



METAPNEUMOVIRUS, BOCAVIRUS Y RINOVIRUS EN LA PATOGENIA Y EXACERBACIÓN DEL ASMA Y OTRAS AFECIONES RESPIRATORIAS EN NIÑOS.

METAPNEUMOVIRUS, BOCAVIRUS, AND RHINOVIRUS IN THE PATHOGENESIS AND EXACERBATION OF ASTHMA AND OTHER RESPIRATORY CONDITIONS IN CHILDREN.

Chávez Carrillo José Eduardo¹ <https://orcid.org/0000-0001-5807-6700>, Viviana Quiroz Villafuerte¹ <https://orcid.org/0000-0002-9678-3614>

¹Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa-Manabí-Ecuador.

2477-9172 / 2550-6692 Derechos Reservados © 2022 Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Enfermería. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons, que permite uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original es debidamente citada.

Recibido: 20 de enero 2022
Aceptado: 15 de marzo 2022

RESUMEN

Introducción: Los virus respiratorios son una de las causas más frecuentes de exacerbaciones asmáticas en el niño, pero además cada vez hay más evidencia de que las infecciones respiratorias virales en etapas precoces de la vida están relacionadas con el desarrollo de asma a medio y a largo plazo. **Objetivo:** analizar la relación del Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus en la patogenia y exacerbación del asma y otras afecciones respiratorias en niños. **Métodos:** La investigación tiene un diseño documental, de tipo descriptivo y basado en la búsqueda, organización, sistematización y análisis conjunto de documentos electrónicos sobre el tema. La estrategia de búsqueda bibliográfica se basó en buscadores académicos acreditados y las bases de datos científicas PubMed, Google Académico y SciELO. Se incluyeron los siguientes descriptores o palabras clave: "asma", "Metapneumovirus", "Bocavirus", "Rinovirus", "infecciones respiratorias" y "niños". **Resultados:** 10% de los niños presentan infección por Metapneumovirus, con una tasa de hospitalización de 2,6 por 1000 niños, mientras que la tasa de detección de Bocavirus en niños de 0 a 12 meses fue de 69,4% mayor que en otros grupos etarios y los diagnósticos de egreso más frecuentes fueron neumonía, episodios de sibilancias y bronquiolitis. Los pacientes con asma presentaron infecciones por Metapneumovirus, Rinovirus o Bocavirus que incrementan las crisis o exacerbaciones. **Conclusiones:** los pacientes con asma presentan infecciones por Metapneumovirus, Rinovirus y Bocavirus. que incrementan las crisis o exacerbaciones, el Bocavirus en niños se asoció a neumonía, episodios de sibilancias y bronquiolitis
Palabras clave: asma, metapneumovirus, bocavirus,

rinovirus, infecciones respiratorias, niños

ABSTRACT

Introduction: Respiratory viruses are one of the most frequent causes of asthma exacerbations in children, but there is also increasing evidence that viral respiratory infections in early stages of life are related to the development of asthma in the medium and long term. **Objective:** to analyze the relationship of Metapneumovirus, Bocavirus and Rhinovirus in the pathogenesis and exacerbation of asthma and other respiratory conditions in children. **Methods:** The research has a documentary design, descriptive and based on the search, organization, systematization and joint analysis of electronic documents on the subject. The bibliographic search strategy was based on accredited academic search engines and the scientific databases PubMed, Google Scholar and SciELO. The following descriptors or keywords were included: "asthma", "Metapneumovirus", "Bocavirus", "Rhinovirus", "respiratory infections" and "children". **Results:** 10% of children have Metapneumovirus infection, with a hospitalization rate of 2.6 per 1,000 children, while the Bocavirus detection rate in children aged 0 to 12 months was 69.4% higher than in other children. age groups and the most frequent discharge diagnoses were pneumonia, episodes of wheezing and bronchiolitis. Patients with asthma presented infections by Metapneumovirus, Rhinovirus or Bocavirus that increase crises or exacerbations. **Conclusions:** patients with asthma present infections by Metapneumovirus, Rhinovirus and Bocavirus. that increase crises or exacerbations, Bocavirus in children was associated with pneumonia, episodes of wheezing and bronchiolitis

Autor de correspondencia: Lic. Mg. Viviana Quiroz Villafuerte. Correo electrónico: viviana.quiroz@unesum.edu.ec

INTRODUCCIÓN.

El asma es una patología crónica más prevalentes en todo el mundo y afecta a más de 155 millones de personas, se considera una enfermedad inflamatoria crónica reversible de las vías aéreas, caracterizada por hiperreactividad bronquial a una amplia variedad de estímulos ambientales aeroalérgenos y agentes virales como son los Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus (1).

Existen varias cepas que causan infecciones en las vías respiratorias y tiene una alta prevalencia en menores de edad. Hay que tener en cuenta que se pueden adquirir varias infecciones respiratorias agudas causadas por la presencia del virus Metapneumovirus que es un virus conocido por causar daños severos en procesos respiratorios. Tiene su morfología de estudio y caracteriza dentro del ámbito científico como pleomórfico. Es miembro de la familia *Pneumoviridae*, que pertenece al orden de los *Mononegavirales* (2).

