



Mayo 2024

## Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

### Revisor

Enrique Otheo de Tejada

### Referencia del artículo

Smyrnaiois A, Risnes K, Krokstad S, Nordbø SA, Heimdal I, Christensen A, Døllner H. **The Contribution of Viruses and Bacteria to Childhood Community-Acquired Pneumonia: 11-Year Observational Study From Norway.** *Pediatr Infect Dis J.* 2023 Jun 1;42(6):456-460. doi: 10.1097/INF.0000000000003867. Epub 2023 Feb 24. PMID: 36795570.

### Pregunta y tipo de estudio

Puesto que está bien establecido que los niños pueden albergar en sus vías aéreas altas tanto algunas bacterias como algunos virus, ya sea en estado de portador asintomático o como excreción prolongada tras infecciones pasadas, ¿qué microorganismos detectados en la nasofaringe de los niños con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) pueden considerarse causantes del proceso en curso en la vía aérea inferior con la mayor certeza posible?

Estudio observacional, prospectivo, analítico, de casos y controles realizado en un solo centro hospitalario (Trodnheim, Noruega).

### Resumen

#### **Pacientes reclutados:**

En un período de 11 años (2006-2017), se reclutaron 715 pacientes menores de 16 años, con NAC confirmada radiográficamente, ingresados en su mayor parte (502) o seguidos ambulatoriamente (122) y 673 controles sanos, niños a los que se les realizaba cirugía

electiva, excluida la otolaringológica. Los controles podían haber tenido síntomas de una infección respiratoria en las dos semanas previas, excluida NAC (301), o haber estado completamente asintomáticos (372). La gran mayoría de los casos y de los controles se suponían inmunizados frente a *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b, pues la cobertura de estas vacunas en Noruega se estima en un 97%.

Los casos eran de menor edad que los controles (mediana 1,9 versus 2,8 años), excepto los que tenían NAC por *Mycoplasma pneumoniae* cuya mediana de edad fue 8,1 años. El 75% de los casos se reclutó entre octubre y marzo, mientras que el reclutamiento de los controles se distribuyó por igual en todas las estaciones del año. Aproximadamente la mitad de los casos tenía alguna comorbilidad o habían sido prematuros, pero solo ocurría esto en el 20% de los controles. Entre los casos, habían recibido antibioterapia antes de su valoración en el hospital una tercera parte de los casos. Una vez evaluados en el centro del estudio, se trataron con antibióticos el 61,3% de los pacientes con NAC.

### **Estudio realizado:**

En el aspirado nasofaríngeo, tanto de los casos como de los controles, se realizó una prueba de detección mediante PCR de 20 patógenos respiratorios (17 virus\* junto a *Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae* y *M. pneumoniae*) y un cultivo convencional tanto para bacterias como para algunos de los virus\*\*. Los resultados semicuantitativos se informaron mediante valor *cycle-threshold* (Ct), que se usó como medida de carga genómica. Un valor Ct de más de 42 se interpretó como negativo.

\* Adenovirus (AdV), bocavirus humano, coronavirus endémicos humanos tipo OC43, NL63, 229E, HKU1, enterovirus (EV), virus influenza A/B (FLU A/B), parechovirus humano A (HPeV-A), metapneumovirus humano (HMPV), virus parainfluenza humanos virus tipos 1-4 (hPIV 1-4), Virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus (RV).

\*\* AdV, EV, FLU, HMPV, HPIV, HPeV-A, VRS y RV.

## Resultados principales:

- Entre los niños con NAC, hubo 4 bacteriemias por *S. pneumoniae* y una por *Staphylococcus aureus*. Tuvieron derrame pleural paraneumónico 26 pacientes.
- Se detectó al menos 1 virus en el 85% de los casos y en el 76% de los controles.
- La detección de uno o dos virus se correlacionaba significativamente con el diagnóstico de NAC, mientras que la presencia de tres o más se asociaba significativamente a los controles.
- Virus respiratorio sincitial (VRS) y rinovirus (RV) fueron los virus más frecuentemente detectados en niños con NAC (una tercera parte de los casos cada uno).
- Entre los controles, la mitad tenían RV (50%) y el segundo grupo de virus más frecuentemente detectado fueron los enterovirus (EV) (25%).
- Entre los virus, solo la presencia de VRS, metapneumovirus humano (HMPV), virus influenza (FLU) y virus parainfluenza humanos (HPIV) se correlacionaron de manera significativa con la presencia de NAC. Para VRS y HMPV hubo, además, una tendencia significativa entre valores más bajos de Ct, sugiriendo que la fuerza de la asociación se debería a cargas genómicas más elevadas, dato que no se encontró en el resto de los virus estudiados.
- Se detectó al menos una bacteria en el 70%, tanto de los casos como de los controles. *M. pneumoniae* se detectó en 5% de los casos y solo en 0,6% de los controles. *H. influenzae* también se asoció significativamente a la presencia de NAC y la asociación al diagnóstico de NAC era aún mayor en menores de 2 años. *S. pneumoniae* y *Moraxella catharralis* fueron, en cambio, significativamente más comunes en los controles. *C. pneumoniae* se detectó solo en 1 caso y en 2 controles y *B. pertussis* en 1 caso y en 3 controles.
- La estimación de las fracciones atribuibles a los distintos microorganismos fue: VRS 33,3%, HMPV 11,2%, HPIV 3,7%, FLU 2,3% y *M. pneumoniae* 4,2%.

