pero sí nos aporta datos de enorme interés y que podrían ser tenidos en cuenta en la terapia de nuestros pacientes.

En cuanto a la detección viral, no sorprende la distribución de virus por grupos de edad, ni que VRS sea el virus dominante. Tampoco llama la atención, sino que refuerza la presunción que se tiene a través de algunos trabajos de los últimos años, que rinovirus pudiera no ser causante de infección grave de la vía respiratoria inferior y que su detección debe tomarse con mucha cautela, pues puede estar presente en la vía aérea sin tener poder patógeno en todos los casos que se detecta. Sí es llamativo, pues contrasta con otros estudios, que algunos virus considerados como dudosamente causantes de patología de la vía aérea inferior (bocavirus y coronavirus humanos) pudieran incluso participar en las infecciones graves.

Quizá la mayor aportación, por su novedad y repercusión en el tratamiento del niño grave con IVRB, sea la detección bacteriana tan frecuente de *H. influenzae* y *M. catharralis*, colonizadores habituales de la vía aérea alta de los niños pequeños, muy superior a la encontrada en algunos trabajos en niños no críticos con IVRB. En este trabajo, su presencia es significativamente superior en los pacientes críticos con infección, por lo que debemos

pensar que estén causando, o al menos contribuyendo, a la gravedad de los procesos. En los estudios más extensos sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad en la edad pediátrica, la participación tanto de *H. influenzae* como de *M. catharralis* es controvertida, considerándose patógenos de cierta importancia y frecuencia en los estudios en países de bajos recursos (PERCH) y de relación causal muy infrecuente en USA (EPIC). En general, y extrapolando en pacientes no críticos, en nuestro medio solo se suele valorar la contribución de *S. pneumoniae*. Estos hallazgos deberían ser tenidos en cuenta en la antibioterapia empírica de los pacientes críticos con IVRB. Es también llamativa la relación negativa de *S. aureus* en la coinfección en estos pacientes pues es, junto a *S. pneumoniae* uno de los agentes pensados en los casos de sobreinfección o coinfección bacteriana en las infecciones virales.

Es también llamativa la escasa detección de *M. pneumoniae* en los pacientes críticos, en contraste a lo que ocurre en los estudios con pacientes mayoritariamente no críticos, en los que incluso llega a ser el agente más frecuentemente documentado, lo que sugiere su escasa implicación en la gravedad de los procesos respiratorios.

La mNGS podría tener no solo implicaciones terapéuticas positivas, es decir, para ser tenidas en cuenta en la elección de la antibioterapia empírica en el paciente grave; sino también negativas, es decir para evitar la antibioterapia en pacientes seleccionados en los que no se encontrara una bacteria y contribuir a la optimización de la terapia antibiótica también las unidades de cuidados intensivos, lugares de la mayor presión antibiótica en los hospitales.

Aunque podemos suponer que la muestra del aspirado traqueal tenga una representatividad mayor en la etiología de la IVRB que la de muestras de lugares más proximales de la vía aérea, el uso de la mNGS en dichas muestras tiene la limitación del conocimiento de su auténtica representatividad. Sería muy interesante su correlación con muestras de LBA o, incluso, de tejido pulmonar, que deberían realizarse para poder encontrar la auténtica validez de los hallazgos de los microorganismos de este trabajo.

Puesto que este último tipo de estudios en muestras de mayor representatividad tienen enormes dificultades y es poco probable que se realicen, hubiera sido interesante conocer la correlación de los hallazgos microbiológicos con datos clínicos, analíticos y de imagen (tanto radiográficos como ecográficos) para aumentar su utilidad. Las dificultades diagnósticas de la etiología de las infecciones respiratorias, tanto actuales como en un futuro no determinado, pero posiblemente largo, sigue haciendo que el establecimiento de correlaciones de los hallazgos clínicos, analíticos y de imagen con la etiología sugerida sigan siendo necesarios en los estudios de investigación.