



## Bocavirus humano: Estudios en la literatura médica y en Chile

Claudia Moreno M., Yanahara Solís O. y Miguel O`Ryan G.

Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile

Unidad de Microbiología (CMM)

Programa de Microbiología y

Micología ICBM (MOG)

Hospital Luis Calvo Mackenna,

Santiago, Chile

Unidad de Infectología Pediátrica,

(YSO)

Los autores declaran no tener  
conflictos de interés

El presente trabajo no tiene  
financiamiento

Recibido: 23 de junio de 2009

Aceptado: 4 de agosto de 2009

### Correspondencia a:

Claudia Moreno Moreno  
clau.moreno.m@gmail.com

### Human bocavirus: Studies in the literature and in Chile

The human bocavirus (HBoV), virus of the *Parvoviridae* family, discovered by molecular methods in 2005, has been reported in respiratory samples, stool, urine and blood, both in children and adults. Prevalence rates range from 0.8% in fecal samples of individuals with acute diarrhea, up to 19% in respiratory samples and blood. HBoV has been detected in up to 43% of nasopharyngeal samples in asymptomatic children. In Chile, HBoV was detected in 24.2% of nasopharyngeal swabs in children under 5 years of age with respiratory symptoms of which 74% had coinfection with other viruses. In asymptomatic children under 5 years of age, 37.5% of NP samples were positive for HBoV. We discuss the role of HBoV as a causal agent of respiratory and/or enteric disease in light of the high rates of coinfection and asymptomatic infections.

**Key words:** Human bocavirus, respiratory infection, gastrointestinal infection, Chile.

**Palabras clave:** Bocavirus humano, infecciones respiratorias, infecciones gastrointestinales, Chile.

### Introducción

Bocavirus humano (HBoV) es un virus descrito por primera vez en el año 2005 por Allander y cols<sup>1</sup>, identificado en muestras de aspirado nasofaríngeo (ANF) en niños con infecciones del tracto respiratorio inferior. El virus fue descubierto por métodos moleculares, utilizando un sistema de amplificación no específica y clonación de la secuencia genómica viral de un parvovirus humano previamente no descrito. El virus fue aislado en secreciones respiratorias procedentes de lactantes y niños suecos con manifestaciones clínicas de enfermedad del tracto respiratorio.

Las secuencias genéticas y el análisis filogenético muestran una estrecha relación de HBoV con dos miembros de la familia *Parvoviridae*: parvovirus bovino (BPV) y virus minute canino (CMnV), por lo que recibió el nombre provisorio de bocavirus humano (HBoV), "bo" de bovino y "ca" de canino<sup>1</sup>.

Desde su detección el 2005, múltiples estudios a nivel mundial han reportado la presencia de HBoV en muestras del tracto respiratorio en niños y adultos, detectándose también en muestras fecales, sanguíneas y urinarias. En infección respiratoria se describe una prevalencia de 2,7%<sup>1</sup> a 19% (Suecia)<sup>2</sup> principalmente en niños bajo dos años de edad. Estas diferencias pueden explicarse por la estacionalidad, predominando en invierno, y por las distintas poblaciones de los estudios. En muestras fecales de pacientes con gastroenteritis aguda existe una prevalencia de 0,8% (Corea del Sur)<sup>3</sup> a 9,1% (España)<sup>4</sup>. Muestras

séricas positivas<sup>3</sup> para HBoV sugieren que la infección tiene un componente sistémico, tal como la mayoría de parvovirus veterinarios y parvovirus B19 (B19V).

Existen datos sobre prevalencia en individuos asintomáticos: un estudio canadiense<sup>5</sup> no encontró detección de ADN viral en pacientes sanos controles; otro estudio español<sup>6</sup> describe detección de genoma viral en 5% de muestras respiratorias en niños asintomáticos y el estudio de Longtin y cols<sup>7</sup>, destaca porque 43% de niños asintomáticos hospitalizados para cirugía electiva presentaron muestras respiratorias positivas para HBoV.

Varios estudios reportan un alto porcentaje de coinfección con otros virus lo que ha llevado a cuestionar su rol como patógeno respiratorio. Este cuestionamiento de un rol patogénico real se sustenta también en la alta tasa de portación descrita en Canadá<sup>7</sup>.

