



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.

Síndrome respiratorio agudo grave, gripe aviar e infección por metapneumovirus humano

Inmaculada Casas y Francisco Pozo

Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid. España.

Los virus respiratorios fueron descubiertos progresivamente a partir del año 1950 gracias a la posibilidad de aislarlos en cultivos celulares. Los últimos fueron los coronavirus en la década de los años sesenta. No hubo más descubrimientos hasta 2001 con el metapneumovirus humano asociado a brotes de bronquiolitis en niños. Un año después, en noviembre de 2002, apareció el síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) definido como una neumonía atípica, al que se asoció un nuevo virus como agente etiológico perteneciente a la familia de los coronavirus. En 2004 se descubrió otro coronavirus (CoV-NL63) y en 2005 se ha publicado el descubrimiento de un tercer coronavirus humano (CoV-HKU1). Además, varios subtipos del virus de la gripe A, que hasta ahora se pensaba que eran patógenos exclusivos de aves, se han transmitido directamente al ser humano. Si la infección respiratoria ha sido importante para el ser humano desde hace siglos, el conocimiento de nuevos virus asociados a ella se presenta en el siglo XXI como un importante campo de trabajo.

Palabras clave: SRAG. Gripe aviar. Metapneumovirus humano.

SARS, avian influenza, and human metapneumovirus infection

Beginning in the 1950s respiratory viruses have been gradually discovered by isolation in cell cultures. The last were the coronaviruses in the 1960s. No new respiratory viruses were discovered until 2001 when human metapneumovirus was found in respiratory specimens from children with bronchiolitis. A year later, in November 2002, severe acute respiratory syndrome (SARS) suddenly appeared as atypical pneumonia. A novel virus belonging to the Coronaviridae family was found to be a cause of this infection. In 2004, a second coronavirus was discovered (CoV-NL63) and in 2005 a third new coronavirus was described (CoV-HKU1). In addition, several subtypes of the

influenza A virus, previously known to infect only poultry and wild birds, were recently found to have been directly transmitted to humans. Respiratory infection has been a considerable problem for humans for centuries. Now, in the 21st century, with new associated viruses continuously emerging, it remains an important field for work.

Key words: SARS. Avian influenza. Human metapneumovirus.

SRAG

En octubre de 2004, la OMS publicó dos documentos que suponen la última recopilación de normas, directrices y recomendaciones para la vigilancia del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG) (www.who.int/csr/resources/publications/SARSNEWGUIDANCE), y para establecer el riesgo y la preparación de la respuesta frente a esta infección (www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_CSR_ARO_2004_2/en/).

Estos documentos suponen una actualización de los anteriormente publicados (14 de agosto de 2004).

Etiología

El SRAG es una enfermedad asociada a un nuevo coronavirus (CoV-SRAG). El 22 de marzo del año 2003, a partir de una biopsia pulmonar de un paciente con SRAG, se consiguió aislar en cultivos celulares un virus que se identificó por sus características morfológicas mediante microscopía electrónica como un coronavirus¹⁻³. Los estudios sobre su biología, su origen y su evolución siguen realizándose activamente en la actualidad.

Los coronavirus (orden Nidovirales, familia *Coronaviridae*, género *Coronavirus*) son un grupo diverso de virus. Se han definido tres grupos, siendo los grupos 1 y 2 característicos de mamíferos mientras que el grupo 3 lo es de aves. Específicos del ser humano son el CoV-229E del grupo 1 y el CoV-OC43 del grupo 2. Recientemente se han descubierto dos nuevos coronavirus en muestras de pacientes: CoV-NL63 del grupo 1 y el CoV-HKU1 del grupo 2 (fig. 1).

Las partículas virales son grandes y presentan una envuelta. Su genoma está formado por una molécula de ARN de polaridad positiva, con un tamaño de aproximadamente 31.000 nt, lo que supone el genoma más grande de los virus ARN conocidos⁴. Este genoma se presenta muy conservado, aunque se han descrito mutaciones que contribuyen a la diversidad genética del virus⁵⁻⁷. El orden de los genes es el siguiente: 5'-replicasa-espícula (S)-envuelta (E)-membrana (M)-nucleocápsida (N)-3'. Dos tercios del genoma lo forma el gen que codifica para la replicasa o

Correspondencia: Dra. I. Casas.
Laboratorio de Virus Respiratorios y Gripe.
Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III.
Ctra. Majadahonda-Pozuelo, km 2. 28220 Majadahonda. Madrid. España.
Correo electrónico: icasas@isciii.es

Manuscrito recibido el 10-3-2005; aceptado el 17-3-2005.

