



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Gripe y viriasis respiratorias

R. Ortiz de Lejarazu, J.M. Eiros e I. Gracia

Servicio de Microbiología. Sección de Virología. Hospital Clínico Universitario. Valladolid.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan la primera causa de morbilidad en el entorno familiar. Se estima que en los países desarrollados más de la mitad de las infecciones agudas producidas por virus son de tipo respiratorio, siendo las más incidentes el resfriado común y la gripe. Esta patología puede afectar a todo el tracto respiratorio, desde la nasofaringe hasta los alvéolos pulmonares, aunque cada virus respiratorio presenta mayor tropismo por regiones anatómicas concretas. La mayoría son procesos benignos, salvo en pacientes en edades extremas de la vida (lactantes y ancianos) o inmunocomprometidos, que pueden evolucionar a cuadros graves. En los virus que no producen inmunidad protectora duradera (virus respiratorio sincitial [VRS], virus parainfluenza, metaneumovirus) la afectación respiratoria tiende a afectar al tracto respiratorio inferior y ser más grave cuanto menor es la edad. Por otra parte, hay otros virus como el virus del herpes simple en inmunodeprimidos y algunos enterovirus, que pueden producir cuadros respiratorios aunque no de forma habitual (tablas 1 y 2).

Todos los virus respiratorios se eliminan en concentraciones altas por la nasofaringe durante varios días, lo que facilita su transmisión horizontal. Estos virus se propagan fácilmente por gotitas de Pflügge y núcleos goticulares de Wells formados al hablar, toser y estornudar. Los virus se mantienen viables en el aire favorecidos por las condiciones de humedad relativa y temperatura en las estaciones frías. Los virus sin envuelta también se pueden propagar mediante fómites y superficies recientemente contaminadas por secreciones respiratorias.

Casi todos ellos tienen una distribución mundial y una marcada estacionalidad circunscrita a los meses fríos del año, desde el otoño hasta el inicio de la primavera. La coincidencia estacional de muchos de ellos (gripe, VRS, metaneumovirus, virus parainfluenza y rinovirus) unido a la diversidad de síntomas producidos por un mismo virus hace difícil el diagnóstico etiológico basado exclusivamente en el cuadro clínico (tabla 2).

PUNTOS CLAVE

Gripe. Los géneros *Influenzavirus A* y *B* son los más importantes a nivel clínico y epidemiológico. Las variaciones en sus antígenos superficiales (hemaglutinina y neuraminidasa) son las responsables de las variaciones genéticas mayores (recombinación genómica) y menores (mutaciones puntuales). Las variantes mayores son las responsables de las pandemias humanas. La morbilidad es más elevada en niños y adolescentes, mientras que la mortalidad afecta fundamentalmente a sujetos ancianos o con patología de base. Para la profilaxis se emplean vacunas con virus inactivados.

Rinovirus. Son los principales agentes responsables del catarro común. Hay más de 100 serotipos diferentes y su infección no produce generalmente inmunidad duradera.

Coronavirus. Son la segunda causa de catarro común. El tipo CoV es el responsable del síndrome respiratorio agudo (SARS).

Virus respiratorio sincitial. Es el principal patógeno respiratorio en niños pequeños y la primera causa de bronquiolitis aguda en lactantes.

Virus parainfluenza. Es la causa más frecuente de crup en niños.

Adenovirus. Además de cuadros respiratorios afecta también a mucosas. Son la causa más frecuente de faringoamigdalitis vírica.

Metaneumovirus humano. Virus de reciente descripción. Puede afectar tanto al tracto respiratorio superior como inferior.

Diagnóstico de laboratorio. Se pueden emplear métodos directos (cultivo, detección antigénica o molecular), o indirectos (serología). El diagnóstico de elección lo constituyen los métodos directos.

Terapia antivírica. Se emplean dos grupos de fármacos: los que actúan sobre la proteína M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (zanamivir y oseltamivir). La ribavirina se ha usado en algunas infecciones por virus respiratorio sincitial.

TABLA 1

Características biológicas de los principales virus respiratorios

Virus	Ácido nucleico*	Tamaño	Envoltura	Tipos y subtipos, grupos, serotipos
Virus de la gripe	ARN mc (8 segmentos)	100-120 nm pleomórfico	Sí	A (H3N2 y H1N1) y B (múltiples variantes menores)
Virus respiratorio sincitial	ARN mc	150-300 nm pleomórfico	Sí	Grupos A y B (distintos subtipos)
Virus parainfluenza	ARN mc	150-250 nm pleomórfico	Sí	Tipos 1,2,3, 4A y 4B
Metaneumovirus	ARN mc	150-500 nm pleomórfico	Sí	Linajes genéticos A (A1-A2) y B (B1-B2)
Coronavirus	ARN mc	80-220 nm pleomórfico	Sí	229E, OC43, SARSCoV, NL63CoV, HKU1CoV
Rinovirus	ARN mc	22-27 nm	Sí	≥ 100 serotipos
Adenovirus	ADN bc	70-80 nm	No	Grupos A al G (> 50 serotipos)
Enterovirus	ARN mc	22-27 nm	No	Coxsackie A (10,21,24) y B2, ECHO (varios serotipos)
Virus del herpes simple	ADN bc	150-220 nm pleomórfico	Sí	Tipos 1 y 2

*mc: monocatenario; bc: bicatenario.

TABLA 2

Principales virus responsables de infecciones respiratorias y cuadros clínicos producidos

Virus	Frecuentes	Ocasionales	Raros
Rinovirus	Catarro común	Exacerbación bronquitis crónica y asma	Neumonía (niños)
Coronavirus	Catarro común	Exacerbación bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis SARG
Virus respiratorio sincitial	Neumonía Bronquiolitis (niños < 2 años)	Catarro común (adultos)	Neumonía (ancianos e inmunodeprimidos)
Virus parainfluenza	Croup Bronquiolitis Bronquitis (niños < 5 años) Faringitis y rinitis (adolescentes y adultos)	Faringitis Catarro común	Traqueobronquitis (adultos) Infecciones del tracto respiratorio bajo (adultos inmunodeprimidos)
Metaneumovirus	Similar a VRS en niños		
Adenovirus	Catarro común y faringitis (niños)	Brotos de IRA en reclutas (serotipos 4 y 7)	Neumonía (niños) Infecciones del tracto respiratorio bajo y neumonía (inmunodeprimidos)
Virus de la gripe A	Síndrome gripal	Neumonía (grupos de riesgo)	Neumonía (personas sanas)
Virus de la gripe B	Síndrome gripal	Rinitis y faringitis	Neumonía
Enterovirus	Enfermedad febril aguda indiferenciada (con o sin componente respiratorio)	Rinitis y faringitis	Neumonía
Virus del herpes simple	Gingivostomatitis (niños) Faringoamigdalitis (adultos)	Traqueitis y neumonía (inmunodeprimidos)	

IRA: infecciones respiratorias agudas; SARG: síndrome agudo respiratorio grave; VRS: virus respiratorio sincitial.

Gripe

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, constituida por virus con simetría helicoidal y una membrana fosfolipídica en la que hay espículas glucoproteicas de hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) (fig. 1) Los géneros *Influenzavirus A* e *Influenzavirus B* son los más importantes clínica y epidemiológicamente, mientras que el género *Influenzavirus C* incluye virus con escasa trascendencia en los seres humanos^{1,2}.