El Bocavirus es un agente patógeno y está relacionado a la familia de los *Parvovirus* y tienen una mayor prevalencia en desarrollar infecciones agudas en el tracto respiratorio y se presenta en menores de 5 años, con manifestaciones clínicas como resfriado común, bronquiolitis y neumonía (3).

La especie de Rinovirus pertenece a la familia *Picornaviridae* es el causante de un amplio espectro de enfermedades respiratoria desde un resfriado común hasta una neumonía grave, teniendo mayor prevalencia en menores de 1 año con diagnóstico de bronquiolitis (4).

En Ecuador las infecciones respiratorias agudas representan la primera causa de morbilidad con 45,7% en el área urbana, 38,3% en el área rural y es la segunda tasa de mortalidad del (40%) en los menores de 5 años. (5).

El objetivo de esta investigación es analizar la relación del Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus en la patogenia y exacerbación del asma y otras afecciones respiratorias en niños. De acuerdo al problema planteado se formula la siguiente pregunta ¿Qué relación existe entre el asma y los agentes virales como Metapneumovirus, Rinovirus y Bocavirus en afecciones respiratoria?

MÉTODOS.

Diseño y tipo de estudio

El presente trabajo de investigación es de diseño documental y de tipo exploratorio, basado en procedimiento que implican rastreo, organización, sistematización y análisis conjunto de documentos electrónicos sobre el tema seleccionado.

Estrategia de búsqueda.

La estrategia de búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos como: PubMed, Google Académico y SciELO. Se incluyeron los siguientes descriptores o palabras clave: "asma", "Metapneumovirus", "Bocavirus", "Rinovirus", "infecciones respiratorias" y "niños". Estos fueron combinados con los booleanos "and" u "or" al momento de la búsqueda.

Criterios de inclusión.

Artículos científicos publicados a partir del año 2016, en inglés y español, a texto completo, originales, de revisión, metaanálisis, casos clínicos, estudio de cohortes y clínicos.

Criterios de exclusión.

Artículo duplicados, protocolos y guías clínicas, libros, tesis y editoriales.

Consideraciones éticas.

La siguiente investigación cumple con todos los acuerdos de éticas en investigación y el manejo de información confidencial, respetando todos los derechos de autor, realizando la correcta referenciación y citado bajo las normas Vancouver.

RESULTADOS.

El asma es una enfermedad heterogénea caracterizada por una serie de hallazgos clínicos que reflejan la presencia de una obstrucción crónica, difusa y reversible de la vía aérea inferior, generalmente de naturaleza inflamatoria (6,7).

Los factores desencadenantes del asma son: aeroalérgenos inhalados, infecciones respiratorias virales (Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus), ejercicios físicos e hiperventilación, condiciones atmosféricas desfavorables, pobre adherencia al tratamiento, alimentos, irritantes inespecíficos químicos y físicos, factores emocionales extremos y sensibilidad a drogas antiinflamatorias no esteroideas, aspirinas y otros (8-10)

Metapneumovirus

Es un virus RNA de 150 a 600 nm de tamaño, pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género Metapneumovirus. Hay 2 genotipos, A y B, la clasificación se obtiene de las variantes de dos glicoproteínas, una que es responsable de la adherencia (G) y otra involucrada en la fusión (F). Algunos estudios sugirieron que el genotipo A puede producir enfermedad más severa que el B (11).

Su envoltura RNA lo convierte en una cadena negativa simple, la infección por hMPV tiene características clínicas que van desde infecciones leves del tracto respiratorio superior (URTI) hasta infecciones del tracto respiratorio inferior (LRTI) complicadas por sibilancias significativas, que conducen a bronquiolitis y neumonía potencialmente mortales, en todos los grupos de edad. Su período de incubación es de 5 a 6 días, y su transmisión a través de gotitas de secreción respiratoria (12).

El genoma viral comprende ocho genes y codifica nueve proteínas: nucleoproteína (N), fosfoproteína (P), proteína de matriz (M), proteína de fusión (F), proteínas de matriz-2 (M2-1 y M2-2), proteínas hidrofóbicas pequeñas (SH), glicoproteína (G) y proteína polimerasa grande (L). La proteína G es importante para la unión del virión a la célula huésped. La proteína F media la fusión de la membrana viral y de la célula huésped. La función exacta de la proteína SH sigue siendo difícil de alcanzar (13-15).

Bocavirus

El Bocavirus humano (HBoV) es miembro de la familia *Parvoviridae* (subfamilia *Parvovirinae*), que son virus sin envoltura con ADN monocatenario tiene una medida aproximadamente de 20 nm. El HBoV se detecta frecuentemente junto con otros virus respiratorios y esta detección conjunta viral ha iniciado un debate sobre si el HBoV es un pasajero en lugar de un verdadero patógeno, pero la evidencia emergente respalda su posible patogenicidad. Además de su forma de transmisión se da por gotas de secreciones nasales (17). Es una causa poco común de infección del tracto respiratorio superior y neumonía. También puede estar asociado con la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Recientemente, algunos informes de casos han demostrado que el HBoV puede estar asociado con una neumonía potencialmente mortal (18-22).