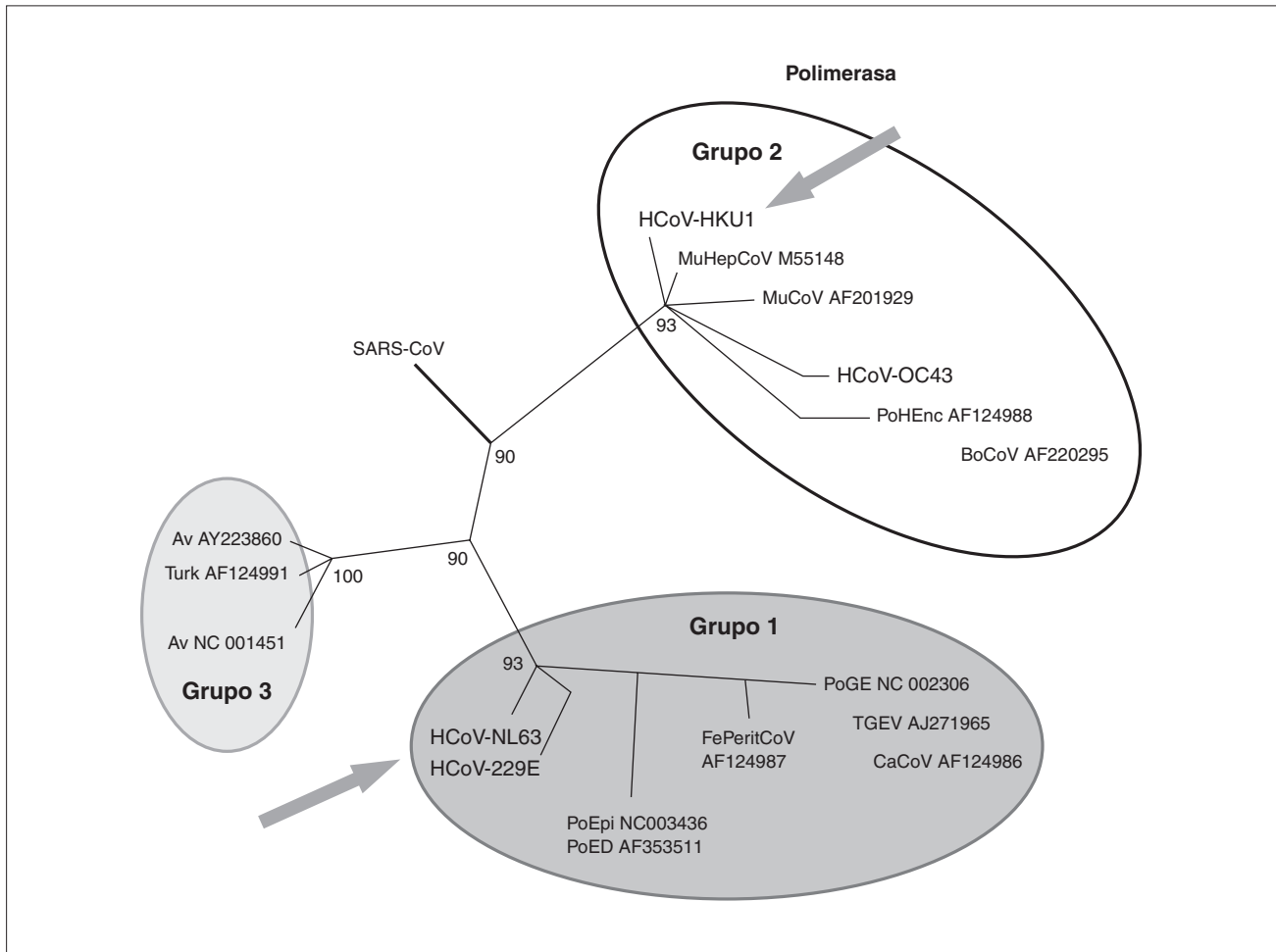


Figura 1. Relaciones filogenéticas de los coronavirus humanos en un fragmento del gen que codifica para la polimerasa viral. Se diferencian tres grupos de virus. En el grupo 1 y 2 se encuentran los virus que infectan al ser humano. Con flecha se señalan los nuevos coronavirus humanos recientemente descritos.

polimerasa que está dividido en 2 ORF. Cada uno de los ORF (ORF1 y ORF2) codifica 2 poliproteínas mediante un proceso cotraduccional. El resto de los ORF codifican para las proteínas estructurales que se definen de la misma manera en todos los coronavirus (S, E, M y N). En el CoV-SRAG no se ha encontrado el gen de la hemaglutinina-esterasa, presente en el grupo 2 y en algunos coronavirus del grupo 3.

Epidemiología

En noviembre de 2002, empezaron a aparecer en Guangdong, provincia de China, los primeros casos de SRAG, una nueva enfermedad que no fue reconocida hasta el mes de febrero de 2003. En esa fecha se habían producido numerosos casos, varias muertes y algunos de los pacientes habían viajado a otras regiones de China o al extranjero, extendiendo la enfermedad de manera inadvertida. El 12 de marzo, la OMS declaró la alerta mundial del SRAG y tomó la dirección de la investigación. En pocos días el número de casos se multiplicó en Hong Kong y, a causa de los viajes internacionales, aparecieron casos también en Vietnam, Singapur y Canadá. El 5 de julio la OMS declaró que la cadena de infección se había interrumpido. Según datos del 31 de diciembre de 2003, aproximadamente

8.096 personas se vieron afectadas en 26 países y se contabilizaron 774 muertes, la mayoría en China con afectación del personal sanitario que ascendió a 1.706 personas. Desde julio de 2003, el SRAG ha reaparecido en cuatro ocasiones, tres de las cuales fueron accidentes de laboratorio (Singapur, Taipei y Beijing). Solamente en uno de estos accidentes hubo transmisión secundaria ajena al laboratorio. El cuarto incidente se extendió a 4 personas en Guangzhou, Provincia de Guangdong (China), que se atribuyeron a una exposición con un animal infectado o por fuentes medioambientales.

La transmisión nosocomial es una de las características más importantes del brote de SRAG. La mayoría de los casos se han descrito en personas adultas y se puede indicar que los niños estuvieron afectados de forma esporádica. El período de incubación es de 5 días, con un rango entre 2 y 10 días, aunque existen publicaciones en donde se detallan períodos más largos. No existe evidencia de transmisión de la infección antes de desarrollar los síntomas.

Basándose en los cuadros clínicos de los pacientes de Canadá, China, Hong Kong, Singapur, Vietnam y Estados Unidos el porcentaje de mortalidad varía entre el 0 y el

50%, dependiendo del grupo de edad. Se ha asociado mayor mortalidad en hombres que en mujeres.

Tras la contención del brote mundial de SRAG en el verano de 2003, la posibilidad de la reaparición de la enfermedad sigue siendo una gran preocupación para los sistemas sanitarios. Los orígenes de una posible nueva circulación viral son: su persistencia en la población humana, bien mediante una transmisión indetectable, o a través de portadores, y el salto de la barrera interespecie desde un reservorio animal. Esta última hipótesis está siendo investigada en estos momentos muy activamente.

Recientemente la OMS ha definido cuatro fases de actuación frente a la posible existencia de casos de infección que tienen como objeto la contención de la enfermedad. Estas fases condicionan los niveles de actividad y se definen como: fase 0, ausencia de la circulación del CoV-SRAG en poblaciones humanas; fase 1, detección de casos esporádicos en humanos; fase 2, cadenas de transmisión entre humanos a nivel local o a nivel de provincia; fase 3, evidencia de una extensión de la enfermedad a nivel internacional; fase 4, período postepidémico con disminución del número de casos, y fase 5, no circulación del CoV-SRAG (tabla 1).

