



Abril 2024

Grupo de Trabajo de Infecciones Respiratorias

Revisor

Cristina Calvo

Referencia de los artículos

1. Steinberg R, Marty V, Korten I, Aebi C, Latzin P, Agyeman PK. **Epidemiology and Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children in Two Consecutive Postpandemic Years.** *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Apr 1;43(4):e141-e144. doi: 10.1097/INF.0000000000004221. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38241663; PMCID: PMC10919270.
2. García-García ML, Pérez-Arenas E, Pérez-Hernandez P, Falces-Romero I, Ruiz S, Pozo F, Casas I, Calvo C. **Human Metapneumovirus Infections during COVID-19 Pandemic, Spain.** *Emerg Infect Dis.* 2023 Apr;29(4):850-852. doi: 10.3201/eid2904.230046. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36878013; PMCID: PMC10045705.
3. Ramanathan A, Lee W, Peplinski J, Mace AO, Foley DA. **Head-to-Head Comparison Between Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Bronchiolitis in the Setting of Increased Viral Testing.** *Pediatr Infect Dis J.* 2024 Apr 1;43(4):e139-e141. doi: 10.1097/INF.0000000000004217. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38100724.
4. Myklebust Å, Rae Simpson M, Valand J, Stenhaug Langaas V, Jartti T, Døllner H, Risnes K. **Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection.** *ERJ Open Res.* 2024 Jan 22;10(1):00832-2023. doi: 10.1183/23120541.00832-2023. PMID: 38259817; PMCID: PMC10801746.

Pregunta y tipo de estudios

¿Ha cambiado la epidemiología y gravedad de las infecciones respiratorias por metapneumovirus humano (hMPV)? ¿Nos debe preocupar el hMPV ahora que el virus respiratorio sincitial (VRS) puede ser prevenido eficazmente?

Esta lectura crítica incluye tres artículos que analizan desde un punto de vista descriptivo las infecciones por hMPV post-pandemia y las comparan o bien con los casos previos o bien con VRS. Y un cuarto que analiza el papel de las infecciones moderadas-severas en la infancia temprana por hMPV, en el desarrollo posterior de sibilancias y asma.

Resumen

1. Epidemiology and Clinical Characteristics of Human Metapneumovirus Infections in Hospitalized Children in Two Consecutive Postpandemic Years.

En este artículo publicado por un grupo de Berna (Suiza), analizan las hospitalizaciones por hMPV desde 2011 hasta 2023, y comparan los datos pre-pandemia y postpandemia. Desde un punto de vista epidemiológico analizan la estacionalidad de 403 niños, observando que tras la pandemia se detecta una circulación de hMPV fuera de lo habitual, detectando casos en verano de 2021 (frente a las características epidemias de febrero, marzo). Desde un punto de vista clínico comparan 51 niños de la temporada 2013/2014 con 59 de la temporada 2021-2022. Encontraron una mayor edad en los niños de la temporada post-COVID, que pasaron de una media de 1,8 a 2,9 años ($p=0.06$), así como una mayor frecuencia de coinfecciones ($p=0,048$), una tendencia a incremento de la neumonía como diagnóstico (37% vs 49%, $p=0,056$), lo que posiblemente ocasionó un mayor uso de antibióticos (18,6% vs 7,8%, $p=0,022$). El

porcentaje de pacientes que precisó UCIP fue también superior 12% vs 3,9% pero no alcanzó significación estadística.

2. ***Human Metapneumovirus Infections during COVID-19 Pandemic, Spain.***

Este trabajo publicado por mi propio grupo analiza las infecciones por hMPV en niños hospitalizados en dos hospitales de Madrid, en el año 2021 tras la pandemia (48 casos) y los compara con una cohorte de niños hospitalizados entre 2005 y 2020 por hMPV (498 casos). Se analizan las características clínicas y la epidemiología y entre los principales hallazgos se detecta una circulación fuera de la temporada habitual (noviembre en 2021 versus febrero-marzo en los años previos) y un mayor perfil de gravedad en los niños hospitalizados postpandemia. Los niños fueron mayores post-pandemia (pasaron de 13 meses de media a casi dos años; $p=0.002$), precisaron mayor oxigenoterapia (66% vs 85%; $p=0,002$) e ingreso en UCIP (2,6% vs 14,6%; $p=0,004$) y se detectaron neumonías con mucha más frecuencia (36% vs 70% de casos; $p<0.001$) todo ello de manera significativa.

3. ***Head-to-Head Comparison Between Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Bronchiolitis in the Setting of Increased Viral Testing.***

En este artículo realizado en Australia entre enero de 2020 y abril de 2022 comparan los datos clínicos de 305 bronquiolitis por VRS con 39 por hMPV. Encuentran que los niños con infección por VRS son más pequeños (mediana de 18 semanas de edad vs 26), tienden a tener una hospitalización más prolongada (aunque no significativo), que atribuyen a la menor edad y requieren similar aporte respiratorio. Los niños con hMPV fueron con más frecuencia prematuros. No encontraron diferencias en el resto de los parámetros estudiados.