Rinovirus

Las infecciones por Rinovirus humano (RV) en la vida temprana son un desencadenante común de enfermedades de sibilancias infantiles, y las enfermedades de sibilancias inducidas por RV en los primeros 3 años de vida son un factor de riesgo importante para el desarrollo posterior de asma además de ser un virus pequeño con una mediana de 20 nm. El análisis longitudinal ha demostrado que los niños en edad preescolar tienen alrededor de seis infecciones por año, y las infecciones víricas seriadas pueden provocar episodios recurrentes de sibilancias. Dado el marco de tiempo concurrente de episodios de sibilancias inducidos por RV, es posible que las infecciones por RV puedan ser un estímulo que podría contribuir al inicio y progresión de las vías respiratorias en el asma. Su forma de transmisión al igual que los demás virus se da de forma directa por secreciones nasales y su periodo de incubación es entre 24 y 72 horas (23).

Los Rinovirus (RV) pertenecen a la familia *Picornaviridae*. Antes de la era molecular, los RV se diferenciaban fenotípicamente del enterovirus mediante la prueba de estabilidad ácida y la serotipificación con antiseros específicos. Es inactivado por el ácido, mientras que el enterovirus es estable al ácido. Los diferentes Rinovirus pueden clasificarse en grupos mayor y menor dependiendo de la especificidad del receptor celular (24).

Los RV circulan todo el año, con múltiples genotipos coexistentes, y la prevalencia máxima en climas templados ocurre a principios del otoño y finales de la primavera. La mayoría de las infecciones causan síntomas de resfriado común. La prevalencia de bronquiolitis/sibilancias inducidas por RV depende de la edad. En los niños hospitalizados por enfermedades de las vías respiratorias inferiores. El RV es más común en niños mayores adema de predominar como agente etiológico en el 50% al 80% de los episodios de sibilancias y exacerbaciones de asma en niños. En lactantes menores de 12 meses, el RV causa aproximadamente del 20 % al 40 % de los episodios de bronquiolitis o sibilancias agudas (25).

La importancia clínica del Rinovirus está bien descrita en los niños, donde puede ser responsable de más del 70% de las exacerbaciones del asma en niños mayores de 2 años. Infección por Rinovirus en la niñez temprana se ha relacionado con la patogénesis del asma, particularmente en niños con predisposición genética a la enfermedad. Rinovirus también se reconoce como una causa importante de NAC pediátrica (26). Los desencadenantes más comunes de una agudización son las infecciones respiratorias virales por Rinovirus humano (RV), los más frecuentes. En niños en edad escolar, las tasas de hospitalización por exacerbaciones de asma se correlacionan con el aumento estacional de infecciones por RV de

septiembre a diciembre y nuevamente en la primavera (27).

La evidencia actual sugiere que RV también podría infectar el tracto respiratorio inferior y se ha considerado como un factor etiológico importante para la enfermedad de sibilancias en preescolares. Aproximadamente 20 a 40% de los lactantes (menores de 1 año) con bronquiolitis tienen infección por RV, aumentando a alrededor de 50% de los niños hospitalizados con sibilancias a los 3 años. Además, se ha demostrado que la enfermedad temprana de sibilancias asociada con la infección por RV está relacionada con un mayor riesgo de desarrollo posterior de sibilancias o asma (28).

Epidemiología:

Tabla 1. Frecuencia de Metapneumovirus en la infección respiratoria sobre el riesgo del asma

Referencia	Año	País	Frecuencia	Edad
(30)	2017	México	23,6 %	< 2 años
(31)	2017	Colombia	10,1	< 5 años
(32)	2018	Nueva York	5,1 %	5 a 13 años
(33)	2019	Irán	14,1 %	< 3 Años
(34)	2019	Colombia	5,2 %	< 4 años
(35)	2019	Europa	3-6 %	<5 años
(36)	2021	China	7,4 %	< 4 años
(37)	2021	Argentina	10 %	< 2 años
(38)	2021	Países bajos	5-10 %	6 meses <5 años

Entre los países descritos se evidencia que la frecuencia varía de acuerdo a la edad de los pacientes que pueden padecer un mayor riesgo de tener una infección de Metapneumovirus asociados a crisis de asma, se evidencia que en países como México la frecuencia de infección es

más alta con un porcentaje del 23,6% en poblaciones infantiles de menores de 2 años. El riesgo de confirmar un diagnóstico de asma asociado al hMPV fue desde el 3 al 23,6%, con distribución mundial (Tabla 1).

Tabla 2. Prevalencia de asma en niños con infecciones del tracto respiratorio superior o inferior causado por Bocavirus.