Patogenia

Se cree que el CoV-SRAG es un virus animal que cruzó la barrera interespecie y fue capaz de infectar a seres humanos debido a cambios ecológicos o a cambios en el comportamiento de los humanos que incrementaron las posibilidades para que se produjera una exposición al virus o una adaptación de este, permitiendo una transmisión entre humanos⁸. Aunque el reservorio natural no se ha identificado todavía, el virus se ha detectado en diferentes especies de pequeños mamíferos, como las civetas, que se venden para consumo humano en los mercados de alimentos de animales vivos en Guandong⁹. Estos mercados constituyen una interfase para la transmisión interespecie del virus desde los animales al hombre. Además, el vi-

rus se ha detectado en gatos, siendo posible la infección de estos animales de forma controlada. El objeto de establecer la infección en modelos animales es evaluar la eficacia de las estrategias de prevención y de tratamiento del SRAG. Se ha demostrado que el CoV-SRAG replica en ratones BALB/c, hámsteres y mono verde africano, tras la administración a través del tracto respiratorio. La replicación del virus alcanza pronto un máximo de carga viral que se aclara rápidamente en ausencia de enfermedad clínica. Esta replicación viral está acompañada por enfermedad pulmonar en los hámsteres y en el mono verde africano. Se está tratando de identificar modelos animales que desarrollen enfermedad clínica asociada a la replicación, de forma consistente. Los ratones infectados, hámsteres y primates no humanos desarrollan una respuesta de anticuerpos neutralizantes en suero y están protegidos de la reinfección 28 días después de la infección primaria. Estos modelos se utilizarán para investigar aspectos todavía no claros de la patogenia del SRAG.

Como en otras infecciones respiratorias virales, la gran variación encontrada en la patogenia del SRAG puede ser el resultado de una respuesta proinflamatoria del huésped frente al virus. En los casos leves la respuesta del interferón es alta en las primeras 48 h y va disminuyendo durante el curso de los siguientes 8 días.

Atendiendo al cuadro clínico, el sistema respiratorio es la primera diana del CoV-SRAG, siendo los pulmones los órganos principalmente afectados^{3,10,11}. Pocos grupos han publicado la presencia del virus en el aparato digestivo a pesar de que se determinó su presencia en heces desde los primeros momentos de las investigaciones. Recientemente se está trabajando en la afectación del aparato digestivo¹².

Manifestaciones clínicas

Definición de caso (tabla 2)

Primera semana de infección. Los pacientes inicialmente desarrollan un cuadro clínico semejante a una infección gripal. Los síntomas más comunes son: fiebre, mialgia, dolor de cabeza y rigidez. No existe un síntoma o grupos de síntomas específicos, aunque la fiebre es el síntoma más común, pero puede no presentarse.

Segunda semana de infección. Se caracteriza por una instauración de un cuadro respiratorio con tos, que en un principio es seca, disnea y diarrea. En los casos más graves los síntomas respiratorios se agravan y existe una desaturación de oxígeno del 20% que requiere el ingreso del paciente en la UCI. Existe linfopenia y afectación del hígado, por lo que se observa una elevación de las aminotransferasas hepáticas. Hasta el 70% de los pacientes desarrollan diarrea acuosa con gran volumen de sangre y moco. Se ha comprobado que durante esta semana se produce la transmisión a personas sanas.

Casos geriátricos, pediátricos y embarazo. Tanto en niños como en ancianos las situaciones crónicas y la mayor visita al médico de cabecera y hospitales, enmascararon la transmisión nosocomial al principio del brote de SRAG. En general, en ancianos y niños se produce un cuadro atípico, ya que no se evidenció instauración de fiebre. En concreto, en los ancianos la infección se enmascaró con infecciones secundarias bacterianas y neumonía. En los

TABLA 1. Niveles de preparación para una pandemia de SRAG

Fase	Situación epidemiológica
0	No existe evidencia de transmisión del CoV-SRAG entre seres humanos en ningún país del mundo
1	Casos esporádicos de SRAG sin haber transmisión secundaria
2	Nivel 1: cadenas de transmisión localizadas en un único lugar Nivel 2: cadenas de transmisión localizadas en 2 o más puntos sin evidencia de transmisión internacional
3	Extensión internacional de la infección
4	Disminución del número de casos del brote
5	Interrupción global de la transmisión de CoV-SRAG

SRAG: síndrome respiratorio agudo grave; CoV: coronavirus.

TABLA 2. Definición clínica de caso de SRAG

1. Historia de fiebre/fiebre documentada > 38 °C
2. Uno o más síntomas de infección respiratoria del tracto inferior (tos, disnea, respiración rápida)
3. Evidencia radiológica de infiltrados pulmonares: neumonía o autopsia que verifique un cuadro de neumonía
4. Diagnóstico no alternativo que explique la enfermedad

SRAG: síndrome respiratorio agudo grave.

niños, el SRAG es una infección de gravedad media¹³. Existen muy pocos estudios en mujeres embarazadas pero se sugiere que existe riesgo de aborto si la infección se produce al principio del embarazo y mortalidad de la madre si se produce al final.

Hallazgos radiológicos. En general, la radiografía de tórax al inicio de los síntomas (3-4 días) no demuestra una afectación respiratoria. Según avanza la infección se visualiza una consolidación que empieza con una lesión periférica unilateral que progresa a múltiples lesiones. Las observaciones durante los estados más avanzados incluyen neumotórax y fibrosis subpleural.

SRAG en médicos y en trabajadores sanitarios. Con objeto de conocer si existe o no una infección por CoV-SRAG se requiere una información de diferentes fuentes: historia clínica, examen clínico, monitorización del paciente en cama, investigación radiológica, investigación hematológica, investigación bioquímica, investigación microbiológica y virológica, respuesta al tratamiento, información epidemiológica tanto del individuo como del centro médico en donde trabaja. Se debe realizar una búsqueda exhaustiva del origen de la infección y de las posibles causas de la transmisión basadas en la monitorización de todo el equipo médico.

Diagnóstico

Definición de caso confirmado: una persona que presenta algún resultado de laboratorio positivo a CoV-SRAG por cualquiera de las técnicas validadas que se comentan seguidamente y realizadas en un laboratorio que tenga capacidad de realizar este tipo de análisis.

Diagnóstico diferencial

Como en el resto de las infecciones respiratorias, los síntomas clínicos no permiten establecer un diagnóstico de la infección debido a que son inespecíficos. El diagnóstico diferencial de la infección de SRAG incluye patógenos comunes de la infección respiratoria como son los virus de la gripe, el virus respiratorio sincitial (VRS), parainfluenza virus, adenovirus y otros coronavirus humanos (CoV-229E y CoV-OC43). Además, se investiga la presencia de bacterias incluidas en los protocolos de diagnóstico de una neumonía. Así, hay que descartar la presencia de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* como agentes causales de la neumonía "típica" que se acompaña de los mismos síntomas clínicos (fiebre, cuadro respiratorio, tos y disnea) y que, en general, responde bien al tratamiento antibiótico. No hay que olvidar que el SRAG se definió en un principio como un cuadro de neumonía "atípica", cuadro de presentación clínica no usual con tos no productiva y seca. Los microorganismos más comunes incluyen *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Legionella pneumophila* y *Coxiella burnetii*.