Actualmente, HBoV y B19V serían los dos únicos miembros de esta familia viral que causan enfermedades en humanos: B19V responsable de eritema infeccioso en niños e hidrops fetal en infecciones intrauterinas y HBoV como agente viral de infecciones del tracto respiratorio, principalmente en niños bajo 5 años de edad.

### Estructura

Los virus de la familia *Parvoviridae* son de pequeño tamaño (20-26 nm), de simetría icosaédrica y no poseen manto, su genoma está formado por ADN de simple hebra y es dependiente de células en división para la replicación



viral. El genoma viral de HBoV contiene información genética para proteínas estructurales y no estructurales.

Los genes de proteínas no estructurales representan regiones conservadas, mientras que los genes que codifican para proteínas de cápside presentan mayor variabilidad.

Los parvovirus poseen dos proteínas estructurales: las proteínas virales 1 (VP1) y 2 (VP2), idénticas en secuencia, que sólo difieren en la región amino-terminal de VP1, conocida como región única de VP1 (VP1u). En HBoV esta región posee 129 aminoácidos y tiene actividad de fosfolipasa A2, que es importante para la capacidad infectante viral, favoreciendo la entrada al núcleo de la célula hospedera para iniciar la replicación viral<sup>8</sup>.

## Clasificación

La organización genómica de HBoV se relaciona a dos virus de la subfamilia *Parvovirinae*: virus minute canino (CMnV) y parvovirus bovino (BPV), ambos virus veterinarios, y el International Committee on Taxonomy of Viruses reagrupó estos tres virus en un nuevo género llamado *Bocavirus*. El nuevo virus identificado, denominado como bocavirus humano (HBoV), muestra separación filogenética de CMnV y BPV, presentando una identidad de sólo 43 y 42% con CMnV y BPV, respectivamente<sup>1</sup>.

HBoV fue clasificado en la familia *Parvoviridae*, subfamilia *Parvovirinae* y género *Bocavirus* (Tabla 1).

## Evidencia en que se sustenta el rol patogénico de HBoV

La mayoría de estudios publicados han sido realizados de manera retrospectiva, en muestras de ANF de pacientes con estudio negativo para adenovirus (ADV), influenza, parainfluenza, virus respiratorio sincicial (VRS) y metapneumovirus humano (MPVh). Diferentes estudios han reportado una incidencia que varía desde 1,5 a 18,3% en individuos con infecciones respiratorias agudas bajas, siendo más frecuente en lactantes y con un predominio estacional en invierno y primavera<sup>9</sup> (Tabla 2).

Un estudio realizado en niños con sibilancias espiratorias agudas de Finlandia<sup>10</sup>, investigó 16 virus en 259 muestras de ANF y sangre, mostrando como resultados que 95% tuvo, al menos, un agente etiológico viral y que más de un agente viral fue detectado en 34%, y de estos 49 niños (19%) fueron HBoV (+); la mayoría, sin embargo, fueron infecciones mixtas y HBoV como agente único se detectó en 12 niños (5%). Además se observó cargas virales altas de HBoV en ausencia de otros virus, lo que sugiere un posible rol causal de las sibilancias. En este estudio, la mayoría de los niños con HBoV positivo en secreciones fueron también positivos en suero (53,5%) mientras que sólo 7% de los niños con HBoV negativo en secreciones resultó HBoV positivo en suero. Este

estudio concluyó que: HBoV es prevalente entre los niños con sibilancias agudas; puede causar infección sistémica al igual que otros parvovirus y persistir después de la resolución de los síntomas; cargas virales altas están potencialmente asociadas con síntomas respiratorios; el gran número de infecciones mixtas puede indicar que el HBoV es reactivado o su detección aumenta con otras infecciones.