Referencia	Año	Mes	Prevalencia	Edad
(39)	2016	Abril	54 %	< 5 años
(40)	2017	Marzo	16,4 %	< 3 años
(41)	2018	Febrero	69,4 %	0 - 12 meses
(42)	2019	Septiembre	6,4%	< 2 Años
(43)	2019	Enero	9,6%	< 3 años
(44)	2020	Julio	1,9%	< 1 año
(21)	2020	Febrero	48,3%	< 5 años
(45)	2021	Septiembre	10%	< 2 Años
(46)	2021	Febrero	5,7%	< 2 Años

En la tabla 2, cabe recalcar que los estudios realizados son entre los años 2016 al 2021, la mayor prevalencia de Bocavirus humano fue de 69,4% en niños menores de 12 meses: mientras que el resto de los estudios

mostraron una prevalencia más baja, pero todos estuvieron relacionados a cuadros de episodios de sibilancias, asma y bronquiolitis.

Diagnóstico

Tabla 3. Diagnóstico de laboratorio de los Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus.

Referencia	Mes	Año	Prueba de Laboratorio
(47)	Marzo	2017	RT – PCR multiplex
(48)	octubre	2018	RT- PCR multiplex
(49)	octubre	2019	Multiplex RT-PCR
(50)	Enero	2020	PCR Multiplex
(51)	Mayo	2020	RT-PCR
(22)	Agosto	2021	Pruebas serológicas y RT-PCR

Los resultados de los estudios llevados a cabo en diferentes años evidencian que las pruebas serológicas son pocos sensibles al arrojar

resultados falsos negativos y falsos positivos, demostrándose que para el diagnóstico confirmatorio y confiable de estos agentes la mejor opción son las pruebas RT-PCR (Tabla 3).

DISCUSIÓN.

Las infecciones virales por Metapneumovirus, Bocavirus y Rinovirus ocurren durante todo el año, pero son predominantes durante las estaciones frías, como los meses de invierno y primavera (19).

Los Bocavirus humanos se ha detectado en Europa, África, Asia, América del Norte, Australia y Oriente Medio. Las tasas de infección reportadas varían ampliamente (2-20%) (20). Según el estudio de Calvo y col. (52) mostraron datos estadísticos de infecciones múltiples en el 29% (726 pacientes) de los casos positivos. El virus identificado con mayor frecuencia fue el Sincicial Respiratorio con 39,8%, seguido de Rinovirus (30,6%). Bocavirus fue el cuarto en frecuencia y se detectó en 319 casos (16,9% de los casos positivos) seguido por Metapneumovirus humano (hMPV) con equivalente de 12,7%.

De acuerdo al estudio por Solís (2) se plantea que hMPV es considerado como un virus emergente responsable de las infecciones respiratorias agudas, principalmente en pacientes pediátricos con altos índices de morbilidad. La identificación de este patógeno como agente causal de forma individual o en coinfección, es difícil, a menos que se cuente con infraestructura y personal adecuado para su diagnóstico utilizando métodos inmunológicos o moleculares, además, no existe tratamiento antiviral específico ni vacunas para la profilaxis aprobado por el sector salud. Se calcula que cada año mueren alrededor del 15% de infantes menores de 5 años por neumonía.

Tal como evidencian los resultados de la presente investigación, la infección por Metapneumovirus humano es muy común. Las estimaciones sugieren que este virus es el agente causante de bronquiolitis infantil en el de los casos. Los niños infectados con virus respiratorios como el Metapneumovirus humano, suelen estar coinfectados con otros virus respiratorios comunes (14). Tiene una distribución estacional que es similar a la de otros virus respiratorios y tiende a alcanzar su punto máximo en los últimos meses en comparación con el Virus Sincicial Respiratorio e influenza (15, 39).

Las infecciones respiratorias agudas se presentan en todo el mundo, pero con mayores índices de mortalidad en países en vías de desarrollo, aproximadamente 20% más que en países desarrollados (3-4%). En 3947 niños, 383 (10%) que estaban infectados con Metapneumovirus humano, la tasa de hospitalización fue de 2,26 por 1000 niños (intervalo de confianza IC de 95%: 2,04–2,49). Treinta y nueve (10,2%) pacientes infectados experimentaron una enfermedad potencialmente mortal y 2 fallecieron (tasa de mortalidad 0,024 por 1000). En estos niños nacidos de una madre asmática hubo un mayor riesgo (Odds ratio: 4,72; IC 95%, 1,39–16,01) y se observó una interacción específica entre el asma materna y la infección (37).

Un total de 1055 niños de 5 a 13 años con infecciones respiratorias agudas

se inscribieron y proporcionaron muestras respiratorias; 54 paciente es decir el (5,1%) de ellos dieron positivo para Metapneumovirus humano. En 48 (88,9 %) de estos, fue el único virus detectado. La mediana la edad de estos niños ambulatorios mayores con infección era de 7 años (rango intercuartílico, 6-9 años) y se vieron afectadas proporciones similares de niños y niñas. En los 54 niños positivos, las características más comunes fueron tos, rinoresaca, fiebre y dolor de garganta (presentes en el 98%, 81% estos niños, respectivamente). Sibilancias, dificultad para respirar y disminución del apetito también estuvieron presentes en aproximadamente la mitad de los niños con esta infección. La otalgia y la tos emetizante fueron poco frecuentes. Un diagnóstico previo de asma estaba presente en 437 (41,4%) de 1055 de los niños del estudio. La tos fue un síntoma de presentación en 389 (89%) de 437 de los que tenían un diagnóstico subyacente de asma y en 512 (83%) de 618 de los que no tenían un diagnóstico subyacente de asma (32).