Diagnóstico de laboratorio

A lo largo de estos últimos años (2003-2005) se ha avanzado en la consolidación del diagnóstico etiológico del SRAG. Han aparecido nuevos ensayos y las técnicas iniciales se han modificado para ser más sensibles y más específicas, dado que el conocimiento del virus cada vez es mayor.

Las aproximaciones fundamentales son: **a)** detección de ARN específico del CoV-SRAG para alcanzar una detección temprana y rápida de la infección en los casos sospechosos, y **b)** análisis serológicos para la confirmación de la presencia de inmunoglobulinas M y G (IgM e IgG) específicas que permitan establecer estudios de seroprevalencia en una población, en un centro médico o en una residencia.

El aislamiento del virus en cultivo celular es muy difícil y es necesario realizar todo el proceso en laboratorios de seguridad biológica de nivel 3. Además, las dificultades para el crecimiento del virus siguen constituyendo un obstáculo importante para el diagnóstico mediante aislamiento viral. Por esta razón los métodos de diagnóstico se centran en la detección molecular y en la serología.

El diagnóstico debe cumplir las siguientes recomendaciones:

1. Se debe utilizar un método validado de amplificación genómica (RT-PCR). Un resultado positivo será informado si: **a)** es positivo en dos muestras clínicas diferentes (p. ej., exudado nasofaríngeo, heces, plasma), o **b)** utilizando la misma muestra clínica pero tomada en diferentes días de la infección, o **c)** ensayos diferentes de un mismo método de RT-PCR usando ARN extraído en dos veces diferentes a partir de una única muestra clínica.
2. Se deben analizar muestras de suero tomadas en la fase aguda y en la fase convaleciente de la infección o se debe obtener un aumento de título de anticuerpos de cuatro veces (seroconversión) entre la fase aguda y la convaleciente.

Se han desarrollado ensayos comerciales tanto para la detección de ARN viral en muestras clínicas como para la determinación de anticuerpos IgG frente a CoV-SRAG en suero.

Interpretación de los resultados de laboratorio

Es muy importante saber que un diagnóstico de laboratorio nunca se basa en un resultado positivo obtenido por un único método de diagnóstico, o en una única muestra en una única determinación.

El tipo de muestra clínica condiciona el diagnóstico, ya que los métodos dependen crucialmente de la muestra clínica, tanto de la toma como de la rapidez del transporte al laboratorio. La posibilidad de detectar ARN viral en las muestras clínicas mediante RT-PCR debe ser un proceso organizado en el que todos los profesionales sanitarios y no sanitarios trabajen en equipo.

La existencia de seroconversión o de un aumento del título de anticuerpos en un paciente puede no ir acompañado de un resultado positivo de RT-PCR por haber habido un aclaramiento viral o por un mal almacenamiento de la muestra.

Tratamiento

El primer tratamiento antibiótico de los pacientes con sospecha de SRAG se instaura a la recepción del paciente en el hospital con objeto de tratar la posible neumonía asociada a la comunidad o la neumonía atípica, con las que se puede confundir. Si no existe una respuesta positiva a este tratamiento se evidencia una sospecha aún mayor del caso. No existe un tratamiento específico.

Profilaxis

Gracias a la experiencia en la preparación de vacunas de coronavirus animales, el desarrollo de las vacunas frente a SRAG ha partido de una posición muy ventajosa. Desde hace un tiempo, se están comenzando las primeras pruebas en animales de experimentación con una vacuna prototipo atenuada. Sin embargo, una alternativa a estas vacunas que en definitiva utilizan virus vivo, son las basadas en la introducción de modificaciones en el genoma viral para evitar el peligro de reversión al "virus salvaje". También se está trabajando en el uso de virus de bajo poder patogénico para la producción masiva de virus recombinantes que posean determinados genes seleccionados que codifiquen para proteínas de superficie implicadas en la producción de la respuesta inmunitaria¹⁴. Esta última alternativa permite la preparación de vacunas no patogénicas y con un alto nivel de seguridad. Los principales esfuerzos se centran actualmente en la glucoproteína de la cápsida del CoV-SRAG, proteína S o de la espícula, que se une al receptor celular ACE2 en el inicio de la infección, por lo que se considera un antígeno prometedor para el desarrollo de una vacuna anti-SRAG.

Gripe aviar

El subtipo H5N1 del virus de la gripe A se ha considerado siempre como un patógeno exclusivo de las aves hasta que en 1997 se detectaron los primeros casos de infección en seres humanos, en un brote ocurrido en Hong Kong. En aquella ocasión fueron hospitalizadas 18 personas con síntomas de infección respiratoria aguda y seis de ellas fallecieron. Los estudios epidemiológicos y moleculares que se realizaron demostraban por primera vez que la transmisión del virus aviar se había producido directamente desde aves a personas. La capacidad del subtipo H5N1 para infectar directamente al ser humano se ha podido demostrar recientemente en otras dos ocasiones. Por una parte, en febrero de 2003 se detectó un brote que infectó a dos miembros (probablemente a tres) de una familia de Hong Kong después de haber realizado un viaje a China. Por otra, en enero de 2004 las autoridades sanitarias de Vietnam y Tailandia informan de los primeros casos humanos de infección por el virus de la gripe aviar H5N1. Hasta ahora es el brote más reciente y el que, hasta la fecha, puede ser considerado el más devastador en términos económicos y el que más alarma ha generado en salud pública. Hasta comienzos de febrero de 2005 se habían confirmado un total de 55 casos de infección en seres humanos (37 casos en Vietnam, 17 en Tailandia y uno en Camboya) de los cuales 42 fallecieron, la mayor parte de ellos niños y adultos jóvenes. Estas cifras, que se corresponden con el número de casos oficialmente reconocidos por la OMS, con toda probabilidad no representan la verdadera magnitud de los casos de infección.

