



SEIP

Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica

Junio 2024

## Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

### Revisor

José Antonio Couceiro Gianzo

### Referencia del artículo

Lin GL, Drysdale SB, Snape MD, O'Connor D, Brown A, MacIntyre-Cockett G, Mellado-Gomez E, de Cesare M, Ansari MA, Bonsall D, Bray JE, Jolley KA, Bowden R, Aerssens J, Bont L, Openshaw PJM, Martinon-Torres F, Nair H, Golubchik T, Pollard AJ; RESCEU Consortium. **Targeted metagenomics reveals association between severity and pathogen co-detection in infants with respiratory syncytial virus.** Nat Commun. 2024 Mar 16;15(1):2379. doi: 10.1038/s41467-024-46648-3. PMID: 38493135; PMCID: PMC10944482.

### Pregunta

Virus Respiratorio Sincitial (VRS) continúa siendo la causa principal de hospitalización por infección respiratoria en los lactantes, pero algunas preguntas sobre factores implicados en su gravedad todavía deben ser aclaradas.

¿Cómo influyen las codetecciones virales y bacterianas en la gravedad de la infección por VRS en lactantes menores de 12 meses?

¿Qué codetecciones virales o bacterianas se asocian con una mayor gravedad y, en consecuencia, con mayores tasas de hospitalización?

### Tipo de estudio

Estudio realizado entre 2017 y 2020 en España, Reino Unido y Países Bajos, en el que se reclutaron 433 lactantes (7 excluidos por mala calidad de la muestra) menores de 12

meses con infección por VRS. Los lactantes fueron diferenciados en dos cohortes, a las cuales se les recogieron prospectivamente muestras de exudado nasofaríngeo para secuenciación metagenómica de más de 100 patógenos (virus y bacterias) responsables de infecciones respiratorias comunes.

Se incluyen dos poblaciones de estudio distintas correspondientes a dos cohortes reclutadas por separado: una cohorte de estudio longitudinal (33%) y otra cohorte de estudio transversal (67%).

La cohorte de estudio longitudinal reclutó lactantes menores de 12 meses nacidos a término, sanos y que fueron seguidos desde su nacimiento. A estos lactantes se les recogieron muestras de exudado nasofaríngeo cada vez que presentaban síntomas respiratorios durante la temporada de VRS. De esta manera, se perseguía una mejor estimación de formas leves de enfermedad.

La cohorte de estudio transversal reclutó lactantes sintomáticos con PCR positiva para VRS, lo que refuerza el valor representativo de las formas más graves.

Para evaluar objetivamente la gravedad clínica, se empleó la escala validada ReSVinet, que combina siete variables clínicas: rechazo a la alimentación, necesidad de atención médica, dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria, presencia de apneas, estado general y fiebre. Las puntuaciones tienen un rango de 0 a 20, donde las puntuaciones más altas representan una mayor gravedad.

El objetivo es explorar y comparar las asociaciones, pero no la causalidad, entre la gravedad de la enfermedad por VRS y la presencia de patógenos respiratorios adicionales.

La secuenciación de multipatógenos se realizó empleando el panel multipatógeno con enriquecimiento personalizado de Castanet, con un límite estimado de detección de 100 copias/mL.

Finalmente, se analizaron 433 lactantes y 831 muestras. Para detectar contaminación, se emplearon 20 controles negativos para VRS, los cuales se intercalaron entre las muestras positivas para VRS.

### **Resultados principales**

Respecto al genotipo de VRS, no hubo evidencia que apoyara diferencias en la gravedad entre infecciones por VRS-A (genotipo ON1) y VRS-B (genotipo BA).

En relación al VRS y los virus respiratorios codetectados, el rinovirus fue el virus encontrado con mayor frecuencia junto con el VRS (rinovirus A 43%, B 26% y C 31%), seguido de coronavirus humanos (HCoV) estacionales y adenovirus humanos (HAdV). No hubo

correlación entre la carga viral de los virus no VRS y la carga viral o el genotipo del VRS, ni tampoco hubo correlación entre la carga viral de los virus no VRS y la edad, sexo o valoración clínica.

Cuando se buscaba la correlación de la gravedad de la enfermedad por VRS con los virus codetectados, se empleó, como se ha descrito, la escala ReSVinet para definir la gravedad en ambas cohortes. Además, se consideraron algunas variables de modo individual, como fiebre, hospitalización, ingreso en cuidados intensivos, necesidad de soporte respiratorio y/o ventilación mecánica invasiva.

