

ESTUDIO DE LAS COINFECCIONES POR OTROS PATÓGENOS RESPIRATORIOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19

RESUMEN

Introducción: La coinfección de COVID-19 con otros patógenos respiratorios en pediatría ha sido poco estudiada. Resulta de interés conocer las características y cuadro clínico de pacientes que presenten coinfecciones con COVID-19. **Objetivo:** Estudiar la coinfección de SARS-CoV-2 con patógenos incluidos en el Panel RP 2.0 FilmArray® en muestras de pacientes pediátricos en un hospital del tercer nivel. **Materiales y métodos:** Durante abril a agosto de 2021 se realizó un estudio prospectivo descriptivo sobre 21 muestras de Hisopado Nasofaríngeo de pacientes pediátricos positivos para SARS-CoV-2 (iAMP® COVID-19 Detection Kit de Atila Biosystems). Se procesaron por PCR multiplex Filmarray® RP 2.0. Luego se describieron las características y síntomas de los pacientes. **Resultados:** 12/21 (60%) fueron pacientes ambulatorios y 8/21 (40%) internados. El 57% de los pacientes fueron mayores de 5 años, el 24% menores de 1 año y el 19% entre 1 y 5 años. El síntoma más frecuente fue fiebre 18/21 (86%). El 90,5% (19/21) de las muestras no mostraron detección de otros patógenos. En una muestra se detectó Rhino/enterovirus y en otra Coronavirus NL63; ambas pertenecieron a dos pacientes con enfermedades de base. **Conclusión:** La tasa de coinfecciones fue del 9,5%. Este número podría deberse a la baja circulación de patógenos respiratorios en un contexto con medidas de prevención de los contagios. En el estado actual de incremento de circulación de virus respiratorios endémicos, es de interés la búsqueda de coinfecciones con COVID-19.

AUTORES:

ZIALLORENZO MP¹,
PALAU J²,
EGUIGUREN MP²,
TREVIÑO N²,
AGÜERO S²,
VESCINA C²,
VERA A²,
ODERIZ S²

¹ Residencia postbásica Microbiología, H.I.A.E.P.
Sor María Ludovica, La Plata

² Sala Microbiología, Laboratorio Central, HIAEP
Sor María Ludovica, La Plata.

Correspondencia: MARIA PAULA ZIALLORENZO
mpaulaziallorenzo@gmail.com

PALABRAS CLAVES:

SARS-CoV-2, pediatría, coinfección, virus respiratorios

ABSTRACT

Introduction: The co-infection of COVID-19 with other respiratory pathogens in pediatrics has been little studied. It is of interest to know the characteristics and clinical picture of patients who present co-infections with COVID-19. **Objective:** To study the co-infection of SARS-CoV-2 with pathogens included in the RP Panel 2.0 FilmArray® in samples from pediatric patients in a third-level hospital. **Materials and methods:** During April to August 2021, a prospective descriptive study was conducted on 21 Nasopharyngeal Swab samples from pediatrics patients positive for SARS-CoV-2 (iAMP® COVID-19 Detection Kit from Attila Biosystems). They were processed by PCR multiplex Filmarray® RP 2.0. The characteristics and symptoms of the patients were then described. **Results:** 12/21 (60%) were outpatients and 8/21 (40%) were hospitalized. 57% of patients were older than 5 years, 24% under 1 year and 19% between 1 and 5 years. The most frequent symptom was fever 18/21 (86%). 90,5% (19/21) of the samples showed no detection of other pathogens. Rhino/enterovirus was detected in one sample and NL63 in another Coronavirus; both belonged to two patients with underlying diseases. **Conclusion:** The rate of co-infections was 9,5%. This number could be due to the low circulation of respiratory pathogens in a context with measures to prevent contagion. In the current state of increased circulation of endemic respiratory viruses, the search for co-infections with COVID-19 is of interest.