Todos los casos humanos descritos hasta ahora han estado precedidos por brotes de gripe aviar H5N1 altamente patogénica existentes en las explotaciones avícolas del entorno. Ya desde mediados de diciembre de 2003 se sabía de la existencia de brotes de gripe aviar altamente patogénica en varias granjas de Corea del Sur, una enfermedad desconocida hasta entonces en este país. Durante los primeros meses de 2004 los brotes de gripe aviar se extendie-

ron a las explotaciones avícolas de otros siete países asiáticos (Vietnam, Tailandia, Japón, China, Laos, Indonesia y Camboya), y con posterioridad se sumaba Malasia, que no refirió brotes hasta agosto de 2004. Hasta entonces, nunca se habían visto afectados tantos países por brotes de gripe aviar en aves en su forma más virulenta. La mayoría de los expertos opinan que el control del brote de gripe aviar por virus H5N1 altamente patogénico en las aves del sudeste asiático llevará varios años o puede incluso que permanezca de manera endémica en las aves de la zona. Obviamente, cuanto más se prolongue la presencia del subtipo H5N1 en las aves domésticas, tanto mayores serán las oportunidades para que ocurran más casos de infección en seres humanos, así como para que aparezca un virus con potencial pandémico. En este escenario sin precedentes el riesgo de aparición de una cepa de virus influenza pandémico es evidente, y la OMS ya está alertando de ello.

Potencial pandémico del virus H5N1

Un virus de la gripe A pandémico puede generarse de dos maneras. Una de ellas sería mediante el intercambio (del inglés *reassortment*) de material genético entre dos subtipos diferentes (en este caso entre el subtipo H5N1 y cualquiera de los dos subtipos que infectan habitualmente al hombre, H1N1 o H3N2) cuando coinfectan una misma célula, tal y como ya ocurrió en las pandemias de 1957 y 1968. Este intercambio de material genético puede realizarse en células de un ser humano, puesto que puede infectarse directamente con subtipos aviarios, o en las células epiteliales del tracto respiratorio superior del cerdo, que poseen receptores de hemaglutinina de subtipos humanos y aviarios. La otra forma sería por mutaciones puntuales en el genoma del subtipo H5N1 en su proceso de adaptación a nuevos hospedadores, sea el ser humano u otros mamíferos.

Para el comienzo de una nueva pandemia por el virus de la gripe se han identificado tres prerequisites. Primero, un nuevo subtipo debería ser transmitido al ser humano. Segundo, el nuevo subtipo debería poder replicarse en el ser humano y causar enfermedad. Y tercero, el nuevo virus debería poder transmitirse persona-persona de manera efectiva. Los dos primeros requisitos ya se han producido en varias ocasiones desde 1997. El tercero,afortunadamente, aún no se ha observado.

Hasta ahora prácticamente todos los casos de infección en seres humanos se han atribuido a la transmisión directa del virus desde las aves al hombre, bien por contacto directo con aves infectadas, bien con material contaminado por sus excreciones, descartándose la transmisión efectiva de persona a persona. Las sospechas de la posible transmisión del virus de persona a persona siempre han arreciado cuando los casos ocurren muy próximos en el tiempo entre personas que comparten un mismo lugar. A lo largo de 2004 han sido varias las ocasiones en que los casos se producían en miembros de una misma familia; sin embargo, no se han documentado casos de infección por H5N1 en profesionales sanitarios, a pesar de la existencia de un contacto estrecho con pacientes gravemente enfermos. El objetivo último de la investigación epidemiológica llevada a cabo en los brotes familiares es decidir si los miembros de una misma familia habían estado expuestos a aves o a sus excretas como fuente común de in-

fección, que suele ser lo más probable. Descartada esta posibilidad sólo queda como explicación más plausible atribuir la fuente de infección a la transmisión persona a persona, circunstancia que hasta ahora sólo se ha producido en un único brote familiar¹⁵. Por supuesto, los casos puntuales de transmisión persona a persona no deberían entenderse como ejemplos de transmisión efectiva entre personas, que se reflejará como la existencia de varias cadenas de transmisión sostenidas en el tiempo causando brotes comunitarios relativamente amplios en cuanto al número de personas afectadas.

La transmisión no efectiva de persona a persona era algo que ya ponían de manifiesto los estudios serológicos que se realizaron después del brote de Hong Kong en 1997, donde se observaba una mayor tasa de seropositivos específicos para el subtipo H5 en familiares de personas infectadas¹⁶, así como en los profesionales sanitarios expuestos a pacientes infectados¹⁷.

Etiología

Los virus de la gripe pertenecen a la familia *Orthomyxoviridae*, y se caracterizan por contener un genoma segmentado constituido por ocho fragmentos de ARN en el caso de los tipos A y B y siete en el tipo C, y de polaridad negativa. Los virus de la gripe tipos A y B causan epidemias de gripe prácticamente cada año, sin embargo, el tipo C, que causa infección respiratoria leve, no produce epidemias. El tipo A se clasifica en subtipos en función de las variaciones antigénicas de dos glucoproteínas de superficie denominadas hemaglutinina y neuraminidasa. Hasta el momento se han identificado 16 hemaglutininas y 9 neuraminidasas diferentes, que se combinan entre sí generando una amplia variedad de subtipos virales. En la actualidad dos subtipos, H1N1 y H3N2, son los que infectan habitualmente al ser humano, aunque recientemente el espectro se ha ampliado con los casos de infección por los subtipos H5N1, H7N7 (Holanda), H7N3 (Canadá) y H9N2 (China).

Epidemiología

Todos los subtipos conocidos del virus de la gripe A están presentes en aves acuáticas, en particular en patos silvestres, que constituyen su hospedador natural. Estas aves están perfectamente adaptadas a los diferentes subtipos del virus de la gripe de manera que no muestran ningún síntoma de enfermedad cuando están infectadas, limitándose únicamente a excretar virus en sus heces. La conducta migratoria de estos animales y la gran resistencia que muestran los virus de la gripe en el agua desempeñan un papel muy importante en la dispersión de los virus y en la infección, por contacto directo o indirecto, de las aves de explotaciones avícolas, principalmente pollos y pavos, que son especialmente susceptibles. Las aves domésticas infectadas excretan grandes cantidades de virus en las heces y en secreciones nasales y oculares. La diseminación del virus de una explotación a otra se produce con una enorme facilidad, bien sea a través de movimientos de aves infectadas, del personal de una granja a otra o por utilización de equipos y utensilios contaminados. Cuando la densidad de animales es elevada la transmisión aérea también puede llegar a ser importante.