La mayoría de los estudios muestra que la co-infección con otros virus respiratorios es común, y algunos evidencian HBoV en el suero, lo que sugiere viremia durante la infección. Otros estudios reportan que varios de los niños con HBoV tuvieron diarrea, sugiriendo que la enfermedad se extiende más allá del tracto respiratorio<sup>11</sup>. La descripción de niños infectados con HBoV que presentaron diarrea, sumado a la relación cercana de este virus con parvovirus bovino y el virus minute canino que infectan animales y causan enfermedad intestinal manifestada por vómitos, anorexia, letargia y diarrea con rápida deshidratación, hicieron plantear que este virus podría tener también un rol en enfermedades gastrointestinales en el humano y que podría ser detectado en muestras fecales<sup>12,13</sup>.

Maggi y cols<sup>14</sup>, describió por primera vez un lactante con bronquiolitis en el que se detectó ADN de HBoV también en heces, y a partir del año 2007 hasta la actualidad se reporta un número de estudios que sugieren que el HBoV podría afectar el tracto gastrointestinal, pero sin pruebas definitivas<sup>15-20</sup>. Así, Vicente y cols<sup>4</sup>, investigando la presencia de virus en niños con infección respiratoria en España, reportó en dos niños de 12 meses de edad con diarrea aguda, además de síntomas respiratorios, la presencia de HBoV en deposiciones, en ausencia de otro patógeno detectable. Debido a la posibilidad de que la detección en deposiciones fuese consecuencia de contaminación fecal por deglución de secreciones respiratorias y no de una infección intestinal primaria, se realizó un nuevo estudio buscando la presencia de HBoV en muestras fecales. Se detectó HBoV en 48 niños (9,1%), y de éstos 28 (58,3%) mostraron co-infección con otro patógeno intestinal, concluyendo que: HBoV está presente en el tracto gastrointestinal de niños con gastroenteritis, con o sin síntomas de infección respiratoria; la excreción fecal suma una nueva preocupación en relación a la transmisión de HBoV; la alta frecuencia de detección de HBoV en las

Tabla 1. Taxonomía del género *Bocavirus*

Subfamilia	Género	Especie humana	Especie veterinaria
<i>Parvovirinae</i>	<i>Bocavirus</i>	Bocavirus humano (HBoV)	Virus minute canino (CMnV) Parvovirus bovino (BPV)



Tabla 2. Evidencia de infección de HBoV en el tracto respiratorio

Autor	Año de publicación	País de estudio	Tipo de estudio	Criterios de selección	Tipo de muestra	n de muestras	Positividad bocavirus (%)	Coinfección (%)	Conclusión
Allander <sup>1</sup>	2005	Suecia	Análisis molecular	ITR, sibilancias, asma	Secreción respiratoria	540	2,7	17,6	Primer estudio de identificación de HBoV
Arden <sup>25</sup>	2006	Australia	Cohorte retrospectiva	ITRI	Secreción respiratoria	315	4,8	67	HBoV es el cuarto virus en ITR en niños hospitalizados
Bastien <sup>5</sup>	2006	Canadá	Cohorte retrospectiva	ITR <17 años	Secreción respiratoria	1.265	5,1	-	Rol en ITR en niños pequeños
Arnold <sup>20</sup>	2006	E.U.A.	Cohorte retrospectiva	ITR en < 12 meses	Hisopado nasal	1.474	5,6	12	HBoV está presente en ITR en niños
Manning <sup>32</sup>	2006	Reino Unido	Cohorte retrospectiva	Niños con ITRI	Secreción respiratoria	574	8,2	43	HBoV puede ser un patógeno respiratorio potencial, comparable a VRS
Regamey <sup>24</sup>	2007	Suiza	Cohorte prospectiva	Primer episodio de ITR en < 3 m	Secreción respiratoria	113	4,5	80	HBoV circula en la comunidad y se adquiere temprano
Lin <sup>26</sup>	2007	China	Cohorte retrospectiva	ITRI	Secreción respiratoria	257	2,7	-	Agente etiológico en ITRI en China
Fry <sup>31</sup>	2007	Tailandia	Caso-control	ITRS	Secreción respiratoria	Casos: 512 Controles: 280	Casos: 3,9 Controles: 1	Casos: 83 Controles: 90	HBoV está asociado a neumonía en niños pequeños, depende de coinfección
Allander <sup>2</sup>	2007	Suecia	Cohorte prospectiva	Sibilancias	Secreción respiratoria, séricas	259	19	5	HBoV es prevalente en niños con sibilancias y puede causar infección sistémica
Lau <sup>28</sup>	2007	Hong Kong	Estudio prospectivo clínico y molecular	ITR y GEA	Secreción respiratoria y deposición	Respiratorio: 1.200 Fecal: 1.435	Respiratorio: 6,9 Fecal: 2,1	Respiratorio: 33 Fecal: 56	Una sola cepa de HBoV se asoció a ITR y GEA
Rihkanem <sup>10</sup>	2008	Finlandia	Caso-control	Niños con voz ronca y estridor inspiratorio	Secreción respiratoria	Casos: 144 Controles: 76	Casos: 12,5 Controles: 10,5	72	Presencia de HBoV similar en ambos grupos. Coinfección viral frecuente

ITR: Infección del tracto respiratorio, ITRS: Infección del tracto respiratorio superior, ITRI: Infección del tracto respiratorio inferior, GEA: Gastroenteritis aguda

heces de niños con gastroenteritis y la ausencia de algún otro patógeno intestinal sugieren que esta nueva especie de virus es un patógeno entérico, así como respiratorio (Tabla 3).

La distribución actualmente reconocida de HBoV es universal, con detección en Alemania, Australia, Canadá, China, Corea del Sur, España, E.U.A., Francia, Japón, Jordania, Sudáfrica y Tailandia<sup>21</sup>. Sin embargo, a pesar de los hallazgos ya mencionados, el espectro clínico de

la enfermedad y el rol causal de este virus permanecen inciertos.

### Estudios en Chile

Existen dos estudios de HBoV humano en muestras de hisopado nasofaríngeo (HNF) en niños (Tabla 4). En el primer estudio, JC Flores y cols<sup>22</sup>, examinaron 256 mues-



Tabla 3. Estudios que señalan evidencia de HBoV en cuadros gastrointestinales

Autor	Año de publicación	País de estudio	Tipo de estudio	Criterios de selección	Tipo de muestra	n de muestras	Positividad bocavirus (%)	Coinfección (%)	Conclusión
Albuquerque <sup>12</sup>	2007	Brasil	Descriptivo	< 15 años SDA Sin síntomas respiratorios hospitalizados ambulatorios servicio urgencia	Muestras fecales	705	2	21,4	Detección de altos títulos de ADN, sugiere replicación viral en intestino Recomiendan estudios que incluyan grupos caso-control para determinar asociación
Vicente <sup>4</sup>	2007	España	Descriptivo	> 3 años SDA sin IRA a/b ambulatorios	Muestras fecales	527	9,1	5,3	HboV está presente en niños con SDA con o sin IRA a/b. Excreción fecal suma preocupación por su transmisión. Esta nueva especie de virus es un patógeno entérico y respiratorio
Lau <sup>28</sup>	2007	Hong Kong	Descriptivo	SDA	Muestras fecales	1.435	2	52	Los humanos son infectados por un solo linaje de HBoV, detectados en muestras respiratorias y entéricas
Lee <sup>3</sup>	2007	Corea	Descriptivo	> 5 años SDA hospitalizados	Muestras fecales	962	0,8	62,5	Este estudio sugiere menor rol en las gastroenteritis Recomienda estudios que incluyan controles asintomáticos y muestras respiratorias de niños con SDA para definir su rol entérico
Mei <sup>30</sup>	2008	China	Descriptivo	< 5 años hospitalizados	Muestras fecales	1.216	5,5	77,6	A pesar de la alta tasa de infección, esto no fue estadísticamente significativo para una relación causal entre HBoV y gastroenteritis en niños

SDA: Síndrome diarreico agudo, GEA: Gastroenteritis aguda, IRA: infección respiratoria aguda. a/b: alta/baja

Tabla 4. Estudios chilenos de HBoV en muestras respiratorias

Autor	Año de publicación	País de estudio	Tipo de estudio	Criterios de selección	Tipo de muestra	n de muestras	Positividad bocavirus (%)	Coinfección (%)	Conclusión
Flores <sup>22</sup>	2007	Chile	Cohorte prospectiva	Niños < 5 años con síntomas ITR	Hisopado nasofaríngeo	256	24,2	74	Pesquisa de HBoV en niños chilenos por RPC
Vizcaya <sup>23</sup>	2008	Chile	Caso-control	Niños < 5 años con y sin síntomas ITR	Hisopado nasofaríngeo	285	Sintomático: 14 Asintomático: 37,5	-	Pesquisa de HBoV similar en niños < 5 años con y sin síntomas

ITR: Infección del tracto respiratorio



tras de HNF de niños bajo de 5 años de edad con síntomas respiratorios agudos procedentes de atención ambulatoria y hospitalizados, entre enero y agosto del 2007. Las muestras fueron estudiadas por inmunofluorescencia directa, D-Ultra™ DFA Respiratory Virus y MPV (DHI, USA), para VRS, ADV, influenza A/B, parainfluenza 1, 2, 3, y MPVh; en las muestras negativas se buscó MPVh por RPC y todas las muestras fueron procesadas por RPC para HBoV. Los resultados mostraron una detección de HBoV en 24,2% (62/256) de los paneles respiratorios; en 26% (16/62) HBoV correspondió al único agente identificado y en 74% (46/62) se encontró como co-infección con otros virus. Los síntomas más frecuentes fueron tos (98%), fiebre (89%), rinorrea (89%) y, dentro de los síntomas digestivos, diarrea (24%) y vómitos (36%).

En el segundo estudio, C. Vizcaya y cols<sup>23</sup> compararon la frecuencia de HBoV en muestras de HNF en niños  $\leq 5$  años, con y sin síntomas respiratorios, por medio de RPC convencional. Entre agosto y noviembre de 2007 estudiaron 163 muestras de HNF en niños  $\leq 5$  años con síntomas respiratorios y panel viral negativo (IFD para VRS, ADV, parainfluenza 1-2-3, influenza A y B y MPVh) y en pacientes  $\leq 5$  años, sin síntomas respiratorios, que acudían a control sano u hospitalización para procedimientos o cirugías electivas. Se detectó HBoV en 14% (23/163) de los niños sintomáticos, y 37,5% (6/16) de muestras positivas para HBoV en HNF de niños asintomáticos mediante RPC convencional y RPC en tiempo real, respectivamente. En dicho estudio, la pesquisa de HBoV fue similar en niños sintomáticos y asintomáticos. La alta portación de HBoV puede corresponder, por un lado, a permanencia en la vía aérea después de la infección primaria, o por otro, que HBoV se comporta como otros miembros de la familia *Parvoviridae*, los dependovirus, que requieren de la presencia de virus en forma simultánea, para producir sintomatología<sup>9</sup>. Ello pudiera explicar además el alto porcentaje de co-infección descrito en varios estudios ya citados anteriormente.

### **Estudios de caracterización clínica**

Bocavirus se ha asociado a sintomatología respiratoria aguda alta (tos, fiebre, conjuntivitis, coriza, faringitis, laringitis y otitis), baja (neumonía, obstrucción bronquial, bronquiolitis, tos de tipo coqueluchoídea) y a descompensación de pacientes asmáticos<sup>24-26</sup>.

Se ha asociado a vómitos, diarrea y exantema máculo-eritematoso localizado en tórax, tronco y cara<sup>27</sup>. En estudios iniciales se describieron síntomas gastrointestinales en 11 a 24% de los pacientes, mientras que en estudios más recientes, realizados en pacientes hospitalizados por diarrea, se detectó en 0,8% de los casos, lo que sugiere un rol menor como agente etiológico de diarrea<sup>3, 28-30</sup>. Se ha detectado también HBoV en el lavado bronco-alveolar (LBA) de un paciente inmunosuprimido con neumonía<sup>31</sup>.

La infección por HBoV ha sido descrita frecuentemente en niños de dos años con enfermedad aguda del tracto respiratorio superior e inferior, presentando características clínicas similares al VRS y MPVh, ocasionando una proporción similar de cuadros graves<sup>32</sup>. En adultos las infecciones agudas por HBoV son infrecuentes y se han observado en pacientes inmunocomprometidos, caracterizadas por síntomas respiratorios agudos. Destaca el porcentaje de co-infección con otros virus, 34,6 a 72% en diversas series, lo que ha llevado a cuestionar su rol como patógeno respiratorio<sup>5,8,18,20</sup>.

Otros estudios muestran que HBoV ha sido identificado en 31% (5/16) de pacientes con enfermedad de Kawasaki sugiriendo que este virus podría tener un rol patogénico en algunos casos de esta patología<sup>33</sup>. Se han postulado mecanismos inmunopatológicos en la enfermedad de Kawasaki con participación de otros agentes virales como virus Epstein-Barr, ADV y citomegalovirus. En el caso de HBoV, detectado en diversas muestras como suero, deposiciones y LCR, se plantea que podría ser responsable de infección sistémica y tener participación en la patogenia de esta enfermedad; sin embargo, la evidencia para ello es insuficiente, por lo tanto, se necesita confirmar estos hallazgos con otros estudios.

En radiografías de pacientes con HBoV se describe la presencia de infiltrados intersticiales, imágenes de consolidación, hiperinsuflación y atelectasias. El diagnóstico se realiza por RPC convencional y en tiempo real de ANF y LBA<sup>34</sup>.

### **Conclusiones a la fecha**

Es discutible el rol patogénico de HBoV, tanto en infecciones respiratorias como en infecciones gastrointestinales, ya que existe positividad para el virus en similar proporción en niños con y sin síntomas.

Muchas patologías infecciosas son de origen viral y sólo se conoce una fracción de los agentes virales, por lo que aún existen virus no identificados. Estos patógenos desconocidos podrían explicar numerosas enfermedades agudas y crónicas de etiología no precisada. Un aporte importante en la información científica ha sido la identificación de un virus respiratorio emergente: bocavirus humano, descrito hace sólo cuatro años, y desde entonces reportado en diferentes partes del mundo, permitiendo obtener información rápida acerca de sus características y logrando identificar el agente etiológico en patologías respiratorias, antes idiopáticas.

Bocavirus humano parece ser un virus respiratorio que infecta principalmente a edades tempranas, antes de los dos años, produciendo respuesta inmune que protege en edades mayores. Aún faltan estudios para concluir su rol como patógeno entérico.



Los métodos diagnósticos actuales no son homologables entre sí, lo que hace difícil hacer comparaciones entre los datos obtenidos, por lo que se hace necesario estandarizar una técnica diagnóstica internacional para permitir cotejar los estudios.

El estudio de la patogenia viral necesita un modelo animal y un cultivo celular, aún ausentes, por lo que los avances en este aspecto están detenidos.

Muchas líneas de investigación en marcha permitirán obtener mayor información de este nuevo agente viral a futuro.

## Resumen

Bocavirus humano (HBoV), virus de la familia *Parvoviridae*, descubierto por métodos moleculares el año

2005, ha sido reportado en muestras respiratorias, fecales, sanguíneas y urinarias, tanto en niños como en adultos. Se han reportado prevalencias que van desde 0,8% en muestras fecales de individuos con diarrea aguda hasta 19% en muestras respiratorias y sanguíneas. En niños asintomáticos se ha detectado hasta 43% de HBoV en muestras nasofaríngeas. En Chile, se ha detectado HBoV en muestras de hisopado nasofaríngeo en niños bajo 5 años de edad, con síntomas respiratorios, en 24,2%, existiendo co-infección con otros virus en 74%, y en niños asintomáticos bajo 5 años se ha encontrado 37,5% de muestras positivas para HBoV. Se discute el rol de HBoV como agente causal de enfermedades respiratorias y/o digestivas, debido a co-infección con otros microorganismos, dificultando determinar si HBoV participa como único agente infeccioso.

## Referencias

- Allander T, Tammi M, Eriksson M, Bjerkner A, Tivelijung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 12891-6.
- Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters H G, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-10
- Lee J I, Chung J Y, Han T H, Song M O, Hwang E S. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 2007; 196: 994-7.
- Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza E, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 636-7.
- Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-50.
- García-García M L, Calvo C, Pozo F, Pérez-Brena P, Quevedo S, Bracamonte T, et al. Human bocavirus detection in nasopharyngeal aspirates of children without clinical symptoms of respiratory infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 358-60.
- Longtin J, Bastien M, Gilca R, Leblanc E, de Serres G, Bergeron M G, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 217-21.
- Lindner J, Modrow S. Human bocavirus - A novel parvovirus to infect humans. *Intervirology* 2008; 51: 116-22.
- Jofré L. Virus respiratorios emergentes. *Neumología-pediatría*.cl
- Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T, Komi K L, Rätty R, Saxen H, et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children. *J Pediatr* 2008; 152: 661-5.
- Kahn J S. Newly discovered respiratory viruses: significance and implications. *Curr Opin Pharmacol* 2007; 7: 478-83.
- Albuquerque M, Rocha L, Benati F, Soares C, Maranhao A, Ramirez M, et al. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1756-8.
- Mackay I. Human bocavirus: Multisystem detection raises questions about infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 968-70.
- Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007; 38: 321-5.
- Schenk T, Huck B, Forster J, Berner R, Neumann-Haefelin D, Falcone V. Human bocavirus DNA detected by quantitative real-time PCR in two children hospitalized for lower respiratory tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26: 147-9.
- Kesebir D, Vázquez M, Weibel C, Shapiro E, Ferguson D, Landry M, 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: 1276-82.
- Monteny M, Niesters H, Moll H, Berger M. Human bocavirus in febrile children, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 180-2.
- Chung J, Hee Han T, Keun Kim C, Woo Kim S. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1254-6.
- Xiao-Wang Q, Zhao-Jun D, Zheng-Yu Q, Zhi-Ping X, Han-Chun G, Wen-Pei L, et al. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 165-8.
- Arnold J, Singh K, Spector S, Sawyer M. Human bocavirus: Prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-8.
- Kupfer B, Vehreschild J, Cornely O, et al. Severe pneumonia and human bocavirus in adult. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1614-6.
- Flores J C, Araos R, Montecinos L, Perret C, Wilhelm J, Azócar T. Bocavirus humano un nuevo virus respiratorio: Descripción clínica y epidemiológica en Santiago, Chile, 2007. Libro de Resúmenes XXIV Congreso Chileno de Infectología. Pucón, noviembre 2007. Resumen oral CO-26: pág. 44.
- Vizcaya C, Ferrés M, Montecinos L, Godoy P, Azócar T, Flores J C, et al. Búsqueda de bocavirus humano (HBoV) en niños menores de 5 años sin síntomas respiratorios. Libro de Resúmenes XXV Congreso Chileno de Infectología, La Serena, 5-8 noviembre 2008. Resumen oral CO-40: pág. 57.
- Regamey N, Frey U, Deffernez C, Latzin P, Kaiser L. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 177-9.
- Arden K E, McErlean P, Nissen M D, Sloots T P, Mackay I M. Frequent detection of human rhinoviruses, paramyxoviruses, coronaviruses, and bocavirus during acute respiratory tract infections. *J Med Virol* 2006; 78: 1232-40.
- Lin F, Zeng A, Yang N, Lin H, Yang E, Wang S, et al. Quantification of human bocavirus in lower respiratory tract infections in China. *Infect Agent Cancer* 2007; 31 (2): 3
- Weissbrich B K, Neske F F, Schubert F F, Schubert J J, Tollman F F, Balth K K, et al. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 109.
- Lau S K, Yip C C, Que T L, Lee R A,



- Au-Yeung R K, Zhou B, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007; 196: 986-93.
- 29.- Wei-xia Ch, Yu J, Zhao-jun D, Zi-qian X, Hong-mei Q, Qing Z, et al. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: A case-control study. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 161-7.
- 30.- Jie-Mei Y, Dan-di Li, Zi-Quian X, Wei-Xia Ch, Qing Z, Hui-Ying L, et al. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol* 2008; 42: 280-5.
- 31.- Fry A M, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell S F, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis* 2007; 195: 1038-45.
- 32.- Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter G H, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis* 2006; 194: 1283-90.
- 33.- Catalano- Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet JF, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 1220-2.
- 34.- Xiaoyah L, Chittaganpitch M, Olsen S J, Mackay I M, Sloots T P, Fry A L, et al. Real time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3231-5.