El género *Influenzavirus A* incluye todos los subtipos humanos y animales de los virus de la gripe A (variantes mayores) y las múltiples variantes menores derivadas de aquellos. Los subtipos son las combinaciones de los 16 tipos de HA (H1-H16) y los 9 de la NA (N1-N9), todos ellos descritos en aves (fig. 2). Dichos virus son los causantes de las epidemias y pandemias más importantes en seres humanos. Los virus de

la gripe B no tienen subtipos ni reservorio animal, su deriva antigénica es menor y son sólo responsables de brotes estacionales. En la actualidad circulan dos linajes distintos (B/Hong Kong y B/Victoria). Producen epidemias más limitadas y benignas. Los virus gripales C no causan epidemias ni pandemias, la deriva antigénica es mínima y existen variantes que cocirculan³⁻⁵.

El mecanismo de persistencia de los virus de la gripe A en la naturaleza está ligado a tres factores: un amplio reservorio aviar, fenómenos de variabilidad genética por reordenamiento genético y mutaciones, y posibilidad de salto interespecie⁶. La variabilidad genética en los virus gripales puede afectar a las 10 proteínas codificadas por sus 8 genes, siendo las más importantes las de la HA⁷. Las variaciones mayores (nuevo subtipo) son responsables de las pandemias y aparecen por salto directo interespecie o por mezcla de genes y reordenamiento genético entre virus animales o humanos al infectar a un mismo huésped⁸. Las mutaciones puntuales a partir del subtipo circulante, como consecuencia de la presión inmune al difundir año tras año en la población humana (presión selectiva positiva) originan las variantes menores y son la causa de las epidemias estacionales de gripe^{5,9}.

Desde 1918 sólo tres subtipos han establecido linajes estables en seres humanos siendo responsables de las 3 grandes pandemias de gripe del siglo XX (H1N1 *Gripe española*, H2N2 *Gripe asiática* y H3N2 *Gripe Hong Kong*). Actualmente sólo circulan variantes menores de los subtipos H3N2 y H1N1 (desde 1968 y 1977 respectivamente). En el año 2002 se identificaron subtipos H1N2 en Inglaterra y Egipto como consecuencia del intercambio genético entre subtipos H3N2 y H1N1 sin trascendencia epidémica debido a la inmunidad preexistente en la población¹⁰.

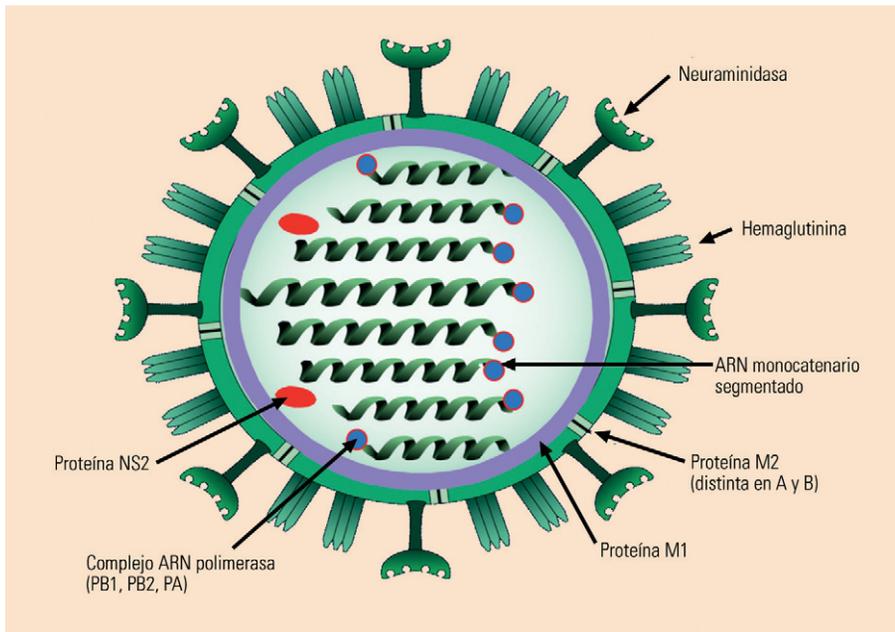


Fig. 1. Estructura de los virus de la gripe.

Tipo de HA	Huéspedes	Tipo de NA	Huéspedes
H1	Hombre	N1	Hombre, cerdo
H2	Hombre	N2	Hombre, cerdo
H3	Hombre, cerdo, caballo	N3	Hombre, cerdo
H4	Cerdo	N4	Hombre, cerdo
H5	Hombre*	N5	Hombre, cerdo
H6	Hombre, cerdo	N6	Hombre, cerdo
H7	Caballo, cerdo, hombre*	N7	Hombre*, cerdo, caballo
H8	Hombre, cerdo, caballo	N8	Hombre, cerdo, caballo
H9	Hombre*, cerdo	N9	Hombre, cerdo, caballo
H10-16	Hombre		

Fig. 2. Ecología antigénica de los virus de la gripe A. *Sin transmisión interhumana. HA: hemaglutinina; NA: neuraminidasa.

Patogenia y determinantes de patogenidad

Los virus de la gripe humana tienen afinidad por receptores mucoproteicos de las células del epitelio columnar respiratorio. El virus difunde desde la faringe por contigüidad, ocasionando un proceso inflamatorio con necrosis del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior, pudiendo afectar a

bronquios, bronquiolos y alvéolos. La replicación es alta en las 48-72 horas siguientes y se prolonga hasta 9 días en niños. En el proceso se produce una estimulación de diversas citocinas e interferones que desempeñan un papel importante en el curso y evolución de la infección gripal¹⁰.

La HA es el principal determinante de virulencia y debe activarse para infectar a las células diana. La activación proteolítica de la HA tiene lugar durante la maduración del virus (proteólisis postraslaciona) (fig. 3). La elevada virulencia de algunas cepas aviares (H5 y H7) está asociada a la inserción de múltiples aminoácidos básicos próximos al sitio de escisión proteolítica de la HA. Dicha característica facilita la escisión por enzimas de distinta ubicuidad, dotando al virus de patogenicidad para tejidos distintos al respiratorio (riñón, corazón, sistema nervioso central [SNC]) lo que ayuda a explicar su mayor virulencia^{11,12}. La capacidad de franquear la barrera interespecie está ligada a la afinidad por receptores tipo Neu α 2,3 (virus aviares) o Neu α 2,6 (virus humanos) localizados respectivamente en los epitelios digestivo y respiratorio de aves y seres humanos⁸. Por otra parte, la eficaz replicación del virus en células de origen aviar o mamífero se asocia a la mutación 627Lys en la proteína PB2¹³.

Los determinantes señalados son factores necesarios pero no suficientes para explicar el complejo problema de la patogenidad de los virus gripales. En los subtipos H5N1 aviares actuales se ha observado una resistencia a los mecanismos de inmunidad innata asociada a la presencia de ácido glutámico en la posición 92 de la proteína NS1¹⁴⁻¹⁶. La patogenidad es poligénica e intervienen los ocho segmentos genómicos del virus.