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

La utilización de las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos está actualmente muy extendida en la práctica clínica, lo que permite detectar un número elevado de patógenos respiratorios, tanto virus como bacterias, en diversas muestras del tracto respiratorio. Se detectan virus en la nasofaringe de los niños con NAC en porcentajes elevados, en torno a dos tercios a tres cuartas partes de las ocasiones, tanto en países de altos como de bajos ingresos<sup>1, 2, 3</sup>. Si la presencia de un patógeno respiratorio en la nasofaringe es indicativa de la etiología de una NAC en el paciente es motivo de controversia, puesto que los niños pueden albergar en las vías respiratorias altas no solo bacterias, sino también virus. La presencia de virus, puede significar un estado de portador asintomático del microorganismo o puede tratarse de una excreción prolongada tras una infección previa más o menos reciente y, por tanto, no representar al agente causante de la NAC.

En este trabajo, los autores concluyen que, entre los virus, solo los casos de VRS, HMPV, IV y HPIV pueden atribuirse a una NAC con bastante certeza, pero no el resto de los virus analizados. Este hallazgo se corresponde con los hallazgos previos de otros estudios en los que, junto a niños con NAC, se analizan controles sanos<sup>2, 4, 5</sup>. En su discusión, a pesar de que en su trabajo no hallan correlación entre RV y NAC, comentan que su papel como causante de NAC sigue siendo controvertido porque en un estudio se encuentra asociación en niños mayores de 5 años<sup>4, 6</sup> y en el estudio GABRIEL, en países de bajos recursos, en menores de esta edad<sup>7</sup>.

Es importante para nuestra práctica clínica saber que no es posible adscribir inequívocamente un papel etiológico a los virus que se detectan en la nasofaringe salvo en los que tienen tiempos de excreción corta (VRS, HMPV, FLU y HPIV). El resto de los virus respiratorios han de valorarse en el contexto de que pueden o no ser los causantes, por lo que no sería seguro tomar decisiones terapéuticas con respecto a la NAC solo por su detección y habrán de tenerse en cuenta otros datos, tanto clínicos como analíticos.

Un dato muy interesante de este estudio es que *M. pneumoniae* fue significativamente más frecuentemente detectado en los casos que en los controles. Los autores incluyen a este patógeno dentro de los que su presencia en la nasofaringe se correlaciona con la causa de la NAC. En la literatura existe controversia en la significación de la presencia de *M. pneumoniae* en la nasofaringe. Existen estudios que no encuentran diferencias significativas en la detección de *M. pneumoniae* en controles sanos frente a niños con NAC y concluyen que es muy frecuente el estado de portador asintomático<sup>8, 9</sup>. Sin embargo, para otros

autores, la presencia de material genético de *M. pneumoniae* en la nasofaringe, se considera la referencia para el diagnóstico, con una especificidad superior a la serología<sup>10, 11, 12</sup>.

Entre las bacterias, cabe destacar la ausencia de relación de *S. pneumoniae* con la NAC, algo conocido desde hace tiempo, pero que aún no se tiene en cuenta en todos los entornos sanitarios. Es llamativa la presencia más significativa de *H. influenzae* en pacientes con NAC, especialmente en menores de 2 años. No se tipificaron las cepas, pero cabe suponer que no sean de tipo b dada la elevada cobertura vacunal en Noruega. Tampoco se menciona en el trabajo la gravedad o presencia de complicaciones en estos casos de detección de *H. influenzae*. Existe un estudio en el que se informa de un hallazgo similar, tanto en la nasofaringe como el lavado bronquio-alveolar, de *H. influenzae* no tipificables en niños con NAC<sup>13</sup>. Si estos hallazgos se confirmaran en estudios posteriores, podrían tener repercusión en la elección de la antibioterapia empírica en los niños con NAC, al menos en algunas situaciones.

