

# Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con infección respiratoria aguda grave

Andrea S. Lerman<sup>a</sup>, Laura F. Navarro Albarracín<sup>a</sup>, Alejandra B. Figari<sup>a</sup>, Valeria Macías Lainez<sup>a</sup>, Osvaldo C. Uez<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** Los virus son los principales agentes etiológicos en las infecciones respiratorias agudas graves; un alto porcentaje queda sin diagnóstico viral.

**Objetivo.** Describir la frecuencia de rinovirus y metapneumovirus en pacientes pediátricos de una unidad centinela de Mar del Plata con infección respiratoria aguda grave y resultado negativo para virus clásicos por inmunofluorescencia y biología molecular.

**Población y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal. Se evaluó la presencia de rinovirus y metapneumovirus por biología molecular en 163 casos negativos para panel respiratorio por técnicas de vigilancia referencial, durante todo el año 2015.

**Resultados.** Se detectó rinovirus en el 51,5 % de los casos, metapneumovirus en el 9,8 % y coinfección rinovirus-metapneumovirus en el 6,1 %. Fueron negativos para ambos virus el 32,5 %.

**Conclusiones.** La selección de muestras sin diagnóstico virológico permitió identificar rinovirus y metapneumovirus como agentes causales de infecciones respiratorias agudas graves pediátricas y su impacto en la morbimortalidad infantil y en nuestro sistema sanitario.

**Palabras clave:** rinovirus; metapneumovirus; infecciones del sistema respiratorio; vigilancia epidemiológica; biología molecular.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02605>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2022-02605.eng>

**Cómo citar:** Lerman AS, Navarro Albarracín LF, Figari AB, Macías Lainez, Uez OC. Rinovirus y metapneumovirus en pacientes con infección respiratoria aguda grave. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(3):e202202605.

<sup>a</sup> Servicio de Virología, Instituto Nacional de Epidemiología (INE) Dr. Juan H. Jara, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Mar del Plata, Argentina.

**Correspondencia para Andrea S. Lerman:** [lermanandreas@gmail.com](mailto:lermanandreas@gmail.com)

**Financiamiento:** este trabajo fue financiado con parte del presupuesto anual que se asigna al laboratorio del instituto.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 14-2-2022

**Aceptado:** 2-7-2022



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas graves (IRAG) son la principal causa de consulta e internación en pediatría.<sup>1</sup> Los virus son los agentes etiológicos más frecuentes; en Argentina, por protocolo de vigilancia epidemiológica, se estudian por inmunofluorescencia (IF) los virus sincicial respiratorio (VSR), influenza A y B (FluA, FluB), parainfluenza (PI) y adenovirus (ADV); con métodos moleculares se confirma el resultado de influenza.<sup>2</sup>

Cada año, la Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG (UC-IRAG) del Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil (HIEMI) de Mar del Plata notifica cientos de casos, pero un importante porcentaje queda sin diagnóstico virológico. La indicación de antibióticos en estos pacientes suele ser común, lo cual impacta en la resistencia bacteriana y en los costos.

En los últimos años, rinovirus (RV) y metapneumovirus (MPV) se han reportado cada vez más como agentes causales de IRAG.<sup>3-5</sup> Sin embargo, no están incluidos en el protocolo de vigilancia laboratorial,<sup>2</sup> por lo tanto, no conocemos su implicancia en la morbimortalidad de la población infantil de Mar del Plata.

## OBJETIVO

Describir la frecuencia de RV y MPV en IRAG pediátrica sin comorbilidades y resultado negativo para virus clásicos por inmunofluorescencia y biología molecular.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal en el Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara, de Mar del Plata, desde 01 de enero y hasta el 31 de diciembre de 2015.

**Población de estudio:** menores de 16 años, hospitalizados, sin comorbilidades, seleccionados por la UC-IRAG de Mar del Plata por cumplir con la definición de caso de IRAG:<sup>2</sup> presencia de signos y síntomas como tos y/o taquipnea y/o sibilancias y/o dificultad respiratoria y/o signos positivos en auscultación con o sin síntomas sistémicos (fiebre, dolor de cabeza), y/o diagnóstico de neumonía, bronquiolitis, bronquitis o síndrome gripal y cultivos bacteriológicos negativos al ingreso.