KEYWORDS:

SARS-CoV-2, pediatrics, coinfection, respiratory viruses

INTRODUCCIÓN

Desde enero de 2020, enfrentamos el brote de rápido crecimiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) que se originó en Wuhan, China y se extendió rápidamente por todo el mundo. El agente etiológico del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue identificado como un nuevo patógeno altamente contagioso para la población general con una tasa de mortalidad relativamente alta ^{1,2}.

El SARS-CoV-2 no presenta características clínicas, radiológicas ni de laboratorio específicas diferentes de las de otras enfermedades virales pediátricas ^{1,2}. Causa inicialmente síntomas inespecíficos y mayormente leves, como tos, mialgias y fiebre. Ante estos síntomas se debe sospechar COVID-19 en este contexto epidemiológico, pero no se debe descartar diagnósticos alternativos como la infección por otros patógenos respiratorios.

La coinfección entre otros patógenos respiratorios antes de COVID-19 ya ha sido descrita. La bibliografía hasta ahora publicada da cuenta de que en pacientes con COVID-19 la presencia de coinfección fue muy variable de acuerdo con el tipo de paciente, los patógenos buscados, los métodos diagnósticos empleados y el país de estudio ^{3,4,5}.

En la actualidad, existe una variedad de ensayos comerciales de PCR múltiple que permiten la detección simultánea de patógenos respiratorios, con

una alta sensibilidad y especificidad. Uno de ellos es el panel respiratorio (PR) FilmArray (FilmArray Respiratory Panel [BioFire Diagnostics, UT, EE. UU.]), que ha sido aprobado por la FDA en el 2012 y detecta genes de 20 patógenos respiratorios ^{6,7}.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la coinfección de SARS-CoV-2 con patógenos incluidos en el Panel RP 2.0 FilmArray® en muestras de pacientes pediátricos en un hospital del tercer nivel y describir las características y cuadros clínicos de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo sobre muestras de Hisopado Nasofaríngeo (HNF) de pacientes pediátricos con resultados detectables para SARS-CoV.2. El período de estudio fue de abril a agosto de 2021. La metodología de análisis fue amplificación isotérmica con el kit iAMP® COVID-19 Detection Kit de Atila Biosystems. Las muestras fueron conservadas en heladera a 4°C y analizadas 24 o 48 hs posteriormente por la metodología PCR multiplex Filmarray® RP 2.0, cuyo panel incluye la detección de secuencias diana de los genes de 20 microorganismos: Adenovirus, Coronavirus HKU1, Coronavirus Humanos NL63, 229E y OC43, Metapneumovirus, Human Rhinovirus/Enterovirus, Influenza A, Influenza A/H1, Influenza A/H1-2009, Influenza A/H3, Influenza B, Parainfluenza 1, Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4, Respiratory Syncytial Virus (VSR), *Bordetella pertussis*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Las muestras se procesaron según indicaciones del fabricante. Luego se realizó un análisis descriptivo del perfil de los pacientes incluyendo edad, procedencia (internado/ambulatorio), sintomatología al ingreso y resultados del panel FilmArray.

RESULTADOS

Se analizaron 21 muestras positivas para COVID-19 por panel respiratorio FilmArray. El origen de los pacientes fue el consultorio ambulatorio 13/21 (62%), mientras que 8/21 (38%) fueron de pacientes internados. Gráfico 1.

Respecto a las edades, el grupo mayoritario fue el de mayores de 5 años: 57% (12/21). El 24% (5/21) de los pacientes tenían menos de 1 año. Gráfico 2.

GRÁFICO 1: Procedencia de los pacientes.