4. ***Bronchial reactivity and asthma at school age after early-life metapneumovirus infection.***

En el último artículo, autores noruegos y finlandeses analizan una cohorte de niños hospitalizados por infección respiratoria de vías bajas (primer episodio en

< 2 años) por hMPV y por otros virus y les hacen un seguimiento a la edad escolar con evaluación clínica y pruebas de función respiratoria que incluye test de metacolina para detectar asma. Estudian 135 niños (mediana de edad 9.3 años); con 16 hMPV, 34 RV, 51 VRS, 13 infecciones mixtas y 21 controles. En general los niños con infección viral tuvieron datos de asma en un 46% frente a un 24% los controles ($p=0,06$). Los niños con bronquiolitis por hMPV y RV desarrollaron asma en un 50% de manera muy similar a los niños con infección por VRS con 43% ($p=0.37$). Concluyen que la infección precoz y grave por hMPV es un factor de riesgo para desarrollar asma en la edad escolar, similar a RV y VRS.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

Hasta ahora el VRS se ha llevado merecidamente todo el protagonismo como causa de infección respiratoria de vías bajas en lactantes. Aunque obviamente, su importancia sigue siendo enorme, y solo hemos logrado disminuir la carga de hospitalización y enfermedad graves en lactantes menores de 1 año, por primera vez nuestros ojos se vuelven a otros virus que podrían ocupar el nicho de VRS en nuestros hospitales. Uno de ellos sin duda es el metapneumovirus humano. Clásicamente el hMPV ha ocupado un menor porcentaje de hospitalizaciones que el VRS, en torno a un 5% de los casos y se ha caracterizado por afectar a lactantes algo mayores y con más frecuencia de sibilancias recurrentes, que bronquiolitis (1). Sin embargo, las características clínicas han sido muy parecidas entre ambos virus que son de la misma familia y que comparten muchas similitudes.

Tras la pandemia, la estacionalidad de las infecciones virales respiratorias, se ha modificado y hemos vivido tras el periodo libre de virus, un resurgir de muchas infecciones virales, incluido el VRS fuera de temporada y se ha discutido hasta la saciedad si han sido o no más graves, con resultados para todos los gustos.

Posiblemente el traído concepto de deuda inmunitaria, que se reduce a una gran bolsa de sujetos susceptibles o *naive* ante las infecciones (incluyendo a las madres que no han transferido anticuerpos a sus recién nacidos), ha dado lugar a estos brotes epidémicos de virus de manera extemporánea, tal y como ha ocurrido también con hMPV tal y como se demuestra en los dos primeros artículos. Parece claro y esto se ha visto también con VRS que se han afectado niños de mayor edad y posiblemente los cuadros han sido de mayor severidad, dado que hay un aumento de neumonías y de ingreso en UCIP. También es posible que, en los años próximos, estas infecciones retomen su estacionalidad, en febrero y marzo como parece estar ocurriendo en la temporada 2023-24 y quizás también las características clínicas. La ausencia de VRS en nuestros hospitales durante esta estación en lactantes pequeños y el aumento del diagnóstico virológico que todos hemos realizado tras la pandemia, nos hacen estar más pendientes de estas infecciones por hMPV que antes pasaban desapercibidas por su menor frecuencia y su infradiagnóstico. Es pronto para saber si hMPV puede o no llenar el nicho que eventualmente deje VRS, pero es desde luego un motivo de interés y vigilancia.

Por otro lado, es bien conocido que el padecer una bronquiolitis grave por VRS es un factor de riesgo de asma a la edad escolar e incluso hasta la edad adulta (2). También ocurre con las infecciones por RV (3). Mucho menos conocido es el riesgo de desarrollar asma tras un episodio de bronquiolitis por hMPV. En esta revisión se comenta un trabajo realizado en niños escandinavos donde objetivan como hMPV es tan importante como RV y VRS como factor de riesgo de desarrollo de sibilancias y asma en edad escolar. Un trabajo prácticamente idéntico de nuestro grupo puso de manifiesto este riesgo en niños a la edad de 5 años (4).

Por tanto, hMPV es un virus a tener en cuenta para los próximos años, tanto en su faceta como agente causal de infecciones respiratorias agudas como en sus implicaciones a largo plazo. Afortunadamente, la investigación de vacunas contra VRS se ha centrado también en hMPV y ya tenemos un ensayo clínico en marcha para evaluar una vacuna de mRNA conjunta para estos dos virus.

Bibliografía

1. García-García ML, Calvo C, Rey C, Díaz B, Molinero MD, Pozo F, Casas I. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PLoS One*. 2017 Mar 16;12(3):e0173504. doi: 10.1371/journal.pone.0173504. PMID: 28301570; PMCID: PMC5354294.
2. Sigurs N, Aljassim F, Kjellman B, Robinson PD, Sigurbergsson F, Bjarnason R, Gustafsson PM. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010 Dec;65(12):1045-52. doi: 10.1136/thx.2009.121582. Epub 2010 Jun 27. PMID: 20581410.
3. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, Printz MC, Lee WM, Shult PA, Reisdorf E, Carlson-Dakes KT, Salazar LP, DaSilva DF, Tisler CJ, Gern JE, Lemanske RF Jr. Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Oct 1;178(7):667-72. doi: 10.1164/rccm.200802-309OC. Epub 2008 Jun 19. PMID: 18565953; PMCID: PMC2556448.
4. García-García ML, Calvo C, Casas I, Bracamonte T, Rellán A, Gozalo F, Tenorio T, Pérez-Breña P. Human metapneumovirus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma at age 5. *Pediatr Pulmonol*. 2007 May;42(5):458-64. doi: 10.1002/ppul.20597. PMID: 17427899.