En una población de 55 niños aproximadamente la mitad de los niños tenían menos de un mes de edad, y más de un tercio tenían más de un año. Alrededor del 30,9% nació prematuramente. La frecuencia de lactancia materna en el momento del estudio era de casi el 50% y la edad media de inicio del proceso de destete fue de 3,4 meses. Los virus patógenos fueron detectados en 33 (60%; IC 95%: 46,8-71,9 %) de 55 niños. El virus más identificado fue Metapneumovirus humano (23,6%). Este estudio proporcionó nueva información relacionada con la epidemiología de los agentes virales identificados en niños mexicanos que sufrían de sibilancias y no tenían antecedentes de asma, y Metapneumovirus humano y Bocavirus fueron los principales virus encontrados en niños < 2 años (30).

Otro estudio de 300 muestras nasofaríngeas analizadas, 49 muestras que representan el (16,3%; 24 hombres y 25 mujeres) fueron positivas para Bocavirus por PCR (valor medio de umbral de 34,41%). La edad media (rango: 1 mes a 5 años) mientras que la mediana de edad fue de 1 año. Los niños de entre 0 y 12 meses tuvieron tasas de detección de Bocavirus más altas (69,4%) que los niños en los otros grupos de edad (41). Todos los estudios demuestran que el Bocavirus es uno de los patógenos importantes de la infección aguda del tracto respiratorio inferior en niños (40).

Por otro lado, en cuanto al diagnóstico de los virus respiratorios, los ensayos de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y de inmunofluorescencia se utilizan a menudo para diagnosticar los Metapneumovirus, Rinovirus y Bocavirus humanos. Estos ensayos pueden puntuar los ácidos nucleicos virales y las proteínas de una infección aguda y también pueden identificar componentes virales residuales después de que se haya eliminado el virus competente para la replicación. Los anticuerpos antivirales séricos sirven como otro marcador de la exposición al Metapneumovirus, porque la respuesta de

las células B es rápida y duradera (16, 22).

A este respecto, estudios previos donde se obtuvieron 474 muestras para la detección de virus respiratorios, incluidas 156 para pruebas de antígeno de Virus Sincicial Respiratorio, 58 para pruebas de antígeno del virus de la parainfluenza y 260 para cultivos virales. La tasa positiva general para las pruebas tradicionales fue del 48,3% (229 personas) y la tasa positiva individual fue del 28,8% para las pruebas de antígeno del Virus Sincicial Respiratorio, del 5,2 % para el virus Parainfluenza y del 69,6% para los cultivos virales. Todos los especímenes se sometieron a PCR múltiple, observándose tasas de detección más altas; 357 (75,3%) muestras fueron positivas para al menos un virus. Los principales patógenos fueron Virus Sincicial Respiratorio (113/23,8 %), Rinovirus (72/15,2%), Parainfluenza (53/11,2%), Influenza A (51/10,8%) y Adenovirus (48/10,1%). Entre estos especímenes positivos, el 25,8% (92/357) estaban coinfectados con dos o más virus. Las tasas de coinfección de virus individuales demostraron que Rinovirus, Bocavirus, Parainfluenza e Influenza; sin embargo, Metapneumovirus, tuvieron las tasas más bajas de coinfección (9,1% y 5,3%) (50).

El ensayo triplex qRT-PCR de un solo paso mostró una sensibilidad y especificidad del 100% en las pruebas de detección de Virus Sincicial Respiratorio y Metapneumovirus en 86 sobrenadantes de cultivos de virus conocidos, con excelente linealidad ($R^2 > 0,99$) y reproducibilidad confiable (CV inferior a 1,04%). Este ensayo tiene un amplio rango dinámico $10^2 - 10^9$ copias/reacción (límite de detección; LOD= 100 copias/reacción). Un total de 222 pacientes hospitalizados con síntomas respiratorios fueron reclutados para evaluación clínica. En estas muestras, el ensayo qRT-PCR detectó 96 casos positivos; sin embargo, el cultivo de virus estándar solo detectó 8 casos positivos de Virus Sincicial Respiratorio y ninguno de Metapneumovirus humano. Sobre la base de este ensayo qRT-PCR triplex mejorado, se descubre que la infección por Sincicial Respiratorio se asoció con una inflamación grave y la aparición de neumonía que no se había observado anteriormente (47).