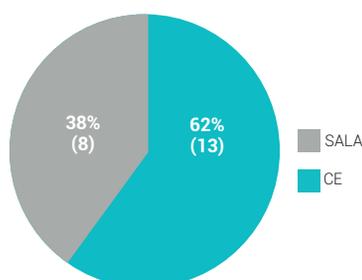
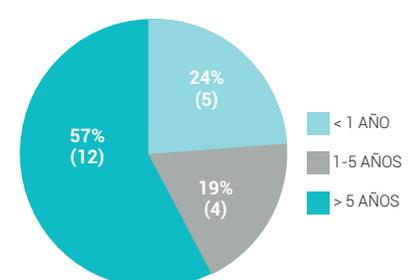
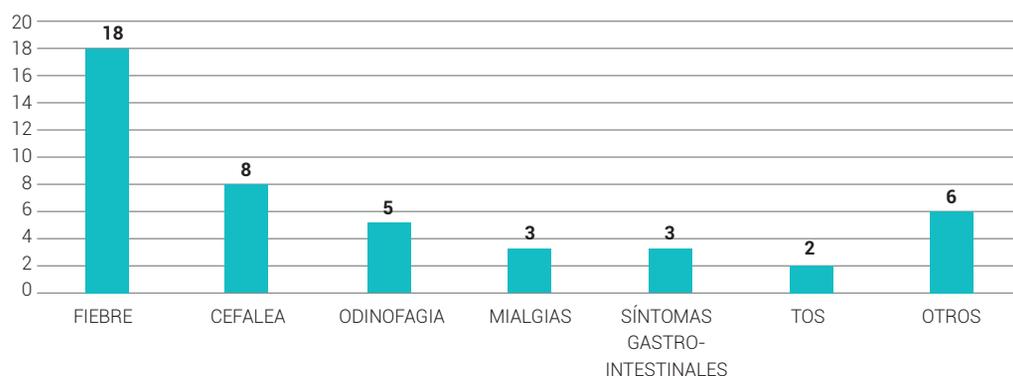


GRÁFICO 2: Distribución etaria de los pacientes.



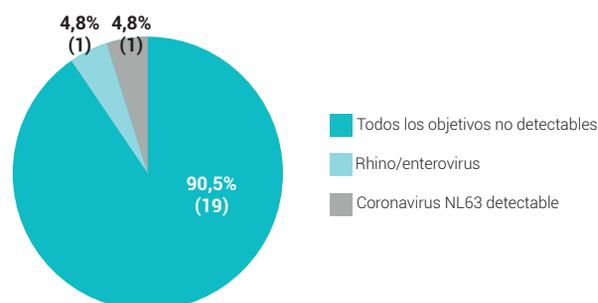
En cuanto a la sintomatología, el síntoma más frecuente fue fiebre 18/21, seguido por cefalea 8/21, odinofagia 5/21, mialgias 3/21, síntomas gastrointestinales 3/21, tos 2/21, y otros (dolor retroarticular, exantema, otodinia, neumonía, hipoxemia y edema) 1/21. Gráfico 3.

GRÁFICO 3: Frecuencia de sintomatología de los pacientes.



Los análisis por la metodología Filmarray mostraron que el 90,5% (19/21) de las muestras no presentaron detección de otros patógenos. Gráfico 4.

GRÁFICO 4: Resultados del Panel FilmArray.



Se detectó la presencia de material genético de otros patógenos respiratorios sólo en dos muestras (9,5%): Rhino/enterovirus en una muestra y Coronavirus NL63 en otra. La primera correspondió a una paciente con leucemia linfocítica aguda B y la segunda a otra con Tetralogía de Fallot que cursaba una neumonía grave.

DISCUSIÓN

Muchos de los estudios más recientes y en particular aquellos que han desarrollado definiciones estandarizadas de coinfección, diferenciándola explícitamente de la colonización, muestran que las coinfecciones parecen ser relativamente escasas^{3,4}. Sin embargo, la mayoría de los estudios iniciales que analizaron la coinfección de SARS-CoV-2 con otros patógenos de vías respiratorias se realizaron en adultos^{3,4,5}. La bibliografía sugiere que en pa-

cientes pediátricos hay una tasa de coinfección más alta que la observada en la mayoría de los estudios realizados en adultos ^{8,9}.

