

Actualización

Nuevos virus asociados a infecciones respiratorias en niños

New viruses associated to respiratory infections in children

Dr. Alberto F. Maffey*

INTRODUCCIÓN

La infección respiratoria aguda (IRA) constituye una de las principales causas de internación en pacientes pediátricos. En nuestro medio, diferentes publicaciones brindan información tanto clínica como epidemiológica que permite comprender la magnitud del problema y la importancia que reviste para la salud pública.^{1,2}

Numerosos virus tienen capacidad de infectar y replicarse en el epitelio respiratorio; a través de los años, se han sido incorporando diferentes tecnologías para identificarlos.¹ Así, en una primera etapa, entre los años 1960 y 1980, los estudios de etiología viral de las IRA se realizaron en base al aislamiento en cultivo. Este método permitía estudiar pocos pacientes e identificar sólo algunos virus respiratorios, que además debían estar en óptimas condiciones de viabilidad.

El descubrimiento de nuevos métodos de producción de anticuerpos monoclonales a partir de hibridomas permitió, entre los años 1980 y 2000, el desarrollo de métodos rápidos para la detección de antígenos, como la inmunofluorescencia, el enzimo-inmunoanálisis y la inmunocromatografía. Su versatilidad, especificidad y sencillez permitieron la realización de estudios con gran número de pacientes y la detección de los siete virus más frecuentemente responsables de infecciones respiratorias en niños: virus sincicial respiratorio, adenovirus, virus influenza A y B y parainfluenza 1, 2 y 3.

En 1981, la Organización Mundial de la Salud recomendó la utilización de las técnicas rápidas de diagnóstico viral para estudiar la etiología de la IRA baja. Esta recomendación se basó en su efectividad para prevenir la diseminación de las infecciones virales en los hospitales, pro-

mover un empleo más racional de los antibióticos e introducir medidas tempranas de salud pública, según el agente de mayor circulación al momento del estudio. Prácticamente, todo lo que conocemos sobre IRA hasta hoy proviene de los datos aportados por estas técnicas.⁴

Más recientemente, el despliegue de la ciencia en el área de la biología molecular y la utilización de sus herramientas en la detección de virus respiratorios permitió identificar agentes antes no detectados; el número de virus respiratorios se incrementó con la identificación de metaneumovirus,⁵ rinovirus^{6,7} y enterovirus,⁸ estos dos últimos con una diversidad antigénica extraordinaria. Además, nuevos agentes dentro de familias virales conocidas,⁹ como los coronavirus HKU-1,¹⁰ NL-63¹¹ y el agente responsable del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave (HCoV-SARS),¹²⁻¹⁴ y el bocavirus¹⁵ se sumaron a la lista de virus respiratorios que deben ser evaluados.

Finalmente, la aplicación de métodos de amplificación aleatoria sobre materiales clínicos ha permitido la detección de genomas de virus cuya participación en la enfermedad debe ser aún dilucidada.¹⁶

Por estudios realizados en muestras de suero conservadas en bancos, la circulación de la mayoría de estos agentes en la población general ha venido ocurriendo al menos en los últimos cincuenta años.¹⁷ Por ello, la denominación de "nuevos virus respiratorios" obedece a la reciente disponibilidad de técnicas para su detección y no a que realmente se trate de virus emergentes, con la excepción del HCoV-SARS. No obstante, si bien es inexacta, dicha terminología ha sido consagrada por la práctica cotidiana y la adoptaremos también en esta revisión.

* Centro Respiratorio.
Hospital de Niños
"Dr. Ricardo Gutiérrez".
Buenos Aires.
Argentina.

Correspondencia:
Dr. Alberto F. Maffey.
amaffey@gmail.com

Recibido: 8-5-08
Aceptado: 4-6-08

A continuación se describen las características epidemiológicas y clínicas más relevantes de cada uno de los agentes mencionados.

METAPNEUMOVIRUS HUMANO

Generalidades

En junio de 2001, investigadores holandeses comunicaron el descubrimiento de un virus que ocasionaba infecciones respiratorias en lactantes y niños, al que denominaron metapneumovirus humano (HMPV).⁵ Se trata de un virus ARN, que pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y al género *Metapneumovirus* y posee envoltura lipoproteica, como el virus sincicial respiratorio (VSR). El análisis filogenético ha permitido describir hasta el momento 2 subgrupos de HMPV, denominados A y B, cada uno de los cuales presenta 2 subgrupos menores. Esta variabilidad genética explicaría, en parte, las reinfecciones frecuentes que se observan con este agente viral.¹⁸ Ahora se sabe que para el año de vida, aproximadamente el 20% de los niños ha presentado una infección por HMPV, y que hacia los 5 años, el 99% de los niños presentan anticuerpos específicos contra HMPV.^{19,20}

Hasta el momento, el método más aceptado para diagnosticar infecciones por HMPV es la RT (Transcriptasa Inversa)-PCR.²¹

Epidemiología

Desde su descripción original, el HMPV se ha comunicado en diferentes regiones del mundo, incluidas Europa, Australia, América del Norte y del Sur, lo que sugiere que su distribución es universal.²² Predomina en los meses de septiembre y octubre, y alcanza su pico máximo cuando empie-

za a declinar la epidemia de VSR,²³ como se observa en la *Figura 1*. Se conoce también que la circulación del HMPV puede variar sustancialmente de un año a otro, comportamiento que podría explicar las diferentes prevalencias del HMPV como agente etiológico de infecciones respiratorias comunicadas en la bibliografía.²⁴