El diagnóstico de los virus respiratorios por ensayos de PCR definitivamente es el mejor método dando una sensibilidad y eficacia alta para su diagnóstico confirmatorio y que se pueda evitar los falsos positivos y falsos negativos (29, 52). De 398 muestras de aspirado

nasofaríngeo analizadas, 109 (27,39%), 150 (37,69%) y 44 (11,06%) fueron positivas para Virus Sincicial Respiratorio, Rinovirus y Metapneumovirus humano, respectivamente; mientras que 95 (23,87%), 137 (34,42%) y 38 (9,55%) fueron positivos para Virus Sincicial Respiratorio, Rinovirus y Metapneumovirus humano, respectivamente, por ensayo de RT-qPCR individual. (48)

En los últimos años el empleo de técnicas basadas en la PCR ha permitido conocer que la proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus es mucho mayor, En niños españoles hospitalizados por una exacerbación asmática se identificó al menos un virus respiratorio en el 71% de los pacientes incluidos

CONCLUSIONES

Las infecciones respiratorias de etiología viral prevalecen a nivel mundial con una tasa alta en países latinoamericanos, por lo cual se debe implementar un diagnóstico diferencial con los mismos y fortalecer el uso de técnicas confirmatorias como la PCR, para mejorar el diagnóstico oportuno y asegurar el tratamiento y manejo terapéutico correcto, en especial cuando se evidencian coinfecciones que facilitan el desarrollo o asociación a crisis de asma o a neumonía, a sabiendas que la población de menores a cinco años son los más afectados y que no existen vacunas ni tratamiento específico para estos agentes.

Los pacientes con asma presentaron infecciones por Metapneumovirus, Rinovirus y Bocavirus. que incrementan las crisis o exacerbaciones, el Bocavirus en niños se asoció a neumonía, episodios de sibilancias y bronquiolitis. Los Rinovirus, seguido por Bocavirus y Metapneumovirus humanos presentan una alta tasa de mortalidad en pacientes pediátricos. Hay que tener en cuenta que la sintomatología es similar al momento de contraer algunos de los agentes patógenos estudiados.

Los diagnósticos esenciales para las determinaciones de estos agentes virales se le realizan mediante pruebas de laboratorio de biología molecular siendo la más específica y garantizada dentro del ámbito de salud investigativo es la prueba RT-PCR Multiplex con una especificidad del 100%, ha permitido establecer la alta proporción de exacerbaciones asmáticas asociadas a virus

REFERENCIAS

- García García MI, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. Arch Bronconeumol. 2016 mayo; 52(5):269-273.
- Solis Rodríguez M, Alpuche Solis A, Tirado Mendoza R. Metapneumovirus humano: epidemiología y posibles tratamientos profilácticos. Revista de la Facultad de Medicina Mexico. 2020 mayo - Junio; 63(3).
- Xu M, Arku B, Jartti T, Koskinen J, Peltola V, Hedman K, et al. Comparative Diagnosis of Human Bocavirus 1 Respiratory Infection With Messenger RNA Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR), DNA Quantitative PCR, and Serology. The Journal of Infectious Diseases. 2017 mayo; 215(10):1551 - 1557.
- Godoy Sanchez E, Wentzel G, Mesquita Ramirez MN. Broquiolitis por Rinovirus en menores de 1 año y riesgo de sibilancias recurrentes y asma. Pediatría (Asunción). 2021 agosto; 48(2).
- Castro A, Rodas Torres G, Gallegos Vintimilla H, Calle Crespo P, Gonzales Sacoto PE, Pino Crespo J, et al. Infecciones Respiratorias Agudas en Infantes menores de 5 años del centro de salud Javier Loyola, Ecuador. Archivo Venezolano de Farmacología Terapéutica. 2019; 38(6).
- Moral L, Asensi Monzó M, Julia Benito JC, Ortega Casanueva C, Paniagua Calzon N, Pérez García MI, Rodríguez Fernández C, Sanz Ortega J, Valdesorio Navarrete L, Valverde Molina J. Asma en pediatría: consenso Regap. Asociación Española de Pediatría. 2021 agosto; 95(2).
- Hernández Dinza, Reyes Hernández, Macía Quintosa A, Jiménez Portuondo. Caracterización clínico-epidemiológica de niños con sibilancia recurrente. Medisan. 2021; 25(5).
- Álvarez Caro F, García González M. Asma: concepto, fisiopatología, diagnóstico y clasificación. Pediatría Integral. 2021 marzo; 25(2).
- Márquez Chacón, Collado Llopiz K, Sagaró del Campo N, Sánchez Silot C, Estrada Pereira G. Manifestaciones clínicas en pacientes con asma persistente. Medisan. 2017 Julio; 21(7): 788-796.
- Piñera Salmeron P, Delgado Romero J, Domínguez Ortega J, Labrador Horrillo M, Alvarez Gutierrez F, Martinez Maragon E, et al. Manejo del asma en el departamento de emergencias: una declaración de consenso. revista de la Sociedad Española de Medicina de Emergencias. 2018 agosto; 30(4).
- Inostroza E, Pinto R. Nuevos virus respiratorios en pediatría. Las Condes. 2017 enero - Febrero; 28(1):83-89.
- Probst V, Mirza. Medscape. [Online].; 2017. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/237691-overview>.
- Ballegeer M, Saelens X. Responses to Human Metapneumovirus Infection. Viruses. 2020 mayo; 12(5).
- Domachowske J, Brook. MEDSCAPE. [Online].; 2018 [cited 2022 2 7. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/972492-overview#showall>.
- Shafagati N, Williams J. Human Metapneumovirus - what we know now. F1000Res. 2018 Feb 1;7:135. doi: 10.12688/f1000research.12625.1. PMID: 29744035; PMCID: PMC5795268.
- Russell, Penkert, Kim, Hurwitz JL. Human Metapneumovirus: A Largely Unrecognized Threat to Human Health. Pathogens. 2020 febrero; 9(2).