Manifestaciones clínicas

El síndrome gripal es el cuadro más frecuente producido por los virus gripales A y B. El virus C produce cuadros más banales de vías altas^{4,10}. El cuadro clínico consiste en fiebre, ce-

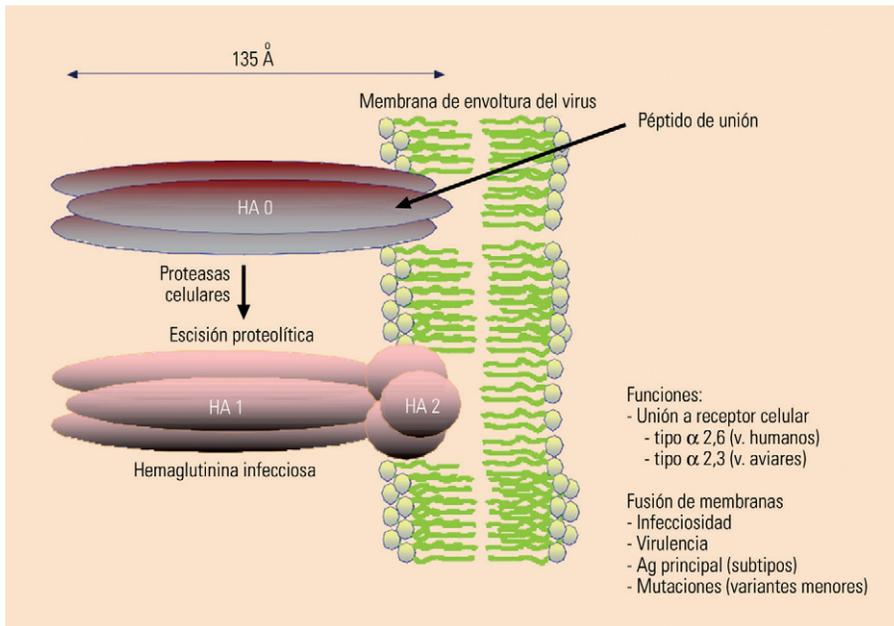


Fig. 3. Hemaglutinina del virus de la gripe.

falea, malestar general y síntomas respiratorios. La sintomatología varía en función de la edad, hábitos de la persona (tabaquismo), procesos gripales previos, virulencia de las cepas y patología subyacente. La infección gripal puede producir también infecciones subclínicas y formas leves semejantes al resfriado común, bronquitis aguda y faringitis. Las tasas de morbilidad más elevadas se dan en niños y adolescentes, mientras que la mortalidad afecta fundamentalmente en sujetos mayores de 65 años o personas con patología crónica subyacente.

Gripe en adultos

La gripe se caracteriza por un comienzo brusco tras un período de incubación de 24-72 horas que permite a menudo “identificar” la fuente de contagio entre los contactos. El enfermo comienza con sensación distérmica y escalofríos que normalmente lo obligan a encamarse. La fiebre es de 38°-39°5 °C y en un 20% de los casos llega hasta de 40-41 °C. Su duración es de unos 3,5 días (rango entre 1 y 8 días), observándose a veces una curva bifásica febril tras una breve remisión. La cefalea es posterior al inicio de la fiebre y las mialgias afectan principalmente a la espalda y los miembros. La tos no es productiva y se acompaña de congestión nasal, y raramente afonía o dolor retroesternal. La participación bronquial se evidencia en el 10% de los pacientes con roncus y sibilancias. En ancianos, la fiebre es rara y se manifiesta por un cuadro catarral en el 80% de los casos acompañado de posturación e intensa astenia¹⁷.

La afectación digestiva aparece en el 2-3% de los casos con vómitos y estreñimiento, siendo raros los dolores abdominales y la diarrea. Otros síntomas son: sensación de quemazón ocular, dolor retroorbital, lagrimeo y fotofobia. En el 10-15% de los casos se palpan adenopatías cervicales pequeñas, rodaderas y blandas. El cuadro es generalmente autolimitado y dura entre 3 y 5 días, aunque la astenia y la tos

pueden persistir hasta dos semanas. Las cepas más virulentas son las A (H3N2) seguidas de las B, siendo las A (H1N1) las menos virulentas.

Gripe en niños

La gripe en niños y adolescentes ocasiona fiebre más alta que en los adultos. Los neonatos a menudo presentan rechazo del alimento, apnea y cuadros respiratorios semejantes al crup y la bronquiolitis. En lactantes menores de 6 meses aparecen abdominalgias, vómitos y diarrea. Casi la mitad de los niños menores de 4 años presentan somnolencia y letargia, y en el 20% de los niños hospitalizados con esta edad se observan cuadros convulsivos y una mayor incidencia de otitis media (4-5%). El síndrome sistémico gripal puede ser especialmente intenso y debilitante en niños pequeños, encontrándose la CPK elevada y la GOT discretamente elevada como consecuencia de la afectación muscular.

Gripe en grupos de riesgo

La gripe en pacientes con enfermedades de base produce descompensaciones e incremento de la mortalidad. En enfermos cardiopulmonares, la gripe aumenta el riesgo de isquemia e infarto de miocardio. En los períodos epidémicos la mortalidad en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) pueden aumentar hasta un 50%. En diabéticos, el riesgo de neumonía asociada a gripe es 1,7 veces mayor que en la población general. La combinación de neumonía gripal y diabetes es especialmente grave y produce una importante mortalidad. La infección gripal puede producir una reagudización del asma y el agravamiento de la fibrosis quística. La gripe puede ser causa de infecciones nosocomiales en instituciones cerradas. La edad y la institucionalización son factores determinantes, siendo los internados en residencias geriátricas un grupo especialmente vulnerable, y en menor medida los sujetos en centros de internamiento psiquiátrico, hospicios y cuarteles^{4,17,18}.

Los pacientes inmunodeprimidos tienen una mayor persistencia y excreción del virus, y sufren con mayor frecuencia neumonía vírica primaria. En trasplantados la mortalidad se asocia con el grado de neutropenia. No se ha demostrado un mayor riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órgano sólido. En pacientes con sida o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) avanzada se ha comunicado una mayor duración del proceso, afectación respiratoria más llamativa y curso más prolongado. En embarazadas se ha comprobado una mayor incidencia de complicaciones entre el segundo y el tercer trimestre de la gestación, pero no se ha asociado con malformaciones congénitas.

Complicaciones de la gripe

Las complicaciones de la gripe se presentan en todas las edades, pero son más frecuentes en personas con patologías crónicas subyacentes, inmunosupresión o edad avanzada. Algunas, como el síndrome de Reye, se presentan exclusivamente en niños y jóvenes. Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias; entre las no respiratorias se incluyen manifestaciones cardiovasculares, musculares, nerviosas, renales, endocrinas, gastrointestinales y hemáticas. En niños las complicaciones más frecuentes son: otitis media, laringotraqueitis, traqueobronquitis y bronquiolitis^{18,19}.