Clínica

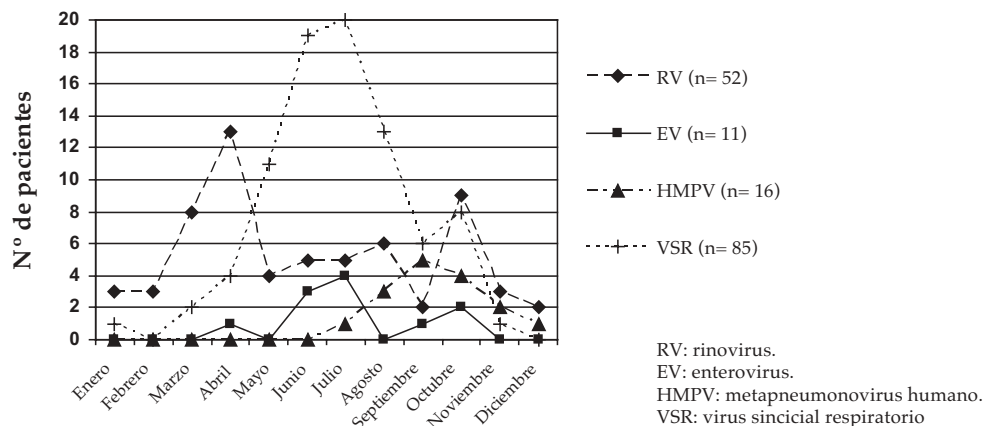
Las características clínicas del HMPV son muy similares a las que ocasiona el VSR, al que se encuentra ligado genéticamente; puede ocasionar patología de la vía aérea superior e inferior.²⁵

En uno de los estudios más importantes publicados hasta el momento se analizaron muestras de lavado nasal obtenidas de 248 niños previamente sanos con IRA y se detectó HMPV en el 12% de los casos.²⁶ La infección por HMPV se asoció con bronquiolitis en el 59%, laringo-traqueítis en el 18%, exacerbaciones de asma en el 14% y neumonía en el 8% de los pacientes, respectivamente. El 75% eran menores de 1 año y la media de edad de los pacientes afectados por HMPV fue mayor que la de VSR (11 meses contra 3 meses, respectivamente).

Según las diferentes series publicadas, el HMPV es responsable de 1,5-10% de los casos de IRA que hasta el momento quedaban sin diagnóstico.^{27,28}

Como ocurre con el VSR²⁹ y los rinovirus,³⁰ el HMPV ha sido implicado en el desarrollo de sibilancias recurrentes luego de un cuadro de bronquiolitis.³¹ Jartti³² y col. informan que sobre 132 pacientes de 3 meses a 16 años internados por sibilancias, se detectó HMPV en el 9% de los casos; mientras que en un trabajo realizado en el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de la ciudad de

FIGURA 1. Circulación anual de virus sincicial respiratorio, metapneumovirus, rinovirus y enterovirus. Año 2006. Datos del Laboratorio de Virología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"



Buenos Aires, sobre 119 niños menores de 4 años hospitalizados por obstrucción bronquial, se detectó HMPV en el 10% de ellos.³³ A su vez, García-García y col.³⁴ demostraron que una bronquiolitis de gravedad suficiente como para requerir internación es un factor de riesgo significativo (OR: 15,9, IC 95%: 3,6-70,5) para desarrollar asma a la edad de 5 años, definida como la presencia de al menos tres episodios de obstrucción bronquial diagnosticados por un médico.

También como ocurre con el VSR, los pacientes con alteraciones genéticas, anatómicas, metabólicas e inmunológicas, son también los más susceptibles para desarrollar infecciones graves por HMPV.^{35,36}

El metapneumovirus humano ha sido comunicado también como agente de infecciones oportunistas en pacientes con SIDA³⁷ y receptores de trasplante de médula ósea,³⁸ y, como sucede con otros virus respiratorios, el HMPV favorece la presentación de apneas en lactantes prematuros.³⁹ Además, puede desencadenar reagudizaciones respiratorias en pacientes con enfermedad fibroquística, con obstrucción bronquial, disminución de la función pulmonar y una mayor predisposición a la colonización bacteriana.⁴⁰

Coinfecciones

Como la circulación estacional del HMPV se superpone con la del VSR al final del invierno, las coinfecciones son frecuentes; al respecto, existe información controvertida sobre si tales cuadros predisponen a presentar infecciones más graves.⁴¹⁻⁴⁵

RINOVIRUS Y ENTEROVIRUS (PICORNAVIRUS)

Generalidades

La circulación de rinovirus (RV) en la población general se conoce desde 1956, cuando Pelon⁴⁶ y Price⁴⁷ los aislaron al cultivar secreciones nasales de sujetos con resfrío común. Se ha logrado secuenciar su genoma, pero no se conoce aún en forma acabada y completa el espectro clínico de la patología asociada a este virus respiratorio.⁴⁸ En los últimos años, el desarrollo de la técnica de PCR permitió reevaluar y actualizar el papel de los RV en la etiología de la IRA; por tal motivo, se los incluye en esta revisión entre los nuevos virus respiratorios.⁴⁹

Los RV pertenecen, al igual que los enterovirus (EV), a la familia *Picornaviridae*. Se diferencian en que los RV se inactivan cuando son expuestos a un pH menor de 5, por lo cual, a diferencia de los EV, no pueden infectar el tracto gastrointestinal. Son virus ARN, de tamaño pequeño (24-30 nm de diámetro)

) y carecen de envoltura lipoproteica. Los RV presentan más de 100 serotipos y dado que la inmunidad es específica de serotipo las reinfecciones son frecuentes a lo largo de toda la vida.⁵⁰

Epidemiología

Los períodos epidémicos de RV son diferentes a los ocasionados por VSR e Influenza y ocurren en forma consistente a comienzos del otoño y en menor medida en primavera.^{51,52} Este patrón de circulación puede ayudar al pediatra clínico para incluir, durante las estaciones mencionadas, a los RV en el diagnóstico diferencial de una IRA.^{53,54} No obstante, si bien en verano se observa una notoria disminución de los casos, los picornavirus son los agentes que con más frecuencia ocasionan IRA en esta época del año.^{55,56}

En nuestro medio, la información disponible hasta el momento permite inferir que los RV observan un patrón de circulación endemo-epidémico, con un aumento del número de casos al comienzo del otoño, durante los meses de marzo y abril, se mantienen estables durante los meses de invierno y ocasionan un nuevo brote de menor jerarquía en primavera (*Figura 1*).