Según la gravedad de la enfermedad observada en las aves domésticas, el virus de la gripe aviar puede ser de

alta virulencia (HPAI, del inglés *highly pathogenic avian influenza*), causante de una enfermedad aguda con una elevada tasa de mortalidad en aves, o de baja virulencia (LPAI, del inglés *low pathogenic avian influenza*), bastante más común y que causa, en general, una enfermedad leve, que puede incluso pasar desapercibida si no se realiza una vigilancia activa con regularidad. Cualquiera de los subtipos de virus de la gripe A, incluidos H5 y H7, pueden infectar a las aves domésticas causándoles una enfermedad leve. No obstante, todas las variantes altamente patogénicas identificadas pertenecen a los subtipos H5 y H7. Hasta ahora se pensaba que no había un reservorio natural para las variantes HPAI, y que estas surgían por mutaciones producidas en variantes LPAI después de haber infectado a las aves domésticas a lo largo de un período de tiempo impredecible. No obstante, en el brote del sudeste asiático se ha demostrado por primera vez la existencia de aves acuáticas y otras aves migratorias infectadas con la variante HPAI del virus sin mostrar signos de enfermedad, sugiriendo que la evolución y mantenimiento de estas cepas virulentas en esta región podría estar cambiando, con tendencia a establecerse de manera permanente en determinadas zonas de Asia.

Sin duda, uno de los hallazgos más sorprendentes es que el virus H5N1 ha ampliado su rango de animales con susceptibilidad de ser infectados a determinadas especies de mamíferos, como tigres¹⁸ y cerdos¹⁹ infectados de manera natural, así como ratones²⁰ y gatos²¹, que han podido ser infectados de manera experimental. En el caso de los tigres, en los que se observó fiebre y neumonía, la infección se produjo después de ser alimentados con cadáveres de pollos que habían sido previamente sacrificados. No hubo evidencia de transmisión tigre a tigre. No obstante, cuando fueron infectados experimentalmente otros felinos se pudo evidenciar la existencia de transmisión gato a gato. La infección natural de cerdos con el subtipo H5N1 del virus de la gripe es un hallazgo preocupante en tanto que estos poseen receptores en las células epiteliales de su tracto respiratorio superior que los hace susceptibles a la infección por virus aviares y humanos, pudiendo entonces hacer de "coctelera" en caso de que un cerdo sea infectado simultáneamente por un virus aviar y otro humano y facilitando el intercambio de material genético entre ambos.

Patogenia

En aves, la diferencia principal entre una cepa LPAI y otra HPAI es la capacidad de infección que tienen una y otra. Así, las cepas LPAI se limitan a producir una infección localizada, normalmente en el tracto digestivo, en tanto que las cepas HPAI se caracterizan por provocar una infección sistémica en la que prácticamente todos los órganos se ven afectados. Los mecanismos moleculares por los que se originan cepas HPAI, a partir de cepas LPAI, y que explican estas diferencias en el tropismo por los tejidos, afectan a más de un gen y no se conocen completamente. No obstante, se sabe que determinadas mutaciones producidas en el gen de la hemaglutinina, que afectarán a su posterior activación mediante proteólisis, están entre los factores responsables. Podemos diferenciar dos tipos de mutaciones, aquellas que implican una inserción de aminoácidos básicos (Lys y Arg) en la región conocida

con el nombre de péptido de conexión, y que es el lugar donde se produce la escisión proteolítica de la hemaglutinina, y aquellas que implican la desaparición de una cadena carbohidratada que en la estructura secundaria de la proteína se ubica en la vecindad del péptido de conexión^{22,23}.

Existen dos clases de proteasas capaces de escindir la hemaglutinina nativa (HA₀) en los dos fragmentos (HA₁ y HA₂) que hacen que la proteína sea funcional. El grupo de proteasas similares a la tripsina, que son las únicas con capacidad para realizar la proteólisis de la hemaglutinina de cepas LPAI, se encuentran en un número muy reducido de células localizadas en el tracto respiratorio de los mamíferos o en el tracto intestinal de las aves. Por este motivo, estas cepas sólo causarían infecciones localizadas. Sin embargo, en la activación de la hemaglutinina de las cepas HPAI, además de intervenir proteasas del grupo de la tripsina, intervienen proteasas del grupo de la subtilisina, bastante más ubicuas y que posibilitan la infección sistémica.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas asociadas con la infección por H5N1 pueden abarcar desde una infección asintomática hasta neumonía o fallo multiorgánico. Aceptando de antemano que no es fácil precisar el número de casos en los que la infección es asintomática, lo cierto es que la tasa de mortalidad entre los casos confirmados sintomáticos es bastante elevada. Si en Hong Kong en 1997 llegó a ser del 33% (6/18), en el brote del sudeste asiático la cifra llega a ser alarmante y alcanza el 76% (42/55). Según las series publicadas de pacientes con infección por H5N1 de Hong Kong²⁴ y Vietnam²⁵ se sabe que en las fases iniciales de la infección no es posible establecer diferencias con la gripe debida a infección con los subtipos habituales H1N1 o H3N2, observándose fiebre superior a 38 °C, tos, disnea, mialgias y dolores articulares. El tiempo estimado entre la exposición al virus y el inicio de los síntomas sugiere un período de incubación que oscila entre 2 y 4 días. Los grupos de edad más afectados son los niños y adultos jóvenes. Curiosamente, sólo en la serie de Hong Kong los casos leves se asociaban con los niños menores de 12 años. En los casos graves, la progresión clínica de los pacientes hacia neumonía es muy rápida. La neumonía es primaria, no se debe a sobreinfección bacteriana. Entre los datos de laboratorio destaca la marcada linfopenia que presentan los pacientes con infección grave. El recuento de linfocitos puede utilizarse como un marcador de progresión de la enfermedad, de manera que sólo los pacientes que muestran un aumento en el recuento de linfocitos se recuperan. Los niveles elevados de transaminasas en suero así como las concentraciones anormales de creatinina observados apuntan hacia un deterioro de las funciones hepáticas y renal.

El espectro clínico de enfermedades en las que cabe sospechar infección por H5N1 podría ser más amplio. Se han descrito casos que presentan fiebre y síntomas gastrointestinales como únicas manifestaciones clínicas en las fases iniciales de la infección^{26,27}. En uno de estos casos se pudo incluso aislar un virus viable de las heces, hecho que tiene una enorme repercusión en cuanto a que amplía las posibilidades de vías de transmisión y dificulta el control de la infección.

Diagnóstico

Las recomendaciones de la OMS para realizar el diagnóstico de infección por H5N1 están disponibles en la página web http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/labtests/en/. Las muestras óptimas son el aspirado o lavado nasofaríngeo obtenido dentro de los 3 días después del comienzo de los síntomas, aunque también son muestras válidas los frotis faríngeos, nasales y nasofaríngeos. Es recomendable la extracción de suero en las fases aguda y convaleciente para la confirmación serológica de resultados positivos utilizando otras técnicas. El envío de las muestras hasta el laboratorio debe realizarse de manera segura en el triple contenedor homologado, cuyas características se pueden revisar en la página web http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/transport/en/.