17. Bishawi , Abid , Ibrahim. Bocavirus Infection in a Young Pregnant Woman: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep. Am J Representative de caso. 2021 enero; 13(22).
18. Choi H, Won Hunh J, Hong SB, Jung J, Kim J, Chong YP, et al. Severe Human Bocavirus- Associated Pneumonia in Adults at a Referral Hospital, Seoul, South Korea. Infecciones emergentes. 2021 enero; 27(1):226-228.
19. Mohammadi M ASYZ. Human Bocavirus infections and co-infections with respiratory syncytial virus and Rotavirus in children with acute respiratory or gastrointestinal disease. Braz J Microbiol. 2020 marzo; 51(1).
20. Bennett J, Domachowske J. Medscape. [Online].; 2019 [cited 2022 02 7. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1355393-overview#a6>.
21. Petrarca L, Nenna R, Frassanito A, Pierangeli A, Di Mattia G, Scagnolari C, et al. Human Bocavirus in children hospitalized for acute respiratory tract infection in Rome. *Pediatric World*. 2020 junio; 16(3): p. 293-298.
22. Iwasaka L, Silvoniemi, Palomares, Turunen R, Waris, Mikola E, et al. Persistent human Bocavirus 1 infection and tonsillar immune responses. *Clin Transl Alergia*. 2021 Julio; 11(6).
23. Menor D, Orgulloso D. Role of human rhinovirus in triggering human airway epithelial- mesenchymal transition. *Investigación respiratoria*. 2017 mayo; 18(110).
24. Kw To K, Cy Yip C, Yung Yuen K. Rhinovirus – From bench to bedside. *Revista de la Asociación Médica de Formosa*. 2017 Julio; 116(7).
25. Jarti T, Gern J. Role of viral infections in the development and exacerbation of asthma in children.. *Allergy Clin Immunol*. 2017 octubre; 140(4).
26. Walter J, Wunderink. Severe Respiratory Viral Infections: New Evidence and Changing Paradigms.. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 septiembre; 31(3).
27. Castillo, Peters, Busse. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Julio - Agosto; 5(4).
28. Liu L, Yilin P, Yang, Su X, Yang, Li. Asociación entre la enfermedad sibilante por Rinovirus y el desarrollo de asma infantil: un metanálisis. *BMJ Abierto*. 2017 abril; 7(4).
29. Díaz Chiguer D, Tirado Mendoza R, Márquez Navarro A. Detección y caracterización molecular de virus respiratorios causantes de infección respiratoria aguda en población adulta. *Gaceta Medica de México*. 2019; 155.
30. Bedolla Barajas, Montero, Morales Romero J, Landa Cardeña L, Diaz J, Delgado Figueroa N, et al. Prevalencia de virus respiratorios en niños con sibilancias menores de 24 meses de edad. *Gac Med Mex*. 2017 mayo- Junio; 153(3).
31. García Corzo R, Niederbacher Velásquez J, González Rugeles C, Rodríguez Villamizar L, Machuca Pérez M, Torres Prieto A, et al. Etiología y estacionalidad de las infecciones respiratorias virales en menores de cinco años en Bucaramanga, Colombia. *Latria*. 2017 junio; 30(2).
32. Howard LM, Edwards KM, Zhu Y, Griffin MR, Weinberg GA, Szilagyi PG, Staat MA, Payne DC, Williams JV. Clinical Features of Human Metapneumovirus Infection in Ambulatory Children Aged 5-13 Years. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018 May 15;7(2):165-168. doi: 10.1093/jpids/pix012. PMID: 28369564; PMCID: PMC5954304.
33. Mehrdad H, Tayebeh T, Javad M, Gholam , Behzad K, Reza K, et al. Viral etiology of acute respiratory infections in children in Southern Iran. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2019 Julio; 52.
34. Obando E, Fernandez Sarmiento J, Montoya D, Acevedo L, Arroyave J, Gamboa O. Asociación de prevalencia, desenlaces clínicos y presipitaciones de infección respiratoria aguda por Metapneumovirus humano en niños de Bogotá, Colombia. *BMC Pediatría*. 2019 octubre; 19(1).
35. Coverstone A, Wang L, Sumino K. Beyond Respiratory Syncytial Virus and Rhinovirus in the Pathogenesis and Exacerbation of Asthma: The Role of Metapneumovirus, Bocavirus and Influenza Virus. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2019 Aug; 39(3): p. 391-401.