Se conoce además que los RV pueden ser causa de infección nosocomial.⁵⁷⁻⁵⁹

Clínica

Los RV pueden afectar tanto el tracto respiratorio superior como el inferior. Son el agente etiológico más frecuente del resfrío común y pueden ocasionar sinusitis y otitis media aguda.⁶⁰ En los últimos años se han acumulado evidencias de que los RV pueden ocasionar también infecciones de vía aérea inferior (VAI), como bronquiolitis y neumonía, y desencadenar exacerbaciones respiratorias en pacientes con asma, displasia broncopulmonar y enfermedad fibroquística.^{61,62} La *Tabla 1* incluye los diferentes cuadros clínicos producidos por RV y EV.

1. Resfrío común

Los RV son responsables del 50% de los casos anuales en pacientes pediátricos.⁶³ La duración media de un resfrío ocasionado por RV es de 7 días, pero en el 25% de los casos los síntomas pueden prolongarse por más de 2 semanas.⁶⁴ Estos cuadros deben considerarse como verdaderas rinosinusitis, ya que por tomografía computada se han detectado alteraciones en los senos paranasales, especialmente en los maxilares y etmoidales, en el 87% de los afectados.⁶⁵ Estas anomalías, si bien contribuyen a prolongar la sintomatología clínica, habitualmente se resuelven sin tratamiento antibiótico.

2. Bronquiolitis

Luego del VSR, el RV es el segundo agente en orden de importancia en la etiología de la bronquiolitis.⁶⁶ Papadopoulos⁶⁷ y Kotaniemi-Syrjanen⁶⁸ identificaron RV en el 21% y el 27%, respectivamente, de sus pacientes. Merecen destacarse también los datos de Korppi y col.⁶⁹ quienes encontraron que, si bien el cuadro de sibilancias asociado a RV presentaba las mismas características clínicas que la bronquiolitis ocasionada por VSR, los niños con infecciones por RV eran mayores (mediana: 13 contra 5 meses) y presentaban con mayor frecuencia dermatitis atópica y eosinofilia. Estos hallazgos sugieren que las sibilancias asociadas a RV y la bronquiolitis por VSR si bien presentan características clínicas similares, tendrían una base patogénica diferente: los niños con sibilancias en las infecciones por RV tendrían una base preexistente para desarrollar asma atópica, mientras que aquellos que lo hacen por infecciones por VSR podrían representar una población de niños cuya tendencia a desarrollar sibilancias disminuye con el crecimiento y desaparece al llegar a la adolescencia.⁷⁰ Así, la infección por RV actuaría como un marcador que permitiría identificar a quienes presentan un riesgo aumentado para desarrollar asma.^{71,72}

Se ha comunicado también que la coinfección de RV con otros virus respiratorios, especialmente con VSR, podría asociarse a una evolución clínica más grave.⁷³

3. Neumonía

A diferencia del papel establecido y consolidado de los RV en la etiología del resfrío común, se cuestionó inicialmente su participación en la etiología de la neumonía,⁷⁴ pues se dudaba de que estos agentes pudieran replicarse en el tracto respiratorio inferior.^{75,76} Este concepto se basaba en observaciones preliminares que sostenían que el intervalo óptimo de replicación de RV se ubicaba entre los

33-35 °C, temperatura habitual de las fosas nasales. Luego de inducir una infección de vía aérea superior (VAS) por RV serotipo 16, y mediante el estudio del material obtenido de esputo inducido, lavado broncoalveolar, cepillado y biopsia endobronquial, ha sido posible demostrar que los RV pueden infectar las células del epitelio bronquial.^{77,78} Por lo tanto, es altamente probable que lo mismo ocurra en niños.^{79,80} Este hallazgo histológico complementa la observación clínica de que las infecciones por RV se diseminan desde la VAS a la VAI, tal como ocurre en las exacerbaciones de asma, que se presentan 2 o 3 días después de un resfrío común.⁸¹

Gran parte de la evidencia disponible hasta el momento sugiere que, luego del VSR, el RV es el agente viral que con mayor frecuencia produce neumonía en lactantes y niños pequeños,^{82,83} pero merece destacarse que la elevada frecuencia de infecciones por RV en la población general no permite establecer una relación de causa-efecto. Además, la detección de RV en sujetos asintomáticos oscila en 10-12% de los casos, según las diferentes series publicadas.⁸⁴ Estos hallazgos obligan a interpretar con cautela la asociación de una RT-PCR positiva con una enfermedad clínica.^{85,86}

Los RV se han asociado también a neumonías graves en inmunosuprimidos, especialmente en receptores de trasplante de médula ósea.^{87,88}

4. Exacerbaciones de asma

Los RV son los agentes que más frecuentemente desencadenan exacerbaciones de asma; son responsables del 60-70% en niños en edad escolar.⁸⁹

Los pacientes con asma presentan mayor susceptibilidad a las infecciones graves de VAI e infecciones bacterianas⁹⁰ que los niños sanos, pero hasta hace poco, se desconocían los mecanismos por los cuales las vías aéreas de los asmáticos son más susceptibles a la infección por RV.