Como resultado, se evidencia que los lactantes con codetección tenían mayor probabilidad de precisar atención en cuidados intensivos y ventilación mecánica después de ajustarse para posibles factores de confusión. Sin embargo, únicamente la prematuridad fue una covariable significativa para cuidados intensivos y ventilación invasiva.

En cuanto al VRS y los patógenos bacterianos encontrados, se detectaron asociaciones con bacterias respiratorias en el 94% (406/433) de los casos. En este estudio, los resultados negativos para bacterias se relacionaron más con hisopos de baja calidad que con el uso reciente de antibióticos.

Los géneros que se encontraron con mayor frecuencia fueron *Moraxella* (76%), *Streptococcus* (68%) y *Haemophilus* (45%), y específicamente las especies *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

La codetección de las bacterias mencionadas fue más frecuente en lactantes mayores. No se encontraron diferencias en la codetección entre lactantes amamantados (exclusiva o mixta) o alimentados exclusivamente con fórmula. Las bacterias codetectadas presentaron una diversidad genética considerable.

Cuando se estudió la correlación entre la gravedad de la enfermedad y la presencia de *Moraxella*, *Haemophilus* y *Streptococcus*, tras ajustar para factores de confusión, se encontró una asociación positiva entre la gravedad y la codetección de *Haemophilus* y VRS.

Los lactantes con *Haemophilus spp.*, en comparación con los lactantes sin codetección de *Haemophilus spp.*, mostraron una mayor probabilidad de presentar puntuaciones elevadas en ReSVinet, fiebre elevada y de requerir hospitalización, soporte respiratorio y ventilación mecánica, ajustadas por edad y por todos los factores de confusión considerados conjuntamente.

Cuando se incluyó el tratamiento con antibióticos como factor de confusión, se mantuvo la asociación positiva entre la gravedad y la codetección de *Haemophilus*.

Por otro lado, se encontró una asociación negativa entre *Moraxella* y la gravedad del VRS. Los lactantes con *Moraxella spp.* presentaban puntuaciones más bajas en ReSVi-net y una menor probabilidad de requerir cuidados intensivos y ventilación mecánica.

En lactantes con *Streptococcus spp.* y *S. pneumoniae*, no se encontró evidencia de asociación con una mayor severidad.

## Discusión y Conclusiones:

En este estudio se encontró la presencia de al menos un virus adicional en el 26% de los lactantes menores de 12 meses infectados por VRS, lo que resulta acorde con tasas reportadas previamente de entre 10-65%. La probabilidad de detección de múltiples virus fue mayor entre los lactantes reclutados de mayor edad, hecho quizás atribuible a los anticuerpos de transferencia maternos y/o al incremento del contacto social con la edad.

El rinovirus fue el virus más comúnmente detectado (16% de los lactantes infectados por VRS, entre ellos un 5% como único virus adicional).

Algunos resultados resultan dispares con estudios anteriores sobre el rol potencial de las codetecciones en la gravedad de la infección por VRS (asociación positiva: Yoshida et al. para rinovirus, metapneumovirus y virus parainfluenza en menores de 5 años; da Silva et al. para rinovirus en menores de 3 años, y no asociación: Chu et al. no encontraron asociación entre gravedad y codetección viral).

Como fortaleza en este estudio, únicamente se consideraron cargas virales sustanciales como indicativos de replicación activa y posible codetección para diferenciar de situaciones de ácido nucleico residual de infección previa.

Sin embargo, por otra parte, se encontró que los lactantes con comorbilidades estaban sobrerrepresentados entre aquellos con co-detecciones virales, lo que podría sugerir además una predisposición específica del huésped para albergar múltiples patógenos, hecho que justificaría una investigación a ese respecto.

Además, se detectó la presencia de bacterias con alto potencial patógeno en el 91% de los lactantes.

La presencia de *Haemophilus* se asoció significativamente a enfermedad grave por VRS, independientemente de la edad, la cohorte de estudio y el genotipo de VRS. La mayor

relevancia clínica de la co-detección de *Haemophilus*, justificada por un incremento de 1.9 puntos en la escala ReSVinet, fue respaldada por otros hallazgos clínicos relevantes, como la necesidad de hospitalización y soporte respiratorio, incluida la ventilación mecánica. (Chu et al. observaron también una correlación entre la frecuencia y gravedad de *H. Influenza*, pero ninguna asociación con *S. pneumoniae* en lactantes infectados por VRS).

Chu et al. asociaron, además, la detección de *Haemophilus* con la recurrencia temprana de síntomas respiratorios tras infección aguda del tracto respiratorio inferior.

Otros estudios vincularon la microbiota dominada por *Streptococcus* a una mayor probabilidad de hospitalización e infección aguda del tracto respiratorio inferior.

*Moraxella spp.* se asoció a infección por VRS de menor gravedad, sin necesidad de cuidados intensivos o ventilación mecánica. Se requieren más estudios para evaluar los mecanismos inmunitarios que contribuyan al posible efecto protector de *Moraxella*.

La fortaleza de este estudio se centra en incluir exclusivamente a lactantes menores de 12 meses de edad, que constituye, además, una de las cohortes más grandes publicadas, y emplear múltiples variables en relación con la heterogeneidad clínica.

## Limitaciones del estudio.

Las diferencias regionales y específicas de edad en la flora respiratoria pueden limitar la validez de los resultados en lactantes de países de recursos limitados y en otros grupos de edad.

La detección de varios virus no implica la capacidad de producir una infección en ausencia de VRS.

La asociación entre codetección y gravedad de enfermedad debe interpretarse con cautela y no indicar siempre causalidad.

El empleo de antibióticos es común en lactantes con infección grave por VRS, lo que afecta a la microbiota respiratoria. En el estudio, falta información sobre el número de dosis de antibiótico administradas o la finalización de un curso completo de antibioterapia.

El esquema de tipificación de secuencia multilocus ribosómica (rMLST) clasificó a las bacterias por especie o nivel de rST, pero la asociación de rST con el serotipo continúa siendo un desafío.

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

Este estudio profundiza en las asociaciones entre la gravedad de la enfermedad por VRS y los patógenos respiratorios codetectados, revelando el potencial de la secuenciación multipatógena para comprender las infecciones polimicrobianas.

Los paneles metagenómicos específicos, como Castanet, permiten la detección simultánea de combinaciones de bacterias y virus específicos potencialmente críticos en la infección por VRS y otras infecciones.

La evaluación de múltiples patógenos respiratorios en lactantes con infección por VRS podría ayudar a identificar aquellos con mayor riesgo de complicaciones y permitir una intervención temprana y más agresiva.

En general, la capacidad de identificar y cuantificar múltiples patógenos respiratorios en una sola muestra podría proporcionar una visión más completa de la enfermedad y ayudar a guiar decisiones clínicas, como el manejo de casos y la selección de terapias específicas.

Este estudio destaca la utilidad de la metagenómica dirigida como una herramienta diagnóstica y de investigación en el campo de las infecciones pediátricas.

## Bibliografía

Justicia-Grande AJ, Martín-Torres F. The ReSVinet Score for Bronchiolitis: A Scale for All Seasons. *Am J Perinatol.* 2019 Jul;36(S 02):S48-S53. doi: 10.1055/s-0039-1691800. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238359.

Cyndi G. et al. Targeted metagenomic sequencing enhances the identification of pathogens associated with acute infection. *bioRxiv* 716902; doi: <https://doi.org/10.1101/716902>.

Yoshida, L.M. et al. Respiratory syncytial virus: co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *Eur. Respir. J.* 42, 461–469 (2013).

Chu, C.Y. et al. Airway gene expression correlates of respiratory syncytial virus disease severity and microbiome composition in infants. *J. Infect. Dis.* 223, 1639–1649 (2021).

da Silva, E. R. et al. Severe lower respiratory tract infection in infants and toddlers from a non-affluent population: viral etiology and co- detection as risk factors. *BMC Infect. Dis.* 13, 41 (2013).

Li, Y. et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399, 2047–2064 (2022).

Haney, J. et al. Coinfection by influenza A virus and respiratory syncytial virus produces hybrid virus particles. *Nat. Microbiol.* 7, 1879–1890 (2022).

de Koff, E. M. et al. Microbial and clinical factors are related to recurrence of symptoms after childhood lower respiratory tract infection. *ERJ Open Res.* 7, 00939–02020 (2021).

Rybak, A. et al. Association of nonpharmaceutical interventions during the COVID-19 pandemic with invasive pneumococcal disease, pneumococcal carriage, and respiratory viral infections among children in France. *JAMA Netw. Open* 5, e2218959 (2022).

Danino, D. et al. Decline in pneumococcal disease in young children during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic in Israel associated with suppression of seasonal respiratory viruses, despite persistent pneumococcal carriage: a prospective cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 75, e1154–e1164 (2022).

McGinley, J. P. et al. Clinical and viral factors associated with disease severity and subsequent wheezing in infants with respiratory syncytial virus infection. *J. Infect. Dis.* 226, S45–S54 (2022).