**Muestras biológicas:** hisopados, aspirados nasofaríngeos o lavados bronquiales, según protocolos del Ministerio de Salud de la Nación y de la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>2,6</sup>

Se incluyeron en el estudio las muestras negativas por IF para VSR, AD, FluA, FluB, y PI, y no detectables para FluA y FluB por biología molecular, según protocolo del laboratorio nacional de referencia, durante todo el año 2015.<sup>2,6,7</sup>

**Detección de RV:** retrotranscripción (RT) seguida de la amplificación por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real amplificando un fragmento de 207 pares de bases de la región 5' no codificante.<sup>8</sup>

**Detección de MPV:** RT-PCR punto final de una región de 248 pares de bases de la nucleocápside.<sup>9</sup>

## Variables

**Dependientes:** detección de RV y MPV.

**Independientes:** a partir de la ficha clínico-epidemiológica vigente para UC de IRAG: signos y síntomas, edad, sexo, días de internación, complicaciones y uso de antibióticos.

**Consideraciones éticas:** este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HIEMI. No fue necesario un consentimiento informado por trabajar con muestras y datos recabados del sistema nacional de vigilancia, cuya notificación es obligatoria.

**Análisis estadísticos:** la frecuencia total de los RV y MPV se expresó como proporción. Se realizó un análisis univariado, bivariado y multivariado.

Se calcularon estadísticas descriptivas para variables demográficas y clínicas: para las variables continuas se calcularon medianas; para variables categóricas se calcularon frecuencias absolutas, proporciones y sus intervalos de confianza del 95 % (IC95%). Las asociaciones entre variables se realizaron mediante la prueba  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, según corresponda. La asociación entre las variables y la infección por RV y MPV se estimó calculando la OR. Programas de soporte: Epi info 7 y EpiDat 4.1.

## RESULTADOS

Durante el año 2015, el 30,3 % (n = 163) de las muestras respiratorias pediátricas recolectadas por la UC-IRAG del HIEMI de Mar del Plata fueron negativas para los virus estudiados según vigilancia IRAG. Estos pacientes no tenían comorbilidades.

De las 163 muestras estudiadas, 110 fueron positivas para RV, MPV o ambos; 84 (51,5 %; IC95 % 43,6-59,4) fueron positivas para RV; 16 (9,8 %; IC95 % 5,7-15,5), para MPV, y 10 (6,1 %;

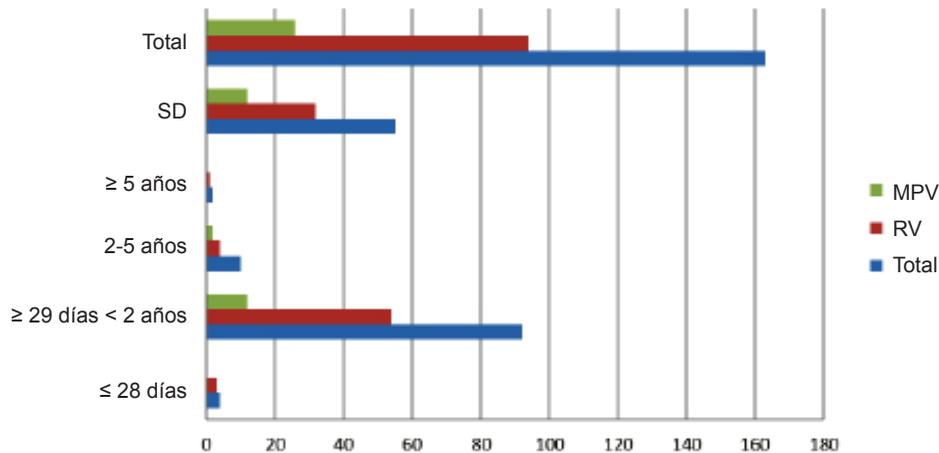
IC95 % 3,0-11,0) presentaron coinfección RV-MPV. Solo 53 resultaron negativas para RV y MPV.

La mediana de edad fue 6 meses (14 días a 6 años). Los más afectados fueron los menores de 2 años (Figura 1).

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad al comparar los subgrupos de RV y MPV positivos y negativos ( $p = 0,76$  y  $0,51$  respectivamente).

La mediana de días de internación fue 4 (1 a 43 días).