Recientemente, Wark⁹¹ y Contolli,⁹² en estudios

TABLA 1. Infecciones más comunes ocasionadas por rinovirus y enterovirus

Rinovirus	Enterovirus
Resfrío común	Resfrío común
Sinusitis	Herpangina
Otitis media aguda	Enfermedad mano-pie-boca
Traqueobronquitis	Pleurodinia
Bronquiolitis, neumonía	Conjuntivitis hemorrágica
Exacerbaciones de asma	Miocarditis
Reagudizaciones en fibrosis quística	Meningitis aséptica y encefalitis
Reagudizaciones en displasia broncopulmonar	Enfermedad neonatal símil-sepsis

experimentales con RV-16, demostraron que, comparadas con las de sujetos sanos, las células del epitelio bronquial de los pacientes con asma presentan un defecto de la inmunidad innata caracterizado por alteración de la apoptosis (mecanismo que limita la replicación viral y promueve la fagocitosis de las células infectadas) y de la síntesis de interferones tipo I (α y β) y tipo III (λ).⁹³ Las mencionadas alteraciones inmunológicas facilitan la replicación de RV en las células del epitelio bronquial infectadas y favorecen los episodios de exacerbación, característicos del asma.⁹⁴

5. Reagudizaciones en fibrosis quística

Los RV también pueden desencadenar reagudizaciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística y displasia broncopulmonar; al igual que el resto de los virus respiratorios, ocasionan una marcada disminución de la función pulmonar.⁹⁵⁻⁹⁸

BOCAVIRUS

Generalidades

El bocavirus humano (HBoV) es un parvovirus que fue detectado por primera vez en el año 2005 en secreciones nasofaríngeas de pacientes que cursaban una infección respiratoria.¹² Es un virus ADN de la familia *Parvoviridae* que pertenece al género *Bocavirus*. Su variabilidad genética es baja, hasta el momento se conocen sólo 2 variantes que circulan en forma simultánea y cuya distribución es universal.⁹⁹ Por ahora, sólo puede ser detectado por PCR.¹⁰⁰

Epidemiología

La mayoría de los casos de infección por HBoV se presenta durante el invierno,¹⁰¹ y los niños entre 6 meses y 3 años de edad constituyen la población más vulnerable.¹⁰²

Clínica

El bocavirus puede ocasionar infecciones de la VAS, como resfrío común, faringitis y laringotraqueítis,¹⁰³ y de la VAI, como bronquitis, bronquiolitis y neumonías y exacerbaciones de asma.¹⁰⁴ En su descripción original, este nuevo agente viral se detectó en 17 (3,1%) de 540 niños menores de 3 años internados por IRA baja¹⁵ y, en otra ponencia sobre la etiología de la neumonía adquirida en la comunidad, el HBoV se asoció al 4,5% de los casos.¹⁰⁵

En un estudio que evaluó la asociación entre virus respiratorios y sibilancias agudas, se detectó HBoV en 12 (5%) de los 259 niños estudiados,¹⁰⁶ observación que lo implica como desencadenante de exacerbaciones de asma. Recientemente se ha descrito también tos paroxística y síndrome coque-

luchoide secundario a infección por HBoV.^{107,108} La información disponible hasta el momento permite concluir que HBoV es responsable de 3-5% de las infecciones respiratorias, casos que hasta su descubrimiento quedaban sin diagnóstico.^{109,110}

Diferentes estudios demostraron el HBoV en las secreciones respiratorias de pacientes con gastroenteritis.¹¹¹ Así, el 25% de los pacientes con infección por HBoV identificados por Kessebir presentaba diarrea,¹¹² y en sintonía con estos hallazgos, Vicente y col. hallaron HBoV en 48 (9,1%) de 527 muestras de materia fecal de niños menores de 3 años con gastroenteritis y sin patología respiratoria. Sin embargo, en 28 (58,3%) de estos 48 niños se detectó otro patógeno entérico, como *Salmonella*, *Campylobacter* y *Rotavirus*.¹¹³

Estudios que evaluaron la presencia de HBoV y de otros virus respiratorios en forma simultánea demostraron un grado de coinfección elevado, de cerca del 50%, frecuentemente con VSR y RV.¹¹⁴ Podría ocurrir que el HBoV, como ocurre con el resto de los parvovirus, sea excretado por un período prolongado una vez finalizada la fase aguda de la infección, y ser detectado por técnicas altamente sensibles, como la PCR, cuando ya no ejercen efecto patógeno alguno.^{115,116}

En los numerosos estudios de prevalencia publicados el HBoV se ha detectado frecuentemente en coinfección con otros virus respiratorios, un hecho que dificulta extraer conclusiones sobre su verdadero rol en la etiología de las infecciones respiratorias y digestivas.^{117,118}

El bocavirus puede ocasionar infecciones en huéspedes inmuno-comprometidos^{119,120} y se ha informado que también puede ocasionar infección nosocomial.¹¹³

CORONAVIRUS

Generalidades

Los coronavirus (HCoV) fueron descritos en 1966 por investigadores que estudiaban la etiología del resfrío común; inicialmente, se describieron los serotipos 229E y OC43.¹²¹ Pertenecen al género *Coronavirus* dentro de la familia *Coronaviridae* y deben su nombre a las proyecciones que brotan de su superficie, que vistas en la microscopía electrónica le confieren el aspecto de una corona (*Figura 2*). Son virus ARN de tamaño mediano (80-150 nm), con envoltura lipoproteica y capaces de recombinarse genéticamente si dos cepas diferentes infectan una célula al mismo tiempo.

Epidemiología

Los HCoV se caracterizan por ocasionar infec-

ciones respiratorias en invierno y primavera y por presentar epidemias cada 2-3 años. Las infecciones ocurren a cualquier edad, aunque predominan en niños, y las reinfecciones son frecuentes.¹²² En los últimos años, se han descrito cinco nuevos HCoV; tres de ellos se encuentran muy relacionados y probablemente pertenezcan a la misma especie viral (Tabla 2).¹²³

Clínica

Durante 2002-2003, un nuevo coronavirus emergió en el sur de China y fue el responsable del síndrome respiratorio agudo grave (HCoV-SARS),¹²⁴ que ocasionó 774 muertes en los 29 países por los que se diseminó.¹²⁵ En todas las series comunicadas, la población pediátrica, especialmente los menores de 11 años, presentaron infecciones de menor intensidad que la población adulta.¹²⁶ En 2004, van der Hoek y col. comunicaron el descubrimiento de un nuevo coronavirus, denominado HCoV-NL63, en una niña de 7 meses con fiebre, catarro de vías aéreas, conjuntivitis y que luego desarrolló una bronquiolitis.⁸ Poco tiempo después, Esper y col. hallaron evidencias de un nuevo HCoV, al que denominaron HCoV-NH, responsable del 8,8% de los casos de infección respiratoria sin agente etiológico detectado.¹²⁷ La mitad de los pacientes presentaba rinorrea, tos y taquipnea, y como 11 niños habían permanecido internados en la unidad de cuidados intensivos neonatales desde su nacimiento, se presume que los HCoV pueden ocasionar brotes de infección nosocomial.

Recientemente se ha asociado a HCoV-NH con la enfermedad de Kawasaki. En un estudio de

casos y controles se detectó HCoV-NH en 8/11 (72,7%) de los pacientes con esta enfermedad y sólo en 1/22 (4,5%, $p=0,0015$) de los controles.¹²⁸ Estos hallazgos sugieren que el HCoV-NH podría participar en la patogenia de esta enfermedad, pero otros autores han rechazado esta observación.^{129,130}

El último de los HCoV comunicado hasta la fecha, denominado HCoV-HKU1, fue detectado en Hong Kong en enero de 2005 en pacientes adultos con neumonía, y se desconoce hasta el momento su importancia en niños.¹³¹

La infección respiratoria más frecuente por HCoV es el resfrío común,¹³² y también han sido asociados al desarrollo de bronquiolitis,^{133,134} neumonía¹³⁵ y exacerbaciones de asma.¹³⁶ Recientemente se ha comunicado un caso de síndrome de casi muerte súbita asociado a una infección de VAS por HCoV-229E.¹³⁷

REFLEXIONES FINALES

En los últimos años, merced al avance de las técnicas de biología molecular, se han podido detectar nuevos virus respiratorios, responsables del 10-15% de las infecciones respiratorias que antes quedaban sin diagnóstico etiológico. Todos ellos son capaces de producir infecciones de VAS, bronquiolitis y neumonía. Pueden además desencadenar exacerbaciones de asma, reagudizaciones respiratorias en enfermedades pulmonares crónicas, como la displasia broncopulmonar y la fibrosis quística, e infecciones en pacientes inmunosuprimidos. Asimismo, pueden ocasionar infección nosocomial y completar así el vasto espectro de patología en el ámbito de la pediatría. Desafortunadamente, por el momento su detección sólo puede realizarse en centros especializados y tampoco se dispone de un tratamiento antiviral efectivo. No obstante, el conocimiento de su epidemiología brinda nuevas herramientas al pediatra al considerar la posible etiología de una infección respiratoria en la cual los métodos de diagnóstico tradicionales que detectan los agentes virales y bacterianos conoci-

FIGURA 2. Coronavirus. Imagen característica en la microscopía electrónica

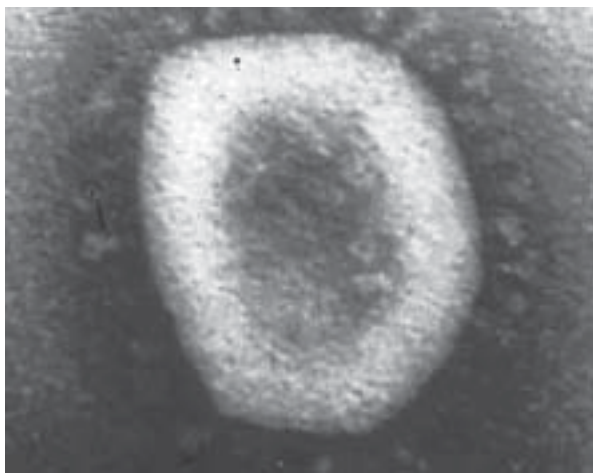


TABLA 2. Coronavirus humanos descriptos recientemente

Virus	Origen	Grupo	Año
SARS	China	IV?	2003
NL63*	Países Bajos	I	2004
NL*	Países Bajos	I	2004
HCoV-NH*	New Haven, CT	I	2005
HKU1	Hong Kong	II	2005

*muy relacionados. CT: Connecticut.

dos arrojan resultados negativos. La posibilidad de que los nuevos virus respiratorios se presenten en coinfección con los virus respiratorios tradicionales, como VSR, influenza y parainfluenza, obliga a extremar las medidas de prevención a fin de evitar la infección entre pacientes que comparten un mismo espacio físico.

Sin duda, otros "nuevos" virus respiratorios esperan ser detectados en el futuro e incorporados a la creciente lista de agentes etiológicos de la infección respiratoria.

Agradecimientos

A las doctoras Alicia Mistchenko y Paola Barreiro por la criteriosa revisión del manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Nokso-Koivisto J, Pitkaranta A, Blomqvist S, et al. Viral etiology of frequently recurring respiratory tract infections in children. *Clin Infect Dis* 2002; 35:540-546.
- Speranza AM, Clary AL, Pereira T, et al. Estudio multicéntrico de infecciones respiratorias agudas en niños hospitalizados menores de dos años. *Arch Argent Pediatr* 2003; 101(6):365-373.
- Dong J, Olano JP, McBride JW, et al. Emerging pathogens: challenges and successes of molecular diagnostics. *J Mol Diagn* 2008; 10:185-197.
- Fox JD. Nucleic acid amplification tests for detection of respiratory viruses. *J Clin Virol* 2007; 40:S15-S23.
- van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7:719-724.
- Renwick N, Schweiger B, Kapoor V, et al. A recently identified rhinovirus genotype is associated with severe respiratory-tract infection in children in Germany. *J Infect Dis* 2007; 196:1754-1760.
- McErlean P, Chackelton LA, Lambert SB, et al. Characterisation of a newly identified human rhinovirus, HRV-QPM, discovered in infants with bronchiolitis. *J Clin Virol* 2007; 39:67-75.
- Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, et al. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1095-1101.
- van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10:368-373.
- Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79:884-895.
- Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:6212-6216.
- Peiris JS, Lai ST, Poon LL, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2003; 361:1319-1325.
- Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-1968.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1953-1966.
- Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:12891-12896.
- Brunstein JD, Cline CL, McKinney S, et al. Evidence from multiplex molecular assays for complex multipathogen interactions in acute respiratory infections. *J Clin Microbiol* 2008; 46:97-102.
- Ron A, Fouchier GF, Rimmelzwaan TK, Osterhaus A. Newer respiratory virus infections: human metapneumovirus, avian influenza virus, and human coronaviruses. *Curr Opin Infect Dis* 2005; 18:141-146.
- Defrasnes C, Hamelin ME, Boivin G, et al. Human metapneumovirus. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:213-221.
- Crowe JE. Human metapneumovirus as a major cause of human respiratory tract disease. *Ped Inf Dis J* 2004; 23:S215-S221.
- Heikkinen T, Osterback R, Peltola V, et al. Human metapneumovirus infections in children. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:101-106.
- Gerna G, Sarasini A, Percivalle E, et al. Prospective study of human metapneumovirus infection: diagnosis, typing and virus quantification in nasopharyngeal secretions from pediatric patients. *J Clin Virol* 2007; 40:236-240.
- Esper F, Martinello RA, Boucher D, et al. A 1-year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189:1388-1396.
- Hamelin ME, Boivin G. Human metapneumovirus: a ubiquitous and long-standing respiratory pathogen. *Ped Inf Dis J* 2005; 24(11):S203-S207.
- Caracciolo S, Minini C, Colombrita D, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with acute respiratory tract disease: virologic and clinical features. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1-7.
- Reina J, Ferrés F, Mena A, et al. Clinical and epidemiological characteristics of respiratory infections caused by human metapneumovirus in pediatric patients. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2008; 26:72-76.
- Williams JV, Harris PA, Tollefson SJ, et al. Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med* 2004; 350:443-450.
- Mullins JA, Erdman D, Weinberg GA, et al. Human metapneumovirus infection among children hospitalized with acute respiratory illness. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(4):700-705.
- Bosis S, Esposito S, Niesters H, et al. Impact of human metapneumovirus in childhood: comparison with respiratory syncytial virus and influenza viruses. *J Med Virol* 2005; 75:101-104.
- Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171:137-141.
- Lemanske JR. Viruses and asthma, inception, exacerbation, and possible prevention. *J Pediatr* 2003; 142:S3-S8.
- Chung JY, Han TH, Kim SW, et al. Detection of viruses identified recently in children with acute wheezing. *J Med Virol* 2007; 79:1238-1243.
- Jartti T, Van den Hoogen B, Garofalo RP, et al. Human metapneumovirus and acute wheezing in children. *Lancet* 2002; 360:1393-1394.
- Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):302-309.
- García-García ML, Calvo C, Casas I, et al. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:458-464.
- Williams JV. The clinical presentation and outcomes of children infected with newly identified respiratory tract viruses. *Infect Dis Clin N Am* 2005; 19:569-584.

36. Boivin G, De Serres G, Côté S, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:634-640.
37. Garbarino J, Inoubli S, Mossdorf E, et al. Respiratory viruses in HIV-infected patients with suspected respiratory opportunistic infection. *AIDS* 2008; 22:701-705.
38. Kim YJ, Boeckh M, Englund JA. Community respiratory virus infections in immunocompromised patients: hematopoietic stem cell and solid organ transplant recipients, and individuals with human immunodeficiency virus infection. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28:222-242.
39. Jofré ML, Luchsinger FV, Zepeda FG, et al. Apnea as a presenting symptom in human metapneumovirus infection. *Rev Chil Infect* 2007; 24:313-318.
40. García DF, Hiatt PW, Jewell A, et al. Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in older children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:66-74.
41. Foulongne V, Guyon G, Rodiere M, et al. Human metapneumovirus infection in young children hospitalized with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:354-359.
42. McNamara PS, Flanagan BF, Smyth RL, et al. Impact of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus co-infection in severe bronchiolitis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:740-743.
43. Greensill J, McNamara P, Dove W, et al. Human metapneumovirus in severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis* 2003; 9:372-375.
44. Semple M, Cowell D, Dove W, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005; 191:382-386.
45. Van Woensel JB, Bos AP, Lutter R, et al. Absence of human metapneumovirus co-infection in cases of severe respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:872-874.
46. Pelon W, Mogabgab WJ, Phillips IA. A cytopathogenic agent isolated from naval recruits with mild respiratory illness. *Proc Soc Exp Biol Med* 1957; 94:262-267.
47. Price WH. The isolation of a new virus associated with respiratory clinical disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1956; 42:892-896.
48. Kusel MM, de Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:680-686.
49. Anzueto A, Niederman M. Diagnosis and treatment of rhinovirus respiratory infections. *Chest* 2003; 123:1664-1672.
50. Rotbart HA, Hayden FG. Picornavirus infections: a primer for the practitioner. *Arch Fam Med* 2000; 9:913-920.
51. Johnston NW, Johnston SL, Duncan JM, et al. The september epidemic of asthma exacerbations in children: A search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:132-138.
52. Gergen PJ, Mitchell H, Lynn H. Understanding the seasonal pattern of childhood asthma: results from the National Cooperative Inner-City Asthma Study (NCICAS). *J Pediatr* 2002; 141:631-636.
53. Monto AS. The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. *Clin Therapeut* 2000; 24:1987-1997.
54. Sears MR, Johnston NW. Understanding the September asthma epidemic. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 526-529.
55. Harju T, Keistinen T, Tuuoponen T, Kivel S-L. Seasonal variation in childhood asthma hospitalizations in Finland, 1972-1992. *Eur J Pediatr* 1997; 156:436-439.
56. Fleming DM, Cross KW, Sunderland R. Comparison of the seasonal patterns of asthma identified in general practitioner episodes, hospital admissions and deaths. *Thorax* 2000; 55:657-661.
57. Goldmann DA. Epidemiology and prevention of pediatric viral respiratory infections in health-care institutions. *Emerg Inf Dis* 2001; 7:249-253.
58. Valenti W, Clarke T, Hall C. Concurrent outbreaks of rhinovirus and respiratory syncytial virus in an intensive care nursery: Epidemiology and associated risk factors. *J Pediatr* 1982; 100:722-726.
59. Turner RB. New considerations in the treatment and prevention of rhinovirus infections. *Pediatr Ann* 2005; 34:53-57.
60. Pitkaranta A, Virolainen A, Jero J, et al. Detection of rhinovirus, respiratory syncytial virus, and coronavirus infections in acute otitis media by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Pediatrics* 1998; 102:291-295.
61. Miller EK, Lu X, Erdman DD. Rhinovirus-associated hospitalizations in young children. *J Infect Dis* 2007; 195: 773-781.
62. Calvo C, García-García ML, Blanco C, et al. Role of rhinovirus in hospitalized infants with respiratory tract infections in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:904-908.
63. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O. Viruses and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998; 36:539-542.
64. Pappas DE, Hendley JO, Hayden FG, et al. Symptom profile of common colds in school-aged children. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 8-11.
65. Gwaltney J, Philips C, Miller R, et al. Computed tomographic study of the common cold. *N Engl J Med* 1994; 330:25-30.
66. Pitrez P, Stein R, Stuermer L, et al. Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants. *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81:417-420.
67. Papadopoulos N, Moustaki M, Tsolia M, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Crit Care Respir Med* 2002; 165:1285-1289.
68. Kotaniemi-Syrjänen A, Vainionpää R, Reijonen T, et al. Rhinovirus induced wheezing in infancy: the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 66-71.
69. Korppi M, Kotaniemi-Syrjänen A, Waris M, et al. Rhinovirus associated wheezing in infancy. Comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:995-999.
70. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
71. Lemanske R, Jackson D, Gangnon R, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:571-577.
72. Lehtinen P, Ruohola A, Vanto T, et al. Prednisolone reduces recurrent wheezing after a first wheezing episode associated with rhinovirus infection or eczema. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:570-575.
73. Rakes GP, Arruda E, Ingram JM. Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:785-790.
74. Papadopoulos N. Do rhinoviruses cause pneumonia in children? *Paediatr Resp Rev* 2004; 5:S191-S195.
75. Frederick GH. Rhinovirus and the lower respiratory tract. *Rev Med Virol* 2004; 14:17-31.
76. Schmidt HJ, Fink RJ. Rhinovirus as a lower respiratory tract pathogen in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:700-702.
77. Mosser AG, Vrtis R, Burchell L, et al. Quantitative and qualitative analysis of rhinovirus infection in bronchial tissues. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:645-651.
78. Wos M, Sanak M, Soja J. The presence of rhinovirus in lower airways of patients with bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(10):1082-9.