En los aspectos prácticos que el diagnóstico microbiológico debe tener de cara a la terapéutica, los autores mencionan que sigue existiendo una discordancia entre el número de casos con etiología bacteriana sugerida y el porcentaje de antibióticos empleados. Es llamativo que los autores, ya en el año 2023, con todo lo conocido en las últimas dos décadas acerca de la etiología de la NAC en los niños, concluyan que no es necesario tratar con antibióticos a todos los niños con NAC. Su tasa de empleo de antibióticos es baja (61,3%) respecto a la habitualmente utilizada en nuestro medio, alrededor del 98%<sup>14</sup>, y en otros países de elevados recursos, en torno al 88%<sup>15</sup>. Una disminución del empleo de antibióticos en NAC en niños hospitalizados puede conseguirse con la aplicación adecuada de datos clínicos, analíticos y radiográficos<sup>16</sup> y el uso de las técnicas microbiológicas moleculares puede ayudar a conseguirlo. A nivel ambulatorio, si bien no hay datos objetivables, existe una percepción de que en nuestro medio el empleo de antibióticos en NAC es cercano al 100% de los casos. Es lógico pensar que la etiología a nivel ambulatorio no sea muy distinta de la etiología a nivel hospitalario, pero los datos de la literatura son escasos. Las pruebas de diagnóstico molecular podrían extenderse a nivel de la atención primaria de salud y contribuir a la optimización del uso de antibióticos.

## Bibliografía

1. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired

- pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835-45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870. PMID: 25714161; PMCID: PMC4697461.
2. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M, Öhrmalm L, Tolfvenstam T, Örtqvist Å, Rotzén-Östlund M, Zwegyberg-Wirgart B, Henriques-Normark B, Broliden K, Naucleer P. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case-control study. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):847-53. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206933. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26077969
  3. Kelly MS, Smieja M, Luinstra K, Wirth KE, Goldfarb DM, Steenhoff AP, Arscott-Mills T, Cunningham CK, Boiditswe S, Sethomo W, Shah SS, Finalle R, Feemster KA. Association of respiratory viruses with outcomes of severe childhood pneumonia in Botswana. *PLoS One*. 2015 May 14;10(5):e0126593. doi: 10.1371/journal.pone.0126593. PMID: 25973924; PMCID: PMC4431806.
  4. Self WH, Williams DJ, Zhu Y, Ampofo K, Pavia AT, Chappell JD, Hymas WC, Stockmann C, Bramley AM, Schneider E, Erdman D, Finelli L, Jain S, Edwards KM, Grijalva CG. Respiratory Viral Detection in Children and Adults: Comparing Asymptomatic Controls and Patients With Community-Acquired Pneumonia. *J Infect Dis*. 2016 Feb 15;213(4):584-91. doi: 10.1093/infdis/jiv323. Epub 2015 Jul 14. PMID: 26180044; PMCID: PMC4721902.
  5. Bhuiyan MU, Snelling TL, West R, Lang J, Rahman T, Granland C, de Gier C, Borland ML, Thornton RB, Kirkham LS, Sikazwe C, Martin AC, Richmond PC, Smith DW, Jaffe A, Blyth CC. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case-control study. *Thorax*. 2019 Mar;74(3):261-269. doi: 10.1136/thoraxjnl-2018-212096. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30337417; PMCID: PMC6467248.
  6. Tsoia MN, Psarras S, Bossios A, Audi H, Paldanius M, Gourgiotis D, Kallergi K, Kafetzis DA, Constantopoulos A, Papadopoulos NG. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized school-age children: evidence for high prevalence of viral infections. *Clin Infect Dis*. 2004 Sep 1;39(5):681-6. doi: 10.1086/422996. Epub 2004 Aug 13. PMID: 15356783; PMCID: PMC7107828.
  7. Bénet T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, Chou M, Eap T, Wang J, Shen K, Pape JW, Rouzier V, Awasthi S, Pandey N, Bavdekar A, Sanghavi S, Robinson A, Rakoto-Andrianarivelo M, Sylla M, Diallo S, Nymadawa P, Naranbat N, Russomando G, Basualdo W, Komurian-Pradel F, Endtz H, Vanhems P, Paranhos-Baccalà G; Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network; Global Approach to Biological Research, Infectious diseases and Epidemics in Low-income countries (GABRIEL) Network. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2017 Aug 15;65(4):604-612. doi: 10.1093/cid/cix378. PMID: 28605562; PMCID: PMC7108107.
  8. Spuesens EB, Fraaij PL, Visser EG, Hoogenboezem T, Hop WC, van Adrichem LN, Weber F, Moll HA, Broekman B, Berger MY, van Rijsoort-Vos T, van Belkum A, Schutten M, Pas SD, Osterhaus AD, Hartwig NG, Vink C, van Rossum AM. Carriage of *Mycoplasma pneumoniae* in the upper respiratory tract of symptomatic and asymptomatic children: an observational study. *PLoS Med*. 2013;10(5):e1001444. doi: 10.1371/journal.pmed.1001444. Epub 2013 May 14. PMID: 23690754; PMCID: PMC3653782.
  9. Koenen MH, de Groot RCA, de Steenhuijsen Pijters WAA, Chu MLJN, Arp K, Hasrat R, de Bruijn ACJM, Estevão SC, van der Vries E, Langereis JD, Boes M, Bogaert D, van Rossum AMC, Unger WWJ, Verhagen LM. *Mycoplasma pneumoniae* carriage in children with recurrent respiratory tract infections is associated with a less diverse and altered microbiota. *EBioMedicine*. 2023 Dec;98:104868. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104868. Epub 2023 Nov 10. PMID: 37950996; PMCID: PMC10679896.
  10. Gotoh K, Nishimura N, Takeuchi S, Hattori F, Horiba K, Isaji M, Okai Y, Ohshima Y, Hosono H, Takemoto K, Iwata Y, Nakane K, Funahashi K, Ozaki T. Assessment of the loop-mediated isothermal amplification assay for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia. *Jpn J Infect Dis*. 2013;66(6):539-42. doi: 10.7883/yoken.66.539. PMID: 24270147.