Neumonía. La neumonía es la complicación respiratoria más frecuente y está asociada a pacientes *naïve* para el virus gripal y edad avanzada. La neumonía puede presentarse como neumonía gripal primaria, neumonía bacteriana secundaria o neumonía mixta, vírica y bacteriana. La más grave es la neumonía primaria vírica, más frecuente con los virus A. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales difusos de localización peribronquial sin consolidación. El deterioro de la función pulmonar y del enfermo es rápido, y la mortalidad muy elevada, con una media de supervivencia inferior a la semana. La neumonía secundaria bacteriana se debe a la sobreinfección por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus* y ocurre tras una aparente remisión de la sintomatología, de 11-14 días después del inicio del síndrome gripal. La forma bronconeumónica es la más frecuente y grave, y ha sido responsable de más del 80% de las muertes ocurridas durante las pandemias. A veces se producen neumonías mixtas víricas y bacterianas, generalmente en pacientes con patología crónica. Se han descrito cuadros de empiema, absceso pulmonar, neumotórax y enfisemas secundarios a gripe con una incidencia inferior al 0,1%.

Complicaciones cardíacas. Las complicaciones cardíacas transitorias (24 horas) como alteraciones del electrocardiograma (ECG) (inversión de T, elevación de ST, ritmo nodal) se han documentado hasta en un 80% de los casos hospitalizados por gripe y un 40% en el resto. Ocasionalmente pueden persistir meses o años, y unidas a alteraciones previas subyacentes ser causa de arritmia grave o cardiomiopatía congestiva.

Síndrome de Reye. El síndrome de Reye es una encefalopatía con degeneración hepática grasa que ocurre en la infancia (2 a 15 años) y cursa con alta mortalidad (10-40%). Asociado a diversas infecciones víricas, sobre todo varicela, se presenta como una complicación de la gripe B y en menor medida de la gripe A. Su incidencia se estima en 0,3-0,8 por 100.000 casos en menores de 18 años, existiendo formas leves más frecuentes. Otras complicaciones raras son la encefalitis, encefalopatía, síndrome de Guillain-Barré, miositis, fracaso renal, síndrome de coagulación intravascular y síndrome hemofagocítico.

Profilaxis de la gripe y otras viriasis respiratorias

A excepción de los virus de la gripe, para los demás virus no existe vacuna, y las especiales características de los virus im-

plicados o su patogenia hacen difícil o lejana la posibilidad de disponer de una vacuna. La profilaxis de exposición es poco eficaz, ya que resulta muy difícil evitar el contagio y la difusión de estas infecciones. No obstante, se pueden tomar ciertas medidas, principalmente en instituciones cerradas (uso de mascarillas, aislamiento aéreo de casos, restricción de la circulación de personas, etc.) que disminuyen la influencia del factor de agregación durante las epidemias de gripe y otras viriasis respiratorias especialmente graves (síndrome agudo respiratorio grave [SARG], gripe aviar, etc.).

Tipos de vacunas de gripe

Las vacunas antigripales más utilizadas emplean virus inactivados. Éstas pueden ser de virus enteros, virus fraccionados (contienen HA, NA, parte de la nucleoproteína y la proteína interna M) y vacunas de subunidades de HA y NA (fraccionadas y purificadas). Así mismo, las vacunas pueden incorporar adyuvantes (MF59) que potencian la respuesta inmune, especialmente en población anciana²⁰ y vacunas virosomales (liposomas que asemejan la estructura del virus y en los que en su interior están adheridas subunidades víricas). Las normas internacionales establecen que la vacuna debe contener al menos 15 µg de la HA de cada uno de los virus incluidos en ella¹⁹.

Las vacunas con virus atenuados constituyen una perspectiva más prometedora, ya que pueden mejorar los resultados obtenidos con las de virus inactivados. Su administración provoca una infección inaparente o subclínica que induce una inmunidad semejante a la natural. La administración por vía nasal induce una inmunidad sistémica y local con producción de IgA secretora, esencial en la gripe. Por último, la dosis necesaria puede ser pequeña y su administración muy cómoda.

La composición de las vacunas de gripe tiene que adaptarse forzosamente a la variación del virus. Existe una red de 114 centros de gripe repartidos en 83 países para poder anticipar de forma racional la variación antigénica de la HA; aspecto fundamental para la fabricación de vacunas que tardan en elaborarse entre 6 y 8 meses. La aparición de un virus pandémico con una variación genética importante al inicio de la onda hace que los métodos de genética inversa, la sustitución de células por huevos y el uso de adyuvantes deban ser tenidos en cuenta para agilizar los procesos de producción de vacuna²¹.

Estrategias e indicaciones de vacunación

La vacunación anual con vacuna trivalente inactivada (AH3, AH1 y B) antes de la temporada gripal es la estrategia habitual. En el caso de una pandemia de gripe la estrategia comportaría el uso de una vacuna inactivada monovalente (cepa pandémica) y una vacunación amplia de la población si se dispusiera de dosis suficientes o si no, la asunción de prioridades basadas en criterios sanitarios y sociales.

Las indicaciones de vacunación antigripal figuran en la tabla 3. Recientemente, los episodios de gripe aviar y animal han aconsejado la vacunación gripal de cuidadores y veterinarios para prevenir la gripe estacional y evitar la emergencia de subtipos nuevos por infecciones dobles.

La eficacia de la vacuna depende fundamentalmente de la homología entre las cepas vacunales y las epidémicas, la edad

e inmunocompetencia de los vacunados. En adultos sanos se cifra entre el 80-90%, siendo más variable e inferior en ancianos. La vacunación en los grupos de riesgo reduce la hospitalización y complicaciones, especialmente la neumonía.

Administración y contraindicaciones

En adultos se recomienda una sola dosis de 0,5 ml por vía intramuscular o subcutánea profunda. En la primovacación de niños de 6 meses a 8 años se recomiendan 2 dosis por vía intramuscular separadas por un intervalo de 4 semanas. En niños de 6 a 35 meses la dosis debe ser de 0,25 ml. Se requieren tres semanas para estar protegido. Las contraindicaciones son las de aplicación general para cualquier vacuna y la hipersensibilidad a las proteínas del huevo. El síndrome de Guillain-Barré es la única complicación grave tras la administración de la vacuna antigripal.

Rinovirus

Son virus de la familia *Picornaviridae*. Se replican sólo a 33-34 °C, factor que limita su patogenia a la rinofaringe. Los más de 100 tipos antigénicos no producen inmunidad cruzada entre ellos (tabla 1). Por carecer de envoltura tienen cierta resistencia ambiental. La infección puede transmitirse por los dedos contaminados de secreciones nasales y contacto con superficies y fómites. La vía nasofaríngea y conjuntival requieren un inóculo mínimo, mientras que para la orofaríngea debe ser mayor.

