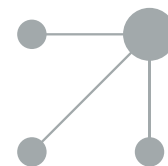




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



EDITORIAL

Diagnóstico de virus respiratorios en la unidad de cuidados intensivos neonatales: ¿listos para el *prime time*?



Testing for respiratory viruses in the neonatal intensive care unit: Ready for prime time?

A. Mejías^{a,b,*}, O. Ramilo^{a,b} y P.J. Sánchez^{a,c,d}

^a Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, The Research Institute, Nationwide Children's Hospital y Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, EE.UU.

^b Department of Pediatrics, Center for Vaccines and Immunity, The Research Institute, Nationwide Children's Hospital y Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, EE.UU.

^c Department of Pediatrics, Division of Neonatology, The Research Institute, Nationwide Children's Hospital y Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, EE.UU.

^d Department of Pediatrics, Center for Perinatal Research, The Research Institute, Nationwide Children's Hospital y Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, EE.UU.

Disponible en Internet el 30 de abril de 2015

Estudios recientes, como el de González-Carrasco et al.¹ en este mismo número de ANALES ESPAÑOLES DE PEDIATRÍA, apuntan a la existencia de virus respiratorios en nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), un fenómeno, sin embargo, poco reconocido salvo en casos de brotes infecciosos. Los neonatos prematuros pueden no presentar los síntomas respiratorios o catarrales clásicos que suelen observarse en lactantes mayores y niños, con lo que a menudo no se plantea la posibilidad de que un virus respiratorio pudiera ser el causante de episodios de deterioro clínico.

El desarrollo de métodos más sensibles de diagnóstico molecular para detectar virus respiratorios, como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de aspirados nasofaríngeos (ANF), ha permitido identificarlos con precisión en enfermedades como la bronquiolitis o la neumonía. A pesar de los potenciales beneficios de las pruebas de virus respiratorios, los neonatos prematuros que de

hecho tienen un riesgo mayor de enfermedad y evolución graves no son sometidos rutinariamente a ellas en la UCIN. Como demuestran González-Carrasco et al., la tecnología de la PCR no solo podría contribuir al reconocimiento de virus respiratorios en lactantes prematuros en la UCIN, sino también a conocer el impacto que estos virus tienen en su asistencia clínica y procesos patológicos. Especialmente importante es que seamos conscientes del daño que los virus respiratorios pueden causar en esta era de UCIN de puertas abiertas con la liberación en las visitas de padres y familiares conlleva también el riesgo de que el neonato adquiera patógenos que circulan en la comunidad, resultando en infecciones nosocomiales.

La prevalencia de las infecciones respiratorias en la UCIN se documentó por primera vez en 2012, mediante pruebas de PCR, en un estudio prospectivo de vigilancia de un año de duración realizado en 2 UCIN estadounidenses². Los neonatos prematuros < 33 semanas de edad gestacional ingresados en la UCIN desde el nacimiento fueron sometidos hasta el alta a pruebas de ANF secuenciales para detectar virus respiratorios. Durante el estudio, el 52% de los neonatos dieron al menos un resultado positivo para un virus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Asuncion.Mejias@nationwidechildrens.org (A. Mejías).

respiratorio. Comparados con los neonatos que presentaron resultados negativos, la evolución de los lactantes en los que se detectó virus respiratorios fue significativamente menos favorable, traducándose en ingresos más prolongados, mayor necesidad y duración de intubación, un mayor número de episodios de desaturación y una mayor duración de requerimiento de oxígeno, incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) y más episodios de deterioro clínico. El presente estudio de González-Carrasco et al. confirma estos resultados en otra parte del mundo y utilizando métodos de PCR diferentes, enfatizando más aun la necesidad de efectuar pruebas de detección viral en las UCIN¹. Durante 18 meses (9/2011-5/2013), los autores llevaron a cabo un estudio prospectivo de vigilancia de 16 virus respiratorios en la UCIN en una muestra mayoritariamente de lactantes prematuros < 32 semanas de edad gestacional, pero que incluía también lactantes de mayor edad gestacional con comorbilidades de base y con una estancia esperada en la UCIN superior a las 2 semanas. Los estudios virológicos de ANF se practicaron el primer día de vida y semanalmente hasta el alta, y también cada vez que los lactantes presentaban síntomas respiratorios, cuya definición incluía tos, dificultad respiratoria, rinorrea o pausas de apnea con o sin fiebre. En un 22% (13/60) de los lactantes se detectó un virus respiratorio una o más veces durante su estancia en la UCIN. El virus identificado con más frecuencia fue el rinovirus (RV), seguido de adenovirus, coronavirus y metapneumovirus humano (hMPV). Los lactantes nacidos con < 32 semanas de edad gestacional y peso < 1.500 g registraron detecciones positivas para virus respiratorios más a menudo que los lactantes de mayor edad gestacional, lo que posiblemente reflejaba la mayor duración de sus ingresos, si bien no se documentó el mecanismo de transmisión. Aunque no hubo diferencias significativas entre los lactantes con resultados positivos y negativos durante el ingreso hospitalario, la DBP fue más común en el grupo con detección viral positiva. El papel de los virus respiratorios en el desarrollo o empeoramiento de la DBP en lactantes es un campo aún desconocido. Desgraciadamente, no se compararon otras variables de resultado, como la necesidad y duración de la oxigenoterapia o la ventilación mecánica invasiva entre ambos grupos.