11. Aizawa Y, Oishi T, Tsukano S, Taguchi T, Saitoh A. Clinical utility of loop-mediated isothermal amplification for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* in children. *J Med Microbiol*. 2014 Feb;63(Pt 2):248-251. doi: 10.1099/jmm.0.068288-0. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24227877.
12. Wang L, Feng Z, Zhao M, Yang S, Yan X, Guo W, Shi Z, Li G. A comparison study between GeXP-based multiplex-PCR and serology assay for *Mycoplasma pneumoniae* detection in children with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2017 Jul 25;17(1):518. doi: 10.1186/s12879-017-2614-3. PMID: 28743259; PMCID: PMC5527399.
13. Zhu Q, Zhou J, Li F, Shi P, Lu Y, Lin X, Yuan L, Zhuo Z, Shen J. Nasopharyngeal aspirates in children with severe community-acquired pneumonia collected within 3 days before bronchoscopy can partially reflect the pathogens in bronchoalveolar lavage fluids. *BMC Infect Dis*. 2022 Nov 1;22(1):814. doi: 10.1186/s12879-022-07749-w. PMID: 36319953; PMCID: PMC9623994.
14. Otheo E, Rodríguez M, Moraleda C, Domínguez-Rodríguez S, Martín MD, Herreros ML, Vázquez C, Folgueira MD, Pérez-Rivilla A, Jensen J, López A, Berzosa A, Sanz de Santaefemia FJ, Jiménez AB, Sainz T, Llorente M, Santos M, Garrote E, Muñoz C, Sánchez P, Illán M, Coca A, Barrios A, Pacheco M, Arquero C, Gutiérrez L, Epalza C, Rojo P, Serna-Pascual M, Mota I, Moreno S, Galán JC, Tagarro A; VALS-DANCE and PCAPE Working Groups. Viruses and *Mycoplasma pneumoniae* are the main etiological agents of community-acquired pneumonia in hospitalized pediatric patients in Spain. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jan;57(1):253-263. doi: 10.1002/ppul.25721. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34633153.
15. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L; CDC EPIC Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):835-45. doi: 10.1056/NEJMoa1405870. PMID: 25714161; PMCID: PMC4697461.

16. Tagarro A, Moraleda C, Domínguez-Rodríguez S, Rodríguez M, Martín MD, Herreros ML, Jensen J, López A, Galán JC, Otheo E; VALS-DANCE Study Group. A Tool to Distinguish Viral From Bacterial Pneumonia.

P  
e  
d  
i  
a  
t  
r

l  
n  
f  
e  
c  
t

D  
i  
s

J  
.

2  
0  
2  
2

J  
a  
n

1  
.