Los rinovirus son los principales responsables del resfriado común (15-40%), cuadro benigno, pero de gran repercusión económica y social. La mayor afectación se produce en lactantes y niños pequeños, aunque los adultos pueden sufrir hasta 6 episodios al año (tablas 2 y 4). El catarro común puede observarse durante todo el año, pero es más frecuente en los meses de transición del verano al otoño (septiembre) y de la primavera al verano (mayo). El período de incubación de la infección por rinovirus es de 1-4 días, coincidiendo el inicio de los síntomas con la eliminación del virus. El catarro común comienza con rinorrea, estornudos y congestión nasal. Es frecuente el dolor de garganta, siendo en algunos casos el primer síntoma. Son raros el malestar general, la cefalea y la fiebre. La secreción nasal se va haciendo purulenta, no significando forzosamente un signo de infección bacteriana secundaria. El cuadro se resuelve espontáneamente en 4-9 días sin secuelas. Las complicaciones más importantes incluyen otitis, sinusitis bacterianas secundarias o reactivación de procesos crónicos

TABLA 3

Indicaciones principales de vacunación frente a la gripe

Personas con riesgo elevado de padecer complicaciones
Adultos y niños con alteraciones crónicas pulmonares o cardiovasculares, incluidos niños con asma
Residentes en centros geriátricos y sujetos institucionalizados con problemas médicos crónicos
Adultos y niños que precisan tratamiento regular u hospitalización en el año anterior por enfermedades metabólicas (diabetes mellitus), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión (incluida por medicamentos)
Niños y jóvenes (6 meses a 18 años) con tratamiento prolongado con ácido acetil-salicílico y riesgo de desarrollar un síndrome de Reye tras un proceso gripal
Personas de 65 o más años de edad
Personas que pueden transmitir la gripe a personas con alto riesgo
Médicos y personal sanitario destinado a cuidados hospitalarios y ambulatorios de los pacientes, especialmente los de unidades de crónicos
Empleados que prestan atención a pacientes o residentes de instituciones geriátricas o de crónicos
Cualquier persona que provea de cuidados a personas de alto riesgo (personal sanitario visitador, trabajadores sociales, trabajadores voluntarios)
Miembros del núcleo familiar (incluidos niños) que convivan con personas de alto riesgo

(bronquitis, asma, etc.). Ocasionalmente se pueden afectar las vías respiratorias inferiores, dando lugar a bronquitis, bronquiolitis e incluso bronconeumonías, aunque estas últimas son muy raras en sujetos sin patología de base.

En general, circulan muchos serotipos simultáneamente, sin que predominen unos sobre otros. La mayoría de los adultos tienen anticuerpos neutralizantes frente a varios serotipos que no producen siempre inmunidad duradera, por lo que no es excepcional la reinfección por el mismo serotipo. Las medidas preventivas más eficaces para evitar la transmisión son el lavado de manos y la desinfección de superficies.

TABLA 4

Etiología de los principales síndromes respiratorios víricos en población infantil y adulta

Población	Síndrome	Frecuente	Ocasional
Infantil	Catarro, rinitis, faringitis	Rinovirus	Parainfluenza 2 y 4
		Coronavirus	Enterovirus
		Parainfluenza 1, 2, 3, 4A y 4B (> 7 años)	Virus de la gripe B
		Adenovirus 1, 2, 3 y 5 VRS A y B (> 5 años)	
	Fiebre faringoconjuntival	Adenovirus 3 y 7	Adenovirus 1, 2 y 5
	Faringoamigdalitis		Virus de la gripe A y B
	Laringotraqueítis, crup	Parainfluenza 1, 2 y 3	Virus de la gripe A Enterovirus
	Bronquitis	Parainfluenza 1 y 3 VRS	
	Bronquiolitis	VRS Parainfluenza 1, 2 y 3	
	Neumonía	VRS Parainfluenza 1 y 3	Adenovirus 1, 3 y 7 Enterovirus Virus de la gripe A y B
Adulta	Catarro, rinitis, faringitis	Rinovirus	Parainfluenza 1 y 3
		Coronavirus	VRS A y B
	Faringoamigdalitis	Adenovirus 3, 4, 7, 14 y 21	Virus del herpes simple
	Bronquitis	Rinovirus	Parainfluenza 1 y 3 VRS A y B
Neumonía	Virus de la gripe A y B	Adenovirus 4 y 7	

VRS: virus respiratorio sincitial.

Coronavirus

Son virus de la familia *Coronaviridae*, con una envoltura provista de proyecciones en palillo de tambor que les confiere aspecto de "corona solar". Son la segunda causa de catarro común (10-20%) tras los rinovirus. Las infecciones ocurren principalmente a finales del otoño, invierno y comienzo de la primavera, cuando los rinovirus son menos frecuentes. La sintomatología es similar a la producida por rinovirus, aunque el período de incubación es más largo y la duración de los síntomas más corta. Causa neumonía en lactantes, casos de IRA en reclusos y reagudización de la bronquitis crónica. Desde el año 2002 se han descubierto tres nuevos tipos de coronavirus: CoV asociado al SARG, CoV-NL63 en 2004 y CoV-HKU1 en 2005 (tabla 1).

El SARG, definido como una neumonía atípica, apareció a finales del año 2002 en distintas regiones de China, como consecuencia del salto desde un reservorio animal en civetas. Se extendió a Hong Kong y por viajes internacionales a Vietnam, Singapur y Canadá. El SARG comienza como un síndrome gripal con fiebre, mialgias y cefalea. Posteriormente aparece tos no productiva, disnea y diarrea acuosa con sangre y moco. La disnea puede agravarse y requerir ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). En niños y ancianos se produce un cuadro atípico sin fiebre. Éstos últimos pueden desarrollar una neumonía bacteriana secundaria. En la radiografía de tórax se observa una consolidación unilateral que progresa a múltiples lesiones. La mayoría de los casos de SARG se describieron en personas adultas, con un período de incubación de 2-10 días y una mortalidad global del 10% sobre más de 8.000 casos²².

Virus respiratorio sincitial

El VRS pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género neumovirus, cuya replicación da lugar a la fusión de las células vecinas, formándose grandes sincitios multinucleados. Se han caracterizado dos subtipos: VRS A y VRS B (tabla 1). Su distribución es mundial, dando lugar a epidemias anuales que aparecen al final del otoño, en invierno y primavera. Se transmite principalmente por contactos con dedos o fómites recientemente contaminados a través de la conjuntiva y ventanas nasales, siendo la diseminación por aerosoles al toser o estornudar menos eficiente. El virus se multiplica en las células epiteliales de la mucosa nasal, faríngea y a veces laríngea, pudiendo afectar a la tráquea, bronquios, bronquiolos y alvéolos.

Es el principal patógeno respiratorio en niños pequeños y la primera causa de bronquiolitis aguda en lactantes. En estos últimos se observa un pico de incidencia entre los 2-3 meses de edad, sobre todo en guarderías. Es responsable de entre el 25-40% de los ingresos hospitalarios por infecciones respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños. El espectro de infecciones respiratorias causadas por el VRS es amplio. En lactantes el 25-40% de las infecciones afectan a las vías respiratorias inferiores y consisten en neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis (tabla 4). La infección respiratoria de vías altas suele preceder a la aparición de bron-

quiolitis aguda. Los síntomas principales son fiebre y disnea que progresa con rapidez debido a la obstrucción de los bronquiolos, produciendo tiraje y retracción intercostal y supraesternal al respirar, con hipoxia y cianosis asociada. El lactante se vuelve inquieto e irritable a medida que aumenta la hipoxia, debido a que el paso del aire está muy limitado y los pulmones hiperdistendidos. Una complicación frecuente es la otitis media. En el adulto, los síntomas más habituales de la infección por VRS son los del catarro común. También pueden exacerbarse procesos asmáticos y EPOC. En personas de edad avanzada o inmunodeprimidos puede ser causa de neumonía con importante morbimortalidad, y su diagnóstico debe ser activamente sospechado y buscado^{23,24}. La riviabirina es eficaz para el tratamiento de VRS

Virus parainfluenza

Los cuatro serotipos del virus parainfluenza se clasifican dentro de la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Paramyxovirinae*, géneros *Respirovirus* (parainfluenza 1 y 3) y *Rubulavirus* (2, 4A y 4B) (tabla 1). Los serotipos 1 y 2 tienden a alternarse anualmente produciendo epidemias en otoño. El serotipo 3 suele ser prevalente a lo largo de todo el año, destacando su capacidad para producir brotes en instituciones. Los serotipos 4A y 4B son menos frecuentes.