36. Xie Z, Xu J, Ren Y, Cui A, Wang H, Song J, et al. Emerging Human Metapneumovirus Gene Duplication Variants in Patients with Severe Acute Respiratory Infection, China, 2017- 2019. *Emergente Infect Dis*. 2021 Jan; 27(1): p. 275-277.
37. Libbster R, Esteban I, Bianchi A, Alva Grimaldi L, Dueñas K, Sancillo A, et al. Role of maternal asthma in susceptibility to severe human Metapneumovirus lung disease in children. *J Infecciones Dis*. 2021 jun; 223(12).
38. Uddin S, Thomas M. Human Metapneumovirus. [Online]; 2021. Available from: [Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 32809745](https://www.treasureisland.com/StatPearls/Pub/32809745).
39. Vera-Garate M. Verónica RJMGAMFVMFOlea. Detection of human Bocavirus in children from Tucuman and Santa Fe, Argentina. *Rev. chil. infectol*. 2016 abril; 33(2).
40. Ding X, Zhang, Zhong LL, Yun Xie L, Guang Xiao N. Correlacion entre carga virales de Bocavirus humano y características clínicas en niños con infección aguda de vías respiratorias. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017 marzo; 19(3).
41. Silva PE, Figueredo CA, Luchs A, De Paiva TM, Benega Pinho MA, Paulino RS, et al. Bocavirus humano en niños menores de 5 años hospitalizados con infección respiratoria aguda, São Paulo, Brasil, 2010. *Archivos de Virología*. 2018 febrero; 163.
42. Verbeke V, Reynders M, Flore K, Vandewal W, Debulpaep S, Sauer K, et al. Infección por Bocavirus humano en niños belgas con enfermedad del tracto respiratorio. *Arch Virol*. 2019 Dec; 164(12).
43. Wang T, Zhang R, Sun H, Huang L, Chen Z, Wang M, et al. Detection of viral pathogens and allergens in infants and young children at high risk of asthma during a wheezing episode. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2019 jun; 21(6): p. 505-510.
44. Madi N, Al Adwani. Bocavirus humano (HBoV) en Kuwait: epidemiología molecular y resultado clínico del virus entre pacientes con enfermedades respiratorias. *J Med Microbiol*. 2020 Julio; 69(7).
45. Ji K, Sun J, Yan Y, Han L, Guo J, Ma A, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of human Bocavirus infection in infants and young children suffering with community acquired pneumonia in Ningxia, China. *Virol J*. 2021 Oct; 18(1): p. 212.
46. Zhang X, Zheng J, Zhu L, Xu H. Human Bocavirus-1 screening in infants with acute lower respiratory tract infection. *J Int Med Res*. 2021 Aug; 49(8).
47. Ling Tu H, Chang SJ, Ren Yu H, Chin Li C, Han CC, Ting Liao W. Deteccion simultanea de virus respiratorio sincitial y Metapneumovirus mediante RT-Pcr Multiplex en tiempo real de un solo paso en pacientes con sintomas respiratorios. *BMC Pediatr*. 2017 Mar; 27(17).
48. Feng ZS, Zhao L, Wang J, Zhou Qiu F, Chuan Zhao M, Wang L, et al. Un ensayo multiplex de RT - pcr en tiempo real anidado de un tubo para la deteccion simultanea del virus respiratorio sincitial, el Rinovirus humano y el Metapneumovirus humano. *Virol J*. 2018 octubre; 15(1).
49. Da Costa Souza L, Blawid R, Fagundes Silva JM, Nagata T. Viroma humano en muestras de secrecion nasofaringea y traqueal. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2019 octubre; 3(114).
50. Yu Lin C, Hwang D, Chang Chiu N, Chuan Weng L, Fu LH, Jung Mu J, et al. Aumento de la deteccion de virus en niños con infeccion de las vias respiratorias mediante PCR. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 enero; 15(17).
51. Jeong S, Park MJ, Song W, Kim HS. Advances in laboratory assays for detecting human metapneumovirus. *Ann Transl Med*. 2020

- May;8(9):608. doi: 10.21037/atm.2019.12.42. PMID: 32566634; PMCID: PMC7290561.
52. Calvo C, García-García ML, Pozo F, Carballo D, Martínez-Monteserín E, Casas I. Infections and coinfections by respiratory human bocavirus during eight seasons in hospitalized children. *J Med Virol.* 2016 Dec;88(12):2052-2058. doi: 10.1002/jmv.24562. Epub 2016 May 6. PMID: 27124519; PMCID: PMC7166349.
 53. Garcia-Garcia ML, Calvo Rey C, Del Rosal Rabes T. Pediatric Asthma and Viral Infection. *Arch Bronconeumol.* 2016 May;52(5):269-73. doi: 10.1016/j.arbres.2015.11.008. Epub 2016 Jan 4. PMID: 26766408; PMCID: PMC7105201.