El subtipo H5N1 puede ser cultivado en células Madin Darby de riñón de perro, que son las que se utilizan habitualmente para el aislamiento de virus de la gripe. El efecto citopático aparece 4-5 días después de inoculado y se debe confirmar realizando una RT-PCR específica del cultivo o fluorescencia utilizando anticuerpos monoclonales específicos de subtipo H5. Estas dos técnicas pueden ser utilizadas también para realizar un diagnóstico rápido mediante detección directa del virus a partir de la muestra clínica. El protocolo utilizado de RT-PCR debe haberse optimizado para obtener la máxima sensibilidad cuando se realiza partiendo directamente de muestra clínica en vez de cultivo celular. Por último, también se puede diagnosticar la infección por H5N1 mediante ensayos serológicos específicos para anticuerpos anti-H5.

Es necesario recordar que el cultivo celular o cualquier otra técnica que requiera la propagación del virus debe realizarse en laboratorios con un nivel 3 de bioseguridad (BSL3), para el resto de técnicas es suficiente con un laboratorio BSL2.

Tratamiento

Existen dos clases de antivirales específicos para el tratamiento de la gripe. El subtipo H5N1 ha demostrado ser resistente a los inhibidores de la M2, amantadina y rimantadina, que son los antivirales clásicos. Es de suponer que esta resistencia podría ser transmitida a un posible virus pandémico. La segunda clase de antivirales son los inhibidores de la neuraminidasa, oseltamivir y zanamivir, bastante más caros en cuanto a su producción, que es limitada, y almacenamiento. Oseltamivir (75 mg, 2 veces al día, 5 días) ha demostrado ser efectivo en los casos de gripe aviar en el ser humano en Vietnam y Tailandia, siempre y cuando sea administrado dentro de los primeros 2 días después del inicio de los síntomas. Este mismo antiviral está siendo utilizado también con fines profilácticos (75 mg/día, 7 días) en familiares de enfermos y personal sanitario expuesto a enfermos.

Profilaxis

En aves, la medida de control de la gripe aviar más efectiva continúa siendo el sacrificio masivo de aves infectadas y la desinfección de las explotaciones afectadas. No obstante, se puede utilizar la vacunación como medida suplementaria y es una decisión que debe ser tomada por el gobierno del país afectado. La utilización de vacunas para controlar la gripe aviar es una cuestión muy debatida. Las

vacunas disponibles en la actualidad, que se elaboran con virus inactivados, reducen la gravedad y la mortalidad de la infección, pero las aves infectadas continúan eliminando virus, de manera que pueden contribuir a que la infección se haga endémica en una determinada región. Además, en ocasiones no es posible diferenciar las aves naturalmente infectadas de aquellas que han sido vacunadas. Otro problema que presentan las vacunas actuales es la falta de inmunogenización cruzada entre unas cepas virales y otras, un hecho que obliga a utilizar como cepa inmunógena la misma cepa causante del brote. Por otro lado, la vacunación actual presenta serios problemas de administración puesto que debe ser inyectada a todas y cada una de las aves de una explotación. Las vacunas de nueva generación o recombinantes, aún no disponibles comercialmente, resolverán todos estos problemas.

Por ahora no existe una vacuna específica que pueda prevenir la infección por gripe H5N1 en el ser humano. Aunque se han elaborado vacunas específicas utilizando la cepa que ocasionó el brote de Hong Kong en 1997, la eficacia de las mismas es, al menos, cuestionable para prevenir la infección con las cepas que actualmente circulan en el sudeste asiático teniendo en cuenta las variaciones antigénicas observadas entre unas y otras cepas²⁸. Se recomienda no obstante la vacunación de personal de riesgo, como trabajadores de explotaciones avícolas, trabajadores implicados en el sacrificio de aves o personal sanitario de las zonas afectadas, con la vacuna de la gripe de la temporada en curso, de manera que, aunque sólo protegerá de infecciones ocasionadas por los subtipos H1 y H3 del virus influenza circulante, se minimizan las posibilidades de coinfección con una cepa humana y otra aviar.

En el siglo pasado la carta de presentación de las pandemias de gripe era, en mayor o menor medida, la aparición repentina de un enorme número de casos acompañados de unas tasas de mortalidad y morbilidad muy elevadas, provocando además alarma social, enormes pérdidas económicas y el colapso de los sistemas sanitarios en todo el mundo. Esta vez la situación es diferente y existen muchas evidencias que apuntan a que las posibilidades de padecer una nueva pandemia de gripe de manera inminente son muy elevadas. Por decirlo utilizando otras palabras, esta vez estamos siendo avisados. No puede predecirse si estamos en el prelude de la primera pandemia de gripe del siglo XXI, pero de ocurrir no debería llegar sin que estemos preparados.

Infecciones por metapneumovirus humano

Etiología

En el año 2001 se descubrió un nuevo virus respiratorio tras el estudio de muestras respiratorias de niños en Holanda²⁹. Este virus nuevo se asignó a la familia *Paramyxoviridae*, subfamilia *Pneumovirinae*, género *Metapneumovirus*, en función de estudios morfológicos de la partícula viral por microscopía electrónica y por estudios moleculares. Se denominó metapneumovirus humano (HMNV). La especie tipo del género es el metapneumovirus aviar, anteriormente conocido como el virus de la rino-traqueítis del pavo.

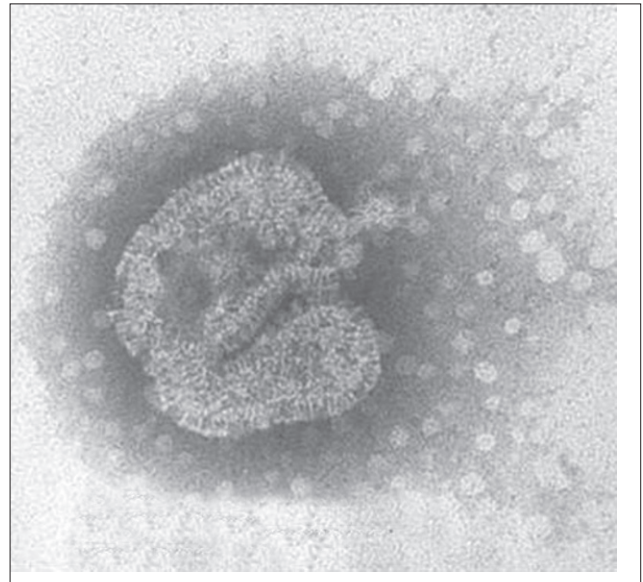


Figura 2. Partícula viral de HMNV de morfología pleomórfica cultivada en células LLC-MK2. Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios (CNM, Instituto de Salud Carlos III). (Foto: Servicio de Microscopía Electrónica; CNM, Instituto de Salud Carlos III.)