**FIGURA 1. Número de casos de rinovirus y metapneumovirus por grupo etario en la Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG**



SD: sin datos; RV: rinovirus; MPV: metapneumovirus; UC-IRAG: Unidad Centinela para la Vigilancia de las IRAG; IRAG: infección respiratoria aguda grave

Fuente: UC-IRAG HIEMI. Laboratorio de Virología. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

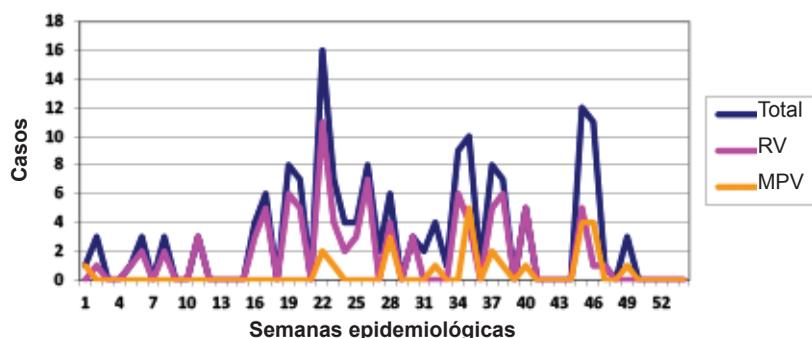
Se evaluó la presencia de fiebre, tos, tiraje, taquipnea, diarrea, dolor abdominal, insuficiencia respiratoria, rechazo de los alimentos, cianosis y vómitos. No se halló diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de estos síntomas y la detección de RV ( $p > 0,05$ ). En cambio, los niños positivos para MPV mostraron asociación con presencia de tiraje, dolor abdominal e insuficiencia respiratoria ( $p = 0,037$ ,  $0,025$  y  $0,017$  respectivamente). Aquellos niños coinfectados

con ambos virus tampoco mostraron asociación positiva con los síntomas evaluados ( $p > 0,05$ ).

A excepción de un paciente con síndrome coqueluchoide e identificación de RV que falleció, la evolución de los pacientes infectados con RV y MPV fue buena.

La estacionalidad de RV y MPV en el período de nuestro estudio coincide con los picos de circulación de otros virus reportados por la UC-IRAG (Figura 2).

**FIGURA 2. Estacionalidad de casos totales de rinovirus y metapneumovirus**



RV: rinovirus; MPV: metapneumovirus

Fuente: Laboratorio de Virología. INE Dr. Juan H. Jara - ANLIS. Mar del Plata. Argentina. 2015.

El 15 % de los pacientes con RV o MPV recibieron antibióticos durante su internación.

## DISCUSIÓN

En nuestro estudio, describimos la frecuencia de RV y MPV en pacientes pediátricos de una UC-IRAG, sin comorbilidades, con resultado negativo para gérmenes comunes y para el panel de virus respiratorios según protocolo de vigilancia epidemiológica de virus respiratorios. Este protocolo incluye el estudio de virus clásicos por inmunofluorescencia e influenza por biología molecular.<sup>1,2,6,7</sup>

Anualmente, el 60-70 % de los casos de la UC-IRAG de Mar del Plata eran positivos para algún virus del protocolo de vigilancia. Al incorporar RV y MPV al protocolo de vigilancia virológica del Ministerio, el rendimiento mejoró al 91 %.

En los últimos años, RV y MPV se han reportado cada vez más como una de las principales causas de infección del tracto respiratorio inferior y requerimiento de internación.<sup>3-5</sup>

Algunos autores como Maffey AF y col., describen la presencia de RV en mayor proporción que influenza e incluso VSR.<sup>10,11</sup> En la bibliografía consultada, según la población estudiada y el abordaje de laboratorio utilizado, la positividad viral varía entre el 17 % y el 44 % para RV, y entre el 1,5 % y el 10 % para MPV.<sup>5,8-14</sup>

El porcentaje obtenido en nuestro estudio para RV fue mayor (51,5 %), mientras que para MPV fue similar (9,8 %). De haberse estudiado todos los pacientes de la UC-IRAG, estos valores podrían ser mayores, debido a coinfecciones con virus clásicos. En nuestro estudio, no quisimos analizar coinfecciones, ya que la presencia de otros virus dificultaría demostrar la asociación causal entre infección por RV y/o MPV e IRAG.

Aquí hallamos asociación estadísticamente significativa entre infección por MPV y la presencia de tiraje e insuficiencia respiratoria, e incluso una muerte asociada a RV sin otra causa aparente. Los pacientes coinfectados con RV y MPV no mostraron mayor gravedad clínica que los infectados por un único virus.

En concordancia con la definición de grupo de riesgo para las IRAG, los pacientes más afectados fueron aquellos menores de 2 años.<sup>1</sup>

La estacionalidad de RV y MPV coincide con los picos de circulación de otros virus respiratorios, confirmando su aporte a la carga de enfermedad a las IRAG notificadas.