El diagnóstico de infecciones respiratorias virales puede asimismo orientar las estrategias para la optimización del uso de antibióticos en la UCIN. Es frecuente que los lactantes prematuros ingresados en la UCIN sean evaluados por sospecha de sepsis bacteriana, pero sus cultivos pueden ser negativos para bacterias. A menudo esos lactantes reciben tratamiento antibiótico prolongado por la posibilidad de que los resultados del cultivo sean falsos negativos. En un estudio prospectivo unicéntrico realizado en una UCIN alemana de 18 meses de duración, Kidszun et al.³ hicieron pruebas de detección viral mediante PCR múltiple a 60 lactantes (mediana de edad gestacional: 26 semanas; y peso al nacer: 720 g), en los que se inició terapia antibiótica intravenosa (iv) por sospecha de sepsis de inicio tardío. En 6 (10%) lactantes se detectó un virus respiratorio (1 VRS; 5 picornavirus), superando el número de casos de bacteriemias (3 o 5% de los lactantes). No hubo casos de coinfección viral y bacteriana. Es importante considerar que no se identificaron hallazgos clínicos o analíticos que ayudasen a distinguir entre infecciones bacterianas y virales y, sobre

todo, que no se observaron síntomas catarrales en ninguno de los lactantes en los que se detectó un virus respiratorio. Debemos, asimismo, señalar que el estudio VIRION-I llevado a cabo en 2 UCIN estadounidenses durante un período de 13 meses encontró que el 8% (8/100) de los neonatos nacidos evaluados por sospecha de sepsis de inicio tardío y tratados con antibiótico iv tenían un virus respiratorio (4 enterovirus/rinovirus; 2 coronavirus; y 2 parainfluenza-3 virus), detectado mediante PCR de muestras de ANF⁴. Es importante añadir que no se encontraron coinfecciones virales y bacterianas. El hecho es que la realización temprana de estudios virológicos mediante PCR podría contribuir a reducir el uso innecesario de antibióticos en las UCIN.

De lo que no cabe duda es que la introducción de los ensayos de PCR para la detección de virus respiratorios en la práctica clínica ha revolucionado el diagnóstico de estas infecciones. Sin embargo, estas pruebas pueden suponer un arma de doble filo, pues la identificación de ácido nucleico viral en secreciones respiratorias podría no bastar para establecer causalidad, lo que resulta particularmente relevante en virus respiratorios como el RV, los coronavirus y los bocavirus, detectados en tasas altas en niños y adultos sanos y asintomáticos. En el estudio de González-Carrasco et al., 4 de los lactantes en los que se identificó un virus respiratorio no presentaron manifestaciones clínicas de infección (3 RV; uno coronavirus). No está del todo claro cómo hemos de interpretar la detección viral en estos casos, ya que podría representar un falso positivo, la excreción prolongada de virus por una infección previa o una infección asintomática «real». Carecemos, además, de las herramientas necesarias para diferenciar entre detección e infección real. Los valores de leucocitos y de proteína C reactiva (PCR) son de escaso valor, y el papel de las cargas virales para valorar la gravedad no se ha determinado aún de forma concluyente. Los estudios que emplean perfiles de expresión de ARN o microarrays han mostrado que estos cuentan con una capacidad significativamente superior que los valores de leucocitos y de procalcitonina para diferenciar entre infecciones bacterianas y virales⁵, e incluso, para determinar si la identificación viral señala una infección real en curso o una mera colonización.

El estudio de González-Carrasco et al. aboga claramente por la realización de más pruebas de detección de virus respiratorios en la UCIN usando los métodos moleculares idóneos para ello. Además de realizarse cuando existan síntomas respiratorios o apnea, este tipo de pruebas debería considerarse seriamente en casos de «sepsis con cultivos negativos» —es decir, de deterioro clínico sin causa conocida asociado a cultivos estériles— en los que se contemple el tratamiento antibiótico prolongado. Estamos preparados para una implementación mayor de estudios virológicos rutinarios; complementándolos con análisis simultáneos de la respuesta del huésped para establecer causalidad, así como llevar a cabo estudios prospectivos aplicando estos métodos para determinar la morbilidad aguda y a largo plazo de estas infecciones en lactantes prematuros.

Bibliografía

1. González-Carrasco E, Calvo C, García-García ML, Beato M, Muñoz-Archidona C, Pozo F, et al. Viral respiratory tract infections in

- the Neonatal Intensive Care Unit [Article in Spanish]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82:242L 246.
2. Bennett NJ, Tabarani CM, Bartholoma NM, Wang D, Huang D, Riddell SW, et al. Unrecognized viral respiratory tract infections in premature infants during their birth hospitalization: A prospective surveillance study in two neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2012;161:814–8.
 3. Kidszun A, Hansmann A, Winter J, Grondahl B, Knuf M, Weise K, et al. Detection of respiratory viral infections in neonates treated for suspicion of nosocomial bacterial sepsis: A feasibility study. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33:102–4.
 4. Ronchi A, Michelow IC, Chapin KC, Bliss JM, Pugni L, Mosca F, et al. Viral respiratory tract infections in the neonatal intensive care unit: The VIRloN-I study. *J Pediatr*. 2014;165: 690–6.
 5. Suarez NM, Bunsow E, Falsey AR, Walsh EE, Mejias A, Ramilo O. Superiority of Transcriptional Profiling Over Procalcitonin for Distinguishing Bacterial From Viral Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Adults. *J Infect Dis*. 2015, pii: jiv047 [Epub ahead of print].