Según una revisión sistemática de literatura, el 29% de los 255 niños estudiados en 17 trabajos tenían coinfecciones, siendo *Mycoplasma spp.* el patógeno más frecuente seguidos por Influenza A, Influenza B, Virus Respiratorio Sincicial, Adenovirus y Virus de Epstein Barr⁸. En un estudio realizado en China, 19 (51,35%) de los 34 niños a los que se les hizo la prueba de patógenos respiratorios comunes tenían coinfección y en 8 (42,11%) niños se detectaron 2 o más patógenos distintos del SARS-CoV-2 ⁹.

En nuestro trabajo, la tasa de coinfecciones fue del 9,5% (2/21). Este número, relativamente bajo en relación a otros estudios^{1,8,9}, podría deberse a la actual disminución de la circulación de virus respiratorios en un contexto donde se están tomando medidas de prevención como ser medidas de aislamiento social, el uso obligatorio de cubrebocas en espacios públicos, la promoción del lavado de manos y la ventilación de ambientes cerradas.

Por otro lado, una de las limitaciones de este estudio, fue el escaso número de muestras analizadas. Se corresponde con esta baja tasa de coinfecciones hallada el hecho de que el Boletín Nacional Integrado de Vigilancia Epidemiológica reporte, en población general, hasta la semana epidemiológica N°29 incluida en nuestro estudio, que más del 99% de las muestras positivas estudiadas para virus respiratorios corresponde a SARS-CoV-2 ¹⁰.

Hacia finales de este estudio, se comenzó a observar un aumento de circulación de otros virus respiratorios, principalmente, RSV seguido de adenovirus, parainfluenza, metapneumovirus e influenza ¹⁰. Con la eliminación de las medidas de aislamiento social y restricciones, se podría esperar que progresivamente se presenten frecuencias de positividad para estos virus similares a las anteriores a la pandemia por SARS-CoV-2.

Las pacientes que presentaron coinfecciones tenían patologías de base y cursaron múltiples hospitalizaciones, lo que podría hacerlas más susceptibles a la coinfección viral.

CONCLUSIÓN

La tasa de coinfecciones fue del 9,5%. Es de interés la búsqueda activa de coinfecciones con COVID-19, especialmente en situaciones de alta circulación de otros virus respiratorios.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506
3. Malekifar P, Pakzad R, Shahbahrami R, Zandi M, Jafarpour A, Rezayat SA, et al. Viral Coinfection among COVID-19 Patient Groups: An Update Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int*. 2021. doi: 10.1155/2021/5313832
4. Roh KH, Kim YK, Kim SW, Kang ER, Yang YJ, Jung SK, et al. Coinfections with Respiratory Pathogens among COVID-19 Patients in Korea. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2021. doi.org/10.1155/2021/6651045
5. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Research* 2020.198005. doi: 10.1016/j.virusres.2020.198005
6. Xu M, Qin X, Astion ML, Rutledge JC, Simpson J, Jerome KR, et al. Implementation of Film Array Respiratory Viral Panel in a Core Laboratory Improves Testing turnaround Time and Patient Care. *Am J Clin Pathol* 2013;139(1):118-123.
7. Poritz MA, Blaschke AJ, Byington CL, Meyers L, Nilsson K, Jones DE, et al. FilmArray, an automated nested multiplex PCR system for multi-pathogen detection: development and application to respiratory tract infection. *PLoS One*. 2011;6:e26047
8. Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Epidemiological and Clinical Characteristics of COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr*. 2020;8:591132. doi: 10.3389/fped.2020.591132
9. Wu Q, Xing Y, Shi L, Li W, Gao Y, Pan S, et al. Co-infection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics*. 2020. doi: 10.1542/peds.2020-0961.
10. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Integrado de Vigilancia Epidemiológica. Edición Semanal. Número 559. Semana Epidemiológica 29 /2021.