La infección se produce precozmente en la infancia, de manera que el 90% de los niños de 7-8 años tienen anticuerpos frente a los serotipos 1, 2 y 3. Los virus parainfluenza ocupan el segundo lugar tras el VRS en la etiología de infecciones respiratorias inferiores en niños pequeños. En adultos representa menos del 5% de las infecciones respiratorias, ocasionando cuadros generalmente leves.

El virus parainfluenza 1 es la causa más frecuente en niños de laringotraqueobronquitis o crup. El serotipo 2 produce una enfermedad similar, pero generalmente menos grave. El serotipo 3 es causa importante de bronquiolitis y neumonía en el lactante (tabla 4); mientras que la enfermedad por el tipo 4 suele ser leve. Los niños pueden presentar un cuadro catarral afebril, con coriza, dolor faríngeo, ronquera y tos, que puede ser de tipo crup. La laringotraqueobronquitis grave cursa con fiebre persistente y empeoran los síntomas respiratorios y el dolor de garganta. Aparece una tos metálica o perruna que evoluciona hasta un franco estridor. Puede progresar y aparecer una obstrucción progresiva de las vías respiratorias con hipoxia. Si se desarrollan bronquiolitis o neumonía puede haber tos progresiva con aumento de la expectoración acompañada de sibilancias, taquipnea y tiraje intercostal. En inmunodeprimidos, la infección es más grave y prolongada. Al igual que en la infección por otros paramyxovirus, las reinfecciones son frecuentes y su gravedad disminuye según aumenta la edad.

Adenovirus

Pertencen a la familia *Adenoviridae*, género *Mastadenovirus*. Existen grupos del A al F con 51 serotipos que tienen una

considerable estabilidad ambiental lo que facilita su transmisión. Los más comunes son los serotipos del 1 al 8, 11, 21, 35, 37 y 40; pudiendo causar brotes los serotipos 3, 4, 7, 14 y 21. Poseen especial afinidad por la faringe, siendo los responsables más frecuentes de faringoamigdalitis vírica. Afectan a todos los grupos de edad con una incidencia máxima entre los 6-12 meses, siendo en niños en edad escolar el 50% de las infecciones asintomáticas. Se presenta a lo largo de todo el año. El período de incubación es amplio (2-14 días). Además de los síntomas respiratorios producen queratoconjuntivitis, cistitis hemorrágica y gastroenteritis. Causan brotes localizados de IRA en invierno y primavera, y brotes de fiebre faringoconjuntival asociada a piscinas en verano (serotipos 3, 4, 5, 6, 7 y 14). También en su forma epidémica (tabla 4) se les ha relacionado con IRA en reclutas (serotipos 4 y 7). La infección respiratoria superior cursa con faringitis, fiebre, amigdalitis y diarrea, sobre todo en niños pequeños. En los cuadros respiratorios inferiores aparece fiebre, afectación de vías altas, bronquitis, bronquiolitis y neumonía, que puede ser más grave en niños que en adultos y se debe frecuentemente al serotipo 3.

Metaneumovirus humano

Pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género *Metaneumovirus*. Es un virus de reciente descripción, por lo que todavía no se conoce bien su patogenia, epidemiología y los cuadros clínicos en los que está implicado. Se han identificado dos linajes genéticos A y B, subdividiéndose cada uno de ellos en dos grupos (A1-A2 y B1-B2). Es un virus de distribución mundial. Casi un 100% de anticuerpos frente al metaneumovirus humano (MNVh) se detectan en los sujetos mayores de 10 años, lo que parece indicar que este virus lleva circulando al menos 50 años en la población.

El MNVh es un virus que puede causar desde una infección respiratoria alta inespecífica autolimitada en niños y adultos sanos, hasta cuadros de bronquiolitis y traqueobronquitis en niños de corta edad, así como bronquitis y neumonía potencialmente grave en mayores de 65 años e inmunodeprimidos. Los síntomas son similares a los producidos por el VRS: tos no productiva, congestión nasal, otitis media, bronquiolitis y neumonía (tabla 2). La infección afecta principalmente a los niños menores de 5 años, pudiendo existir reinfecciones. Se ha asociado la infección por MNVh con la reactividad bronquial.

Diagnóstico de laboratorio de gripe y viriasis respiratorias

La gripe puede ser diagnosticada clínicamente cuando existe evidencia epidémica confirmada por el laboratorio. Sin embargo, el diagnóstico virológico de un cuadro respiratorio se debe hacer extensivo para el resto de virus respiratorios, sobre todo en los casos graves o complicados, pacientes hospitalizados, sujetos inmunodeprimidos y porque en ocasiones puede haber coinfecciones.

Recogida de muestras

Las muestras deben recogerse preferentemente en los tres primeros días tras el inicio de los síntomas (virus de la gripe). En otros virus y cuando se trate de niños pueden recogerse muestras en la primera semana. Se recomiendan frotis faríngeos o nasofaríngeos, aspirados nasofaríngeos y lavados nasales, estos últimos de especial utilidad en niños. Los lavados broncoalveolares y aspirados traqueales se realizarán preferentemente en los procesos de vías inferiores de adultos. El transporte de las muestras debe hacerse utilizando cualquier medio de calidad utilizado en virología. Los frotis pueden conservarse a 4 °C hasta 24 horas en la mayoría de los casos.

Diagnóstico directo

El diagnóstico de elección es el diagnóstico directo. Entre los métodos de diagnóstico directo cabe distinguir aquellos que permiten la recuperación posterior viable del virus (cultivo) y otros que no permiten su recuperación (detección antigénica o molecular). Una combinación de ambos que se adapte al laboratorio y la clínica es la mejor opción. Para el aislamiento vírico se emplean el cultivo celular clásico o el cultivo rápido por centrifugación/cultivo (*shell vial*). Este último permite el aislamiento en 24-48 horas, con ligera merma de sensibilidad. El cultivo mixto de células (MDCK, Vero, Hep2) permite el crecimiento de varios virus respiratorios, ampliando el repertorio diagnóstico a un coste aceptable.

Las técnicas de inmunofluorescencia (IF), enzimo-inmunoanálisis (EIA) e inmunocromatografía capilar (ICC) son métodos rápidos de diagnóstico. Algunos (EIA, ICC) permiten el diagnóstico a la cabecera del enfermo y sirven para instaurar un tratamiento precoz o medidas de profilaxis urgentes. Pueden constituir una primera línea de diagnóstico, pero no sustituir al cultivo. La calidad de la muestra influye decisivamente en la sensibilidad (65-80%) de los métodos rápidos, sobre todo para la IF, que precisa de células morfológicamente conservadas; por ello es más adecuado el lavado nasofaríngeo que el frotis. Las técnicas de amplificación genómica (RT-PCR) ofrecen distintas alternativas. Se han ensayado PCR *multiplex* que permiten el diagnóstico de virus gripales y otros virus respiratorios con adaptaciones a la metodología en tiempo real²⁵.