La morfología del virión (fig. 2) es aquella definida en general para los paramyxovirus: partículas pleomórficas, con un tamaño de 150-600 nm, con una envuelta que presenta proyecciones cortas o espículas de 13-17 nm y con un genoma constituido por una única molécula de ARN de polaridad negativa con una longitud de 13.378 nt. Además, no presentan actividad hemaglutinante con eritrocitos de pavo, pollo y cobayas y su ciclo de replicación depende de la presencia de tripsina.

La diferenciación de la subfamilia *Pneumovirinae* en 2 géneros (*Metapneumovirus* y *Pneumovirus*) se debe a que el género metapneumovirus carece de proteínas no estructurales NS1 y NS2 y a que el orden de los genes es diferente. La especie tipo del género pneumovirus es el VRS que presenta un orden genómico: 3' NS1-NS2-N-P-M-SH-G-F-M2-L-5'; sin embargo, el HMNV presenta el siguiente orden: 3' N-P-M-F-M2-SH-G-L-5' (N: nucleoproteína; P: fosfoproteína; M: proteína de la matriz; F: proteína de fusión; M2: proteína de matriz 22K; SH: proteína hidrofóbica pequeña; G: glucoproteína de anclaje con el receptor celular; L: polimerasa).

Se han definido 2 genotipos A y B que a su vez se subdividen en cuatro subgenotipos, A1, A2 y B1, B2, en función de las secuencias de los genes que codifican para las proteínas F y G.

Epidemiología

Originariamente el virus se aisló de muestras respiratorias de 28 pacientes no relacionados epidemiológicamente en Holanda, que presentaban una infección respiratoria. Estas muestras se recogieron desde 1981. En este trabajo, la edad de los niños era inferior a 5 años siendo inferior a un año en 13 de ellos. Actualmente se sabe que el HMNV produce una infección respiratoria aguda no sólo en niños sino también en ancianos y en pacientes inmunodeprimidos. La aparición de casos asociados a HMNV

es estacional en los países con clima templado y se ha definido desde el invierno a la primavera (noviembre-mayo). Se ha demostrado la coinfección entre el VRS y el HMNV lo que supone un aumento de la gravedad del cuadro respiratorio de los niños infectados³⁰. Actualmente existen trabajos de descripción de casos de bronquiolitis asociada a HMNV en Alemania, Dinamarca, Australia, Japón, Grecia, España, Estados Unidos, Reino Unido, Finlandia, Hong Kong.

Patogenia

Cuando el HMNV fue descubierto una de las primeras preguntas a contestar fue si el virus era realmente aviar y había infectado a humanos o si por el contrario era propiamente humano. Para demostrarlo los autores holandeses inocularon diferentes especies de aves y monos. Como resultado se obtuvo infección respiratoria en los monos y no en las aves, demostrando la afinidad por los primates. Se cree que el HMNV lleva circulando en la especie humana más de 50 años. No se conoce el receptor celular por el momento.

Manifestaciones clínicas

En general, los niños infectados por HMNV presentan un cuadro clínico semejante al de la infección respiratoria del tracto inferior asociada al VRS, desde una infección de intensidad media hasta tos grave, bronquiolitis y neumonía, con frecuencia con presentación de fiebre muy alta, mialgia y vómitos. Muchos de los pacientes son hospitalizados y requieren ventilación asistida. Si se comparan los cuadros clínicos asociados a VRS y a HMNV se pueden encontrar ligeras diferencias, ya que la infección por HMNV es ligeramente menos grave y se presenta con un cuadro asmático (16%), menor disnea, menor dificultad

para comer, menor hipoxemia, menor porcentaje de pacientes que requieren administración de oxígeno y mayor frecuencia de instauración de administración de antibióticos (60%).

Diagnóstico

Aislamiento en cultivos celulares

El HMNV se ha identificado recientemente por un crecimiento difícil en células permisivas, en concreto células terciarias de riñón de mono. En la actualidad se ha podido comprobar que el aislamiento del virus se puede realizar en líneas continuas celulares como son LLC-MK2 (células de riñón de mono Rhesus), VERO (células de riñón de mono verde africano) y HEp-2. En las figuras 2 y 3 se muestran virus liberados y virus en fase de liberación cultivado a partir de células LLC-MK2 en el Laboratorio de Gripe y Virus Respiratorios del CNM (Instituto de Salud Carlos III).

Detección molecular mediante amplificación genómica

Se han utilizado diferentes muestras respiratorias como son exudados nasofaríngeos y lavados bronquioalveolares y se ha encontrado un buen rendimiento de diagnóstico. Los métodos desarrollados hasta la fecha no son comerciales y los diferentes grupos de investigación han desarrollado técnicas moleculares en distintos genes diana: F, N, L, M, G. Se considera que los métodos de amplificación genómica son de gran utilidad, ya que se pueden generar resultados positivos de una posible infección en un tiempo mucho menor que el aislamiento en cultivos celulares. Dado que el aislamiento de HMNV es muy difícil, los métodos de amplificación genómica representan la única alternativa junto con la investigación de los antígenos virales en las células epiteliales presentes en las muestras clínicas mediante inmunofluorescencia directa. Al no existir anticuerpos monoclonales específicos de HMNV suficientemente extendidos comercialmente, la RT-PCR supone una muy buena alternativa para el diagnóstico. Recientemente la PCR a tiempo real va siendo instaurada como método de diagnóstico molecular para algunos virus en los diferentes laboratorios del Sistema Nacional de Salud. Seguramente se instaurarán en dichos laboratorios este tipo de métodos después de haber sido validados. Existen trabajos en los que se describen métodos para la detección específica de HMNV en tiempo real³¹.

Serología

Ninguno de los métodos desarrollados sirve para análisis seroepidemiológicos a gran escala porque hasta el momento no han sido validados completamente. No existen métodos comerciales que faciliten el diagnóstico, aunque se han desarrollado sistemas de análisis de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección de los anticuerpos frente a HMNV. En estos ensayos se han utilizado diferentes antígenos virales obtenidos tras el cultivo viral en células (lisado celular) o antígenos virales obtenidos mediante recombinación: proteína de la matriz M y nucleoproteína N³². Realