



Junio 2023

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

José Antonio Couceiro Gianzo

Referencia del artículo

Stein M, Shapira M, Bamberger E, Chistyakov I, Dumov D, Srugo I, Stein M, Bont LJ and Klein A (2022) BV score differentiates viral from bacterial-viral co-infection in adenovirus PCR positive children. *Front. Pediatr.* 10:990750. doi: 10.3389/fped.2022.990750.

Pregunta y tipo de estudio

En neumonías adquiridas en la comunidad (NAC) el uso racional de antibióticos parte de la correcta indicación de la necesidad de inicio de su administración, fundamentada en la capacidad de alcanzar el diagnóstico etiológico de certeza de forma precoz o en su defecto de herramientas que indirectamente permitan diferenciar etiología vírica de bacteriana.

En este sentido ya en anteriores revisiones de este Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias se han comentado escalas como la app Pneumonia Etiology Predictor.

¿Existe alguna situación clínica que nos sirva de modelo con el objetivo de profundizar en la búsqueda de medios diagnósticos que permitan discriminar infecciones de vías respiratorias virales y bacterianas?

Se trata de un subanálisis que incluye pacientes de 3 meses a 20 años con infección por adenovirus PCR positivo reclutados prospectivamente en dos estudios observacionales de cohortes CURIOSITY (NCT01917461)¹ y OPPORTUNITY (NCT01931254)². CURIOSITY reclutó 1.002 pacientes entre agosto de 2009 y noviembre de 2013 en 2 hospitales de Israel y OPPORTUNITY reclutó 777 pacientes entre octubre de 2013 y enero de 2015 de 4 hospitales de Holanda y 2 hospitales de Israel. Los pacientes fueron reclutados para este estudio si cumplían los criterios de elegibilidad para sospecha de infección del estudio original, tenían entre 3 meses y 20 años de edad y un adenovirus A/B/C/D/E detectado mediante PCR multiplex en una muestra de hisopado nasal.

Resumen

Métodos

De 1779 sujetos potenciales de los estudios CURIOSITY y OPPORTUNITY, 1297 cumplían criterios de elegibilidad iniciales de sospecha de infección aguda.

De cada paciente se registraron sus datos demográficos, antecedentes, exploración física, pruebas de laboratorio, microbiológicas o de imagen pertinentes según criterio clínico, y evolución clínica. Adicionalmente se obtuvieron una muestra de suero específicamente para mediciones relacionadas con la determinación del puntaje bacteriano-viral (BV) y una muestra de hisopado nasal para PCR múltiple de virus respiratorios comunes.

Finalmente 142 pacientes tenían una PCR de adenovirus positiva y se correspondían con el margen etario de inclusión.

Expertos pediatras revisaron los datos previos de forma independiente y clasificaron a cada paciente como: "bacteriano" (incluye también la coinfección bacteriana y viral), "viral", "sano/no infeccioso" o "indeterminado".

Los diagnósticos estándar de referencia "bacteriano" y "viral" se asignaron cuando la mayoría de los expertos dieron la misma clasificación. Se asignó un diagnóstico estándar de referencia "indeterminado" cuando no hubo mayoría o la mayoría de los expertos dieron una clasificación indeterminada.

Se clasificaron 115 como "virales", 12 "bacterianas" y 15 "indeterminados".

La mediana de edad fue de 1,2 años [rango intercuartílico (RIC) 0,6-1,8]; El 50,7% eran hombres. Los niños presentaron fiebre máxima relativamente alta, 39,4 °C (38,9–39,9). La tasa de niños hospitalizados fue del 52,8 %, con una duración de la hospitalización significativamente más corta para los pacientes "virales" frente a los "bacterianos" (1 frente a 2 días, respectivamente; valor de $p=0,04$). La cohorte "viral" fue significativamente más joven que la "bacteriana" (1,2; 2,6, respectivamente; $p=0,04$). No se observaron otras diferencias significativas entre las cohortes "virales" y "bacterianas", incluida la presentación de síntomas.

Los expertos desconocían los resultados del puntaje BV.

El puntaje BV es un número basado en un algoritmo fijo que combina los niveles circulantes de: la proteína transmembrana de tipo II inductora de apoptosis perteneciente a la superfamilia TNF (TRAIL), implicada en el control de infecciones y en la regulación de las respuestas inmunitarias tanto innatas como adaptativas; la proteína 10 inducida por interferón gamma (IP-10), una quimiocina que se expresa en las células presentadoras de antígenos en respuesta a IFN- γ , atrae a las células T activadas a los focos de inflamación y que se ha demostrado que participa en la respuesta a las infecciones bacterianas; y la proteína C reactiva. El puntaje BV se calcula ingresando las mediciones de TRAIL, IP-10 y proteína C reactiva en el software ImmunoXpertTM (MeMed)³.

La puntuación BV varía de 0 a 100 y proporciona tres resultados basados en puntos de corte predefinidos: etiología viral u otra no bacteriana ($0 \leq \text{puntuación} < 35$), indeterminada ($35 \leq \text{puntuación} \leq 65$) y bacteriana o coinfección ($65 < \text{puntuación} \leq 100$).

Resultados

En la cohorte de análisis ($n = 127$), la puntuación BV alcanzó una sensibilidad del 100,0 % (IC del 95 %: 100,0 %–100,0 %), una especificidad del 89,5 % (83,2 %–95,8 %) y un valor predictivo negativo (VPN) de 100,0 % (92,6%–100,0%). Para examinar si la probabilidad de infección bacteriana aumenta con la puntuación, se realizó un análisis de intervalos. Cuanto mayor era la puntuación, mayor era la probabilidad de una infección bacteriana. Más del 45% de los pacientes obtuvieron resultados de puntuación con intervalo de confianza alta según lo indicado para puntuaciones muy bajas (0-10) o puntuaciones muy altas (90-100). No hubo casos bacterianos con una puntuación BV viral (falso negativo). Hubo 10 casos en los que la puntuación BV era bacteriana y el estándar de referencia era viral (falso positivo). Es de destacar que los expertos no asignaron por unanimidad una etiqueta viral en 4 de estos 10 casos.

Cuando se compara con los biomarcadores habituales, el puntaje BV superó a los biomarcadores de rutina, incluidos proteína C reactiva, recuento leucocitario y recuento absoluto de neutrófilos, mostrando una mayor sensibilidad y especificidad, identificando correctamente a los niños con infecciones por adenovirus (sin infección bacteriana) incluso cuando dichos marcadores inflamatorios estaban elevados.

Para estimar el impacto potencial del puntaje BV en la prescripción de antibióticos se comparó la práctica antibiótica habitual, tal como se documenta en la historia clínica, con la práctica antibiótica cuando se considera del puntaje BV, bajo el supuesto de que una puntuación BV oportuna habría desencadenado un cambio en la práctica antibiótica, manteniendo la práctica previa en casos de puntajes equívocos. Aplicando estas suposiciones, se estima que la puntuación BV podría potencialmente reducir la prescripción de antibióticos 1.6 veces, del 28/115 (24,3%) al 17/115 (14,8%), sin impactar significativamente en la infrutilización de antibióticos³.

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

La infección por adenovirus es una entidad frecuente. Se estima que el adenovirus causa 2-5% de las infecciones respiratorias pediátricas y un 4-10% de todas las neumonías en la edad pediátrica.

La infección por adenovirus por sus características clínicas y sus resultados en las pruebas complementarias/biomarcadores de uso habitual (recuento de leucocitos, proteína C reactiva, VSG e incluso, de forma más controvertida, la PCT) puede imitar una infección bacteriana.

Probablemente por esta razón y como certifican algunos estudios, fueron prescritos antibióticos en más del 90% de los pacientes hospitalizados con PCR adenovirus positivo. Lo que puede resultar más inadecuado si consideramos que la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex no establece una infección activa ni excluye la posibilidad de una coinfección bacteriana. El adenovirus se puede detectar en niños asintomáticos y suponer una infección persistente/latente. Por lo tanto, la decisión inicial de no tratar con antibióticos no puede basarse tampoco únicamente en los resultados de la PCR.

Pero otra parte sabemos también que entre el 8% y el 15% de las infecciones pediátricas por adenovirus se complican con una coinfección bacteriana.

El desafío de diagnosticar con seguridad la infección adenoviral aislada o bacteriana/mixta la convierte en una entidad de especial trascendencia como modelo para profundizar en la investigación en marcadores que permitan avanzar en la persecución de medios de discriminación con el objetivo de diferenciar entre infecciones virales y bacterianas o sobreinfecciones, y consecuentemente en la prescripción adecuada de antibioterapia.

Comentamos uno de los estudios que empleando como estándar de referencia un panel de expertos han demostrado que la precisión de la puntuación BV es superior a la de los biomarcadores de uso rutinario para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales.

Estos estudios se realizaron utilizando una plataforma de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (ImmunoXpert™) que mide TRAIL e IP-10 con un tiempo de respuesta de aproximadamente 2 horas, pero idealmente el resultado de la prueba debería estar disponible dentro del margen de tiempo de una evaluación clínica (menos de una hora).

En este sentido se ha desarrollado un nuevo analizador en el punto de atención (point of care), MeMed Key®, que mide las tres proteínas en suero (TRAIL, IP-10 y CRP) y proporciona la puntuación BV en menos de 15 minutos⁴.

Otros biomarcadores como lipocalina 2 (LIP2), sindecán-4 (SYN4), receptor desencadenante soluble expresado en células mieloides-1 (sTREM-1), péptido natriurético proauricular de la región media (MR-proANP) y proadrenomedulina de la región media (MR-proADM) mostraron que los valores predictivos para la NAC bacteriana y viral de los niños son más bajos que los evidenciados para la proteína C reactiva y la PCT.

Tecnologías innovadoras basadas en proteómica, metabolómica y microarray son la base para el descubrimiento de nuevos biomarcadores aunque en este momento parecen demasiado complicadas para su utilización en la práctica habitual.

Se propone consultar otros estudios posteriores en los que se ha valorado también el potencial de la puntuación BV para distinguir la infección bacteriana de la viral⁵.

Con esta misma finalidad se han publicado recientemente artículos de biología computacional en la que se presentan modelos con el objetivo de predecir la etiología de la neumonía en la edad pediátrica y su repercusión sobre la decisión de la prescripción antibiótica⁶.

Bibliografía

1.- Oved K, Cohen A, Boico O, Navon R, Friedman T, Etshtein L, et al. A novel host-proteome signature for distinguishing between acute bacterial and viral infections. Schildgen O, editor. PLoS One. (2015) 10:e0120012. doi: 10.1371/journal.pone.0120012

- 2.- van Houten CB, de Groot JAH, Klein A, Srugo I, Chistyakov I, de Waal W, et al. A host-protein based assay to differentiate between bacterial and viral infections in preschool children (OPPORTUNITY): a double-blind, multicentre, validation study. *Lancet Infect Dis.* (2017) 17:431–40. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30519-9
- 3.- Papan C, Argentiero A, Porwoll M, Hakim U, Farinelli E, Testa I, et al. A host signature based on TRAIL, IP-10, and CRP for reducing antibiotic overuse in children by differentiating bacterial from viral infections: a prospective, multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect.* (2022) 28:723–30. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.019
- 4.- Hainrichson M, Avni N, Eden E, Feigin P, Gelman A, Halabi S, et al. A point-of-need platform for rapid measurement of a host-protein score that differentiates bacterial from viral infection: Analytical evaluation. *Clin Biochem.* (2022) S0009-9120(22)00115-1. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2022.04.012
- 5.- Mor M, Paz M, Amir L, Levy I, Scheuerman O, Livni G, et al. (2023) Bacterial vs viral etiology of fever: A prospective study of a host score for supporting etiologic accuracy of emergency department physicians. *PLoS ONE* 18(1): e0281018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281018>
- 6.- Wu Y, Mascaro S, Bhuiyan M, Fathima P, Mace AO, Nicol MP, et al. (2023) Predicting the causative pathogen among children with pneumonia using a causal Bayesian network. *PLoS Comput Biol* 19(3): e1010967. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1010967>