Diagnóstico indirecto (serológico)

Es de escasa utilidad para el diagnóstico y manejo de casos clínicos de gripe y viriasis respiratorias. Se basa en la seroconversión (aumento de 4 veces el título) entre el suero al inicio de los síntomas y 10-12 días después. La fijación de complemento es poco sensible, sobre todo en las seroconversiones, especialmente en lactantes menores de 4 meses. Por esta razón, títulos superiores o iguales a 1/64 pueden ser significativos en gripe y superiores a 1/128 para otros virus respiratorios. La inhibición de la hemaglutinación es específica de subtipo y variante gripal y se utiliza principalmente para seroepidemiología y respuesta vacunal. Algunos EIA e

IF indirectas para otros virus (SARSCoV), y otros que detectan muy irregularmente la producción de IgM frente a algunos virus respiratorios no tienen un uso rutinario.

Terapia antivírica específica

En la gripe y las viriasis respiratorias altas no complicadas es suficiente el tratamiento sintomático: administración de antitérmicos y analgésicos, y reposo en la mayoría de los casos. El ácido acetil-salicílico debe evitarse en niños por su asociación con el síndrome de Reye y los antibióticos se reservan para las complicaciones bacterianas. Los casos leves de crup se tratan con humidificación del aire con vaporizadores y los casos más graves con ventilación. En las viriasis respiratorias bajas (bronquiolitis, bronconeumonía y neumonía) de niños pequeños y lactantes, el tratamiento consiste en aspiración de las secreciones, administración de oxígeno humidificado y broncodilatadores. Los corticoides pueden precisarse en los episodios agudos de crup o laringitis estridulosa. En la hipoxia intensa pueden ser necesarias la intubación y la ventilación asistida. En las bronquiolitis por VRS del lactantes es eficaz el tratamiento mediante aerosol de ribavirina durante 3-6 días; la necesidad de tienda y dispositivos especiales complican su uso en la práctica clínica rutinaria.

Amantadina y rimantadina

Son aminas cíclicas sintéticas que bloquean el canal iónico de la M2 (fig. 1) de los virus gripales. Sólo son activas frente a los virus A, ya que los B poseen una proteína distinta. La estrecha franja entre dosis terapéutica y efectos secundarios explica su limitado uso terapéutico. La pauta en adultos sanos es de 100 mg/12 h durante 3-5 días. En hemodializados o enfermos renales hay que ajustar las dosis en función del aclaramiento renal o pautar días alternos. Se han descrito efectos secundarios sobre el SNC y aparición de resistencia cruzada para ambos antivíricos en el curso del tratamiento.

Zanamivir y oseltamivir

Son inhibidores de la NA (INA) activos frente a los virus gripales A y B, incluidos virus aviares. Inhiben y bloquean específicamente los sitios activos de la NA impidiendo la liberación y difusión de nuevos virus desde la célula infectada. El zanamivir se administra por vía inhalatoria dos veces al día durante 5 días. Debe comenzar a administrarse en las primeras 24 horas del inicio de la sintomatología. En profilaxis se recomienda una inhalación diaria. Dada su nula absorción no hay necesidad de reducir la dosis en enfermos renales. Su uso está indicado en adultos con buen nivel de conciencia y adolescentes mayores de 12 años. Reduce las complicaciones y la duración de la gripe entre 1-3 días. El oseltamivir es un INA de administración oral que tras su absorción se metaboliza a oseltamivir-carboxilato. Se elimina por filtración glomerular y secreción tubular, y tiene una biodisponibilidad del 80%. La pauta es de 75 mg dos veces al día durante 5 días. En pro-

filaxis se emplea una sola dosis diaria. Hay que ajustar la dosis en pacientes con aclaramientos de creatinina inferiores a 30 ml/min. Ninguno de los INA tiene acción sobre el citocromo p450 y no hay descritas interacciones con otros antivíricos.

La profilaxis con antivíricos puede ser una alternativa a la vacunación en las personas con contraindicación para vacunarse por inmunodeficiencia grave, con importantes factores de riesgo o en instituciones cerradas sin adecuada cobertura vacunal²⁶. Pueden ser la única alternativa al inicio de una onda pandémica.

Potencial pandémico del virus H5N1

Las características que definen la aparición de un virus de la gripe con potencial pandémico son: emergencia de un subtipo nuevo (H distinta), capacidad para infectar a humanos y transmisión eficaz y continua de persona a persona. En el salto de especie de un virus animal de la gripe A a seres humanos intervienen distintos factores. En general, los virus de linajes humanos muestran afinidad por receptores de tipo Neu α 2,6 mientras que los linajes aviares son Neu α 2,3 y su localización anatómica es distinta. Sin embargo, por sí solos no explican la aparente dificultad de salto de barrera genética. Otros genes internos del complejo polimerasa (PB1, PB2, PA) intervienen en la eficaz replicación del virus en células no aviares¹³. La *Gripe española* (H1N1) causó una mortalidad muy elevada en jóvenes durante la primera onda epidémica, no suficientemente explicada por las características del virus, o la exagerada respuesta inflamatoria de los afectados, y dicho virus poseía toda su constelación genómica de origen aviar^{3,7,13}. El peligro de aparición de una cepa pandémica del subtipo H5N1 reside en la posible adaptación humana del virus o el riesgo de reordenamiento por coincidencia entre casos de gripe humana y aviar en el ámbito rural asiático en el que hay un contacto muy estrecho entre personas y animales^{6,9}.

En 1997 se produjo en Hong Kong un brote de gripe aviar por un subtipo de gripe A H5N1 del que se registraron 18 casos en humanos, seis de ellos mortales, saldándose aquel episodio con el sacrificio masivo de aves de corral del mercado de Hong Kong tras exhaustivos estudios epidemiológicos²⁷. La demostración posterior de otros episodios por virus gripal A del subtipo H9N2 alertaron a la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre el riesgo respecto a la aparición de una nueva pandemia de gripe. Todos estos datos configuran un panorama en el que debe contemplarse la epidemiología y ecología de la gripe bajo una visión de conjunto debido al fuerte vínculo existente entre virus gripales humanos y animales (fig. 2). Desde entonces más de once países han referido casos H5N1 en aves domésticas y cinco de ellos han comunicado más de 130 casos humanos con una mortalidad superior al 50% y distintas presentaciones clínicas. Hasta ahora la transmisión interhumana de forma eficaz y continua no ha podido ser demostrada²⁸. Sin embargo, son altamente preocupantes los cambios habidos en el receptor de la HA, que posibilitan un mayor rango de huéspedes susceptibles de infectarse²⁹ y el aumento del rango de edad en casos clínicos humanos. La demostración de la capacidad de transmitirse a otros mamíferos demuestra el potencial de salto interespecie