79. Papadopoulos NG, Bates PJ, Bardin PJ, et al. Rhinoviruses infect the lower airways. *J Infect Dis* 2000; 181:1875-1884.
80. Juven T, Mertsola J, Waris M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:293-298.
81. Greenberg SB. Respiratory consequences of rhinovirus infection. *Arch Intern Med* 2003; 163:278-284.
82. Abzug MJ, Beam AC, Gyorkos EA, et al. Viral pneumonia in the first month of life. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:881-885.
83. Imakita M, Shiraki K, Yutani C, et al. Pneumonia caused by rhinovirus. *Chil Infect Dis* 2000; 30:611-612.
84. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T. Persistence of rhinovirus and enterovirus RNA after acute respiratory illness in children. *J Med Virol* 2004; 72:695-699.
85. Nokso-Koivisto J, Kinnari TJ, Lindahl P, et al. A. Human picornavirus and coronavirus RNA in nasopharynx of children without concurrent respiratory symptoms. *J Med Virol* 2002; 66:417-420.
86. Wright PF, Deatly AM, Karron RA, et al. Comparison of results of detection of rhinovirus by PCR and viral culture in human nasal wash specimens from subjects with and without clinical symptoms of respiratory illness. *J Clin Microbiol* 2007; 45:2126-2129.
87. Ison MG, Hayden FG, Kaiser K, et al. Rhinovirus infections in recipients of hematopoietic stem cell transplantation with pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1139-1143.
88. Kaiser L, Aubert J, Pache J, et al. Chronic rhinoviral infection in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1392-1399.
89. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310:1225-1229.
90. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005; 352:2082-2090.
91. Wark PA, Johnston SL, Bucchieri F, et al. Asthmatic bronchial epithelial cells have a deficient innate immune response to infection with rhinovirus. *J Exp Med* 2005; 201:937-947.
92. Contoli M, Message SD, Laza-Stanca V, et al. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbation. *Nat Med* 2006; 12:1023-1026.
93. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N Engl J Med* 2008; 358:716-727.
94. Kotla S, Peng T, Bumgarner R, et al. Attenuation of the type I interferon response in cells infected with human rhinovirus. *Virology* 2008; 374(2):399-410.
95. Wat D, Gelder C, Hibbitts S, et al. The role of respiratory viruses in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008; Feb. 4 [Epub ahead of print].
96. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996; 51:1115-1122.
97. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995; 73:117-120.
98. Chidekel AS, Rosen CL, Bazzzy AR, et al. Rhinovirus infection associated with serious lower respiratory illness in patients with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:43-47.
99. Neske F, Blessing K, Tollmann F, et al. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2007; 13:165-168.
100. Kahn J. Human bocavirus: clinical significance and implications. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20:62-66.
101. Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol* 2008; 41:29-33.
102. Longtin J, Bastien M, Gilca R, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:217-221.
103. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(10):100-105.
104. Weissbrich B, Neske F, Schubert J, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in german children with respiratory tract infections. *BMC* 2006; 6:109-115.
105. Fry AM, Lu X, Chittaganpicth M, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 195:1038-1045.
106. Allander T, Jartti T, Gupta S et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 44:904-910.
107. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, et al. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics* 2008; 121:631-637.
108. Christensen A, Nordbo SA, Krosktad S, et al. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol* 2008; 41:34-37.
109. Kleines M, Scheithauer S, Rackowitz A, et al. High prevalence of human bocavirus detected in young children with severe acute lower respiratory tract disease by use of a standard PCR protocol and a novel real time PCR protocol. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1032-1034.
110. Manning A, Russel V, Eastick K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006; 194:1283-1290.
111. Schildgen O, Muller A, Simon A. Human bocavirus and gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1620.
112. Kesebir D, Vázquez M, Weibel C, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194:1276-1282.
113. Vicente D, Cilla G, Montes M, et al. Human bocavirus: a respiratory and enteric virus. *Emerg Inf Dis* 2007; 13:636-637.
114. Arden KE, McErlean P, Nessen MD, et al. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol* 2006; 78:1232-1240.
115. Pozo F, García-García ML, Calvo C, et al. High incidence of human bocavirus infection in children in Spain. *J Clin Virol* 2007; 40:224-228.
116. García-García ML, Calvo C, Pozo F, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:1-2.
117. Margaret I, Nelson A, Cheuk E, et al. Pediatric hospitalization of acute respiratory tract infections with human bocavirus in Hong Kong. *J Clin Virol* 2008; 42:72-74.
118. McIntosh K. Human bocavirus: developing evidence for pathogenicity. *J Infect Dis* 2006; 194:1197-1199.
119. Koskenvuo M, Mottonen M, Waris M, et al. Human bocavirus in children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Pediatr* 2007; DOI 10.1007/s00431-007-0631-8.
120. Schenk T, Strahm B, Kontny U, et al. Disseminated bocavirus infection after stem cell transplant. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:1425-1427.
121. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet* 1966; 1:76-77.
122. Lambert SB, Allen KM, Druce JD, et al. Community epidemiology of human metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens. *Pediatrics* 2007; 120(4):e929-37.
123. Kahn JS, McIntosh K. History and recent advances in coronavirus discovery. *Ped Inf Dis J* 2005; 24(11):S223-S227.

124. Ksiazek TG, Erdman D, Godsmith CS, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1947-1950.
125. Tse GM, To KF, Chan PK, et al. Pulmonary pathological features in coronavirus associated severe acute respiratory syndrome (SARS). *J Clin Pathol* 2004; 57:260-265.
126. Center for Disease Control and Prevention. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/index.htm>
127. Esper F, Martinello RA, Boucher P, et al. Evidence of a novel human coronavirus that is associated with respiratory tract disease in infants and young children. *J Infect Dis* 2005; 191:492-498.
128. Esper F, Shapiro ED, Weibel C, et al. Association between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191:499-502.
129. Baker SC, Shimizu C, Shike H, et al. Human coronavirus-NL63infection is not associated with acute Kawasaki disease. *Adv Exp Med Biol* 2006; 581:523-526.
130. Chang LY, Chiang BL, Kao CL, et al. Lack of association between infection with a novel human coronavirus (HCOV), HCOV-NH and Kawasaki disease in Taiwan. *J Infect Dis* 2006; 193:283-286.
131. Woo PC, Lau SK, Chu CM, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79:884-895.
132. Lambert S, Allen K, Druce J, et al. Community epidemiology of human Metapneumovirus, human coronavirus NL63, and other respiratory viruses in healthy preschool-aged children using parent-collected specimens. *Pediatrics* 2007; 120:e929-e937.
133. Smuts H, Workman L, Zar HJ, et al. Role of human Metapneumovirus, human coronavirus NL63 and human bocavirus in infants and young children with acute wheezing. *J Med Virol* 2008; 80:906-912.
134. Ebihara T, Endo R, Ma X, et al. Detection of human coronavirus NL63 in young children with bronchiolitis. *J Med Virol* 2005; 75:463-465.
135. Arden KE, Nissen MD, Sloots TP, et al. New human coronavirus, HCoV-NL63, associated with severe lower respiratory tract disease in Australia. *J Med Virol* 2005; 75:455-462.
136. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais Region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:75-82.
137. Simon A, Volz S, Hofling K, et al. Acute Life Threatening Event (ALTE) in an infant with human coronavirus HCoV-229E infection. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:393-396.