Otros autores también estudiaron RV y MPV en poblaciones infantiles sin patologías de base.<sup>3-5,12-14</sup>

La detección de RV y MPV por biología molecular nos permitió documentar que en nuestra población pediátrica se asocian no solo con cuadros respiratorios leves, sino también con IRAG.

Este es el primer estudio en niños sanos, en el que, habiéndose descartado otros agentes infecciosos, se intenta demostrar el impacto de RV y MPV como agentes causales de IRAG en la UC de Mar del Plata.

## CONCLUSIONES

La incorporación de RT-PCR nos permitió identificar RV en el 51,5 % de los casos, MPV en el 9,85 % y el 6,1 % de coinfección con ambos virus, en pacientes pediátricos sanos con IRAG, y resultado negativo para gérmenes comunes y para el panel virológico de vigilancia epidemiológica. ■

## Agradecimientos

A la doctora Débora Marcone, al personal de la Unidad Centinela de Influenza y al personal del laboratorio del HIEMI de Mar del Plata involucrado en la selección de pacientes, toma y derivación de las muestras a nuestro instituto, especialmente a Marcela Cepeda, Andrea Ance y Liliana Merino.

## REFERENCIAS

1. Argentina. Ministerio de Salud. Guía de vigilancia epidemiológica y recomendaciones para la prevención y diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas en argentina. Actualización 2018. [Acceso: 5 de julio de 2022]. Disponible en: [https://www.entrenos.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2018/06/2018-07\\_guia-infecciones-respiratorias-agudas.pdf](https://www.entrenos.gov.ar/msalud/wp-content/uploads/2018/06/2018-07_guia-infecciones-respiratorias-agudas.pdf)
2. Argentina. Ministerio de Salud, Cabrera A, Echenique H, Uez O, Kuznier G, et al. Manual para el fortalecimiento de la vigilancia de la enfermedad tipo influenza utilizando la estrategia de Unidades Centinelas de Infecciones Respiratorias Graves (IRAG). 2011. [Acceso: 5 de julio de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/28489/2011-ARG-manual-fortalecimiento-IRAG.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. To KKW, Yip CCY, Yuen KY. Rhinovirus - From bench to bedside. *J Formos Med Assoc.* 2017; 116(7):496-504.
4. Esneau C, Duff AC, Bartlett NW. Understanding Rhinovirus Circulation and Impact on Illness. *Viruses.* 2022; 14(1):141.
5. Wang X, Li Y, Deloria-Knoll M, Madhi SA, et al. Global burden of acute lower respiratory infection associated with human metapneumovirus in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health.* 2021; 9(1):e33-43.
6. World Health Organization Global Influenza Surveillance Network. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. [Acceso: 1 de abril de 2019]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/>

- bitstream/handle/10665/44518/9789241548090\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
7. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Guía operativa para la vigilancia centinela de la Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG). Septiembre del 2014. [Acceso: mayo 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2015/2015-cha-guia-operativa-vigilancia-centinela-irag.pdf>
  8. Marcone DN, Videla C, Ricarte C, Carballal G, et al. Rhinovirus detection by real-time RT-PCR in children with acute respiratory infection in Buenos Aires, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2012; 44(4):259-65.
  9. Noyola DE, Alpuche-Solís AG, Herrera-Díaz A, Soria-Guerra RE, et al. Human metapneumovirus infections in Mexico: epidemiological and clinical characteristics. *J Med Microbiol.* 2005; 54(Pt 10):969-74.
  10. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, Fuse VA, et al. Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes. *Arch Argent Pediatr.* 2008; 106(4):302-9.
  11. Fine J, Bray-Aschenbrenner A, Williams H, Buchanan P, et al. The Resource Burden of Infections With Rhinovirus/Enterovirus, Influenza, and Respiratory Syncytial Virus in Children. *Clin Pediatr (Phila).* 2019; 58(2):177-84.
  12. Marcone DN, Durand LO, Azziz-Baumgartner E, Vidaurreta S, et al. Incidence of viral respiratory infections in a prospective cohort of outpatient and hospitalized children aged  $\leq 5$  years and its associated cost in Buenos Aires, Argentina. *BMC Infect Dis.* 2015; 15:447.
  13. Marcone DN, Ricarte C, Videla C, Ekstrom J, et al. Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados. *Medicina (B Aires).* 2012; 72(1):28-32.
  14. Gregianini TS, Seadi CF, Menegolla I, Martins LG, et al. Human metapneumovirus in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018; 51(1):30-8.