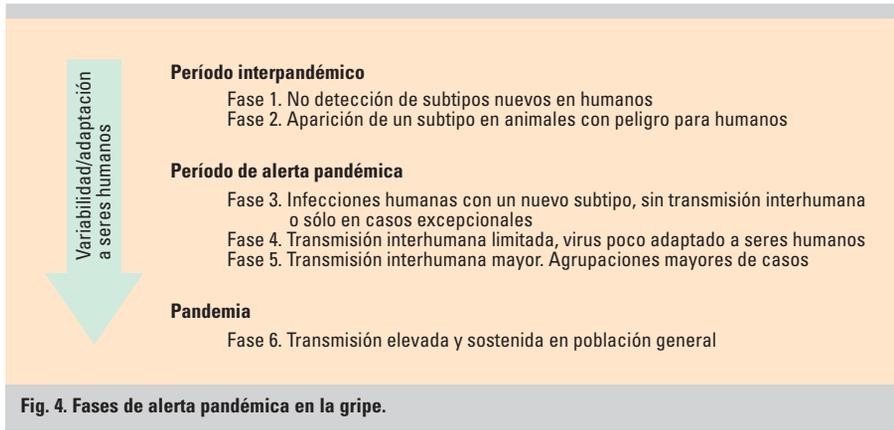


Fig. 4. Fases de alerta pandémica en la gripe.

del subtipo H5N1. Paulatinamente se ha podido observar un descenso en la tasa de la mortalidad, aunque todavía es muy elevada para una difusión eficaz. Si el salto se completa y el virus se adapta a la transmisión interhumana; la variabilidad puede ser muy elevada y el riesgo pandémico inminente.

Las repercusiones de esta nueva situación no se han hecho esperar: la OMS ha cambiado y redefinido las fases de alerta por gripe pandémica (fig. 4) y ha encarecido a todos los estados a elaborar y perfeccionar planes pandémicos ante la posibilidad de disrupción social que pudiera originarse al no disponer de vacuna en la primera onda pandémica. Es posible que los casos que se han visto en el pasado y actualmente constituyan sólo la punta del iceberg de todas las infecciones que se están produciendo.

La extensión epizootica actual del subtipo H5N1 junto a las últimas noticias epidemiológicas y virológicas³⁰ apuntan a que el subtipo actual, hasta donde se conoce, parece estar siguiendo “la hoja de ruta” biológica que han debido seguir los linajes de virus de la gripe A que han infectado durante miles de años al hombre. Es preciso un esfuerzo de concienciación responsable ante una enfermedad que de forma abrupta nos visita cada año sin poder explicar muy bien su perfil y su periodicidad, y ante una amenaza pandémica que tarde o temprano se producirá³¹.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología

1. Cox NJ, Fuller F, Kaverin N, et al. Orthomyxoviridae, En: van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DH, Carstens EB, Estes MK, Lemon SM, et al, editors. Virus taxonomy: Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. San Diego California: Academic Press; 2000. p. 585-97.
2. ● Ziegler T, Cox N. Influenza viruses. En: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, White H, editors. Manual of clinical microbiology 8th ed. Washington DC USA: American Society of Microbiology; 2003. p. 1360-7.
3. ●● Palese P. Influenza: old and new threats. Nat Med. 2004; 10 Supl: 82-8.
4. ● Nicholson KG, Webster RG, Hay AJ, editors. Textbook of influenza. London UK: Blackwell Science Ltd; 1998. p. 578.

5. Palese P, Young JF. Variation of influenza A, B and C viruses. Science. 1982;92:1468-74.
6. Webster RG. The importance of animal influenza for human disease. Vaccine. 2002;20 Supl 2:16-20.
7. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. Proc Natl Acad Sci USA. 1999;96:1651-6.
8. ●● Webby R, Hoffmann E, Webster R. Molecular constraints to interspecies transmission of viral pathogens. Nat Med. 2004;10 Supl:77-81.
9. Webby RJ, Webster RG. Emergence of influenza viruses. Phil Trans R Soc Lond B. 2001;356:1817-28.
10. ●● Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet. 2003;362: 1733-45.
11. Chen J, Lee KH, Steinhauer DA, Stevens DJ, Skehel JJ, Wiley DC. Structure of the hemagglutinin precursor cleavage site, a determinant of influenza pathogenicity and the origin of the labile conformation. Cell. 1998;95:409-17.
12. Steinhauer DA. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. Virology. 1999;258:1-20.
13. ●● Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Guo Zhong J, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature. 2005;437:889-93.
14. Geiss GK, Salvatore M, Tumpey TM, Carter VS, Wang X, Basler CF, et al. Cellular transcriptional profiling in Influenza A virus-infected lung epithelial cells: the role of nonstructural NS1 protein in the evasion of the host innate defense and its potential contribution to pandemic influenza. Proc Nat Acad Sci USA. 2002;99:10736-41.
15. Seo SH, Hoffmann E, Webster RG. The NS1 gene of H5N1 influenza viruses circumvents the host anti-viral cytokine responses. Virus Res. 2004;103:107-13.
16. Talon J, Horwath CM, Polley R, Basler CF, Muster T, Palese P, et al. Activation of interferon regulatory factor 3 is inhibited by the influenza A virus NS1 protein. J Virol. 2000;74:7989-96.
17. McElhaney JE. The unmet need in the elderly: Designing new influenza vaccines for older adults. Vaccine. 2005;23(S1):10-25.
18. Treanor JT. Influenza virus. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5th ed. Philadelphia: Ed Churchill Livingstone; 2000. p. 1823-48.
19. Rodríguez Torres A, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Vacuna antigripal. En: Salleras Sanmartí L, editor. Vacunaciones preventivas. Principios y aplicaciones Barcelona: Masson SA; 2003. p. 331-62.
20. Iob A, Brianti G, Zamparo E, Gallo T. Evidence of increased clinical protection of an MF59-adjuvant influenza vaccine compared to a non-adjuvant vaccine among elderly residents of long-term care facilities in Italy. Epidemiol Infect. 2005;133:687-93.
21. Fedson D. Pandemic influenza and the global vaccine supply. Clin Infect Dis. 2003;36:1552-61.
22. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. Nat Med. 2004;10Supl:88-97.
23. ●● Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. N Engl J Med. 2005;352:1749-59.
24. Sethi S, Murphy TF. RSV infection. Not for kids only. N Engl J Med. 2005;352:1810-2.
25. Maertzdorf J, Wang CK, Brown JB, Quinto JD, Chu M, de Graaf M, et al. Real-time reverse transcriptase PCR assay for detection of human metapneumovirus from all known genetic lineages. J Clin Microbiol. 2004; 42:981-6.
26. Hayden FG, Belse R, Villanueva C, Lanno R, Hughes C, Small I, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. J Infect Dis. 2004;189:440-9.
27. Subbarao K, Klimov A, Katz J, Regnery H, Lin W, Hall H, et al. Characterization of an avian influenza A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness. Science. 1998;279:393-6.
28. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Putthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). N Eng J Med. 2005;352:333-40.
29. Kuiken T, Rimmelzwaan G, van Riel D, van Amerongen G, Baars M, Fouchier RA, et al. Avian H5N1 influenza in cats. Science. 2004;306:241.
30. ●● The World Health Organization Global Influenza Program Surveillance Network. Evolution of H5N1 avian influenza viruses in Asia. Emerg Infect Dis. 2005;11:1515-21.
31. ●● Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med. 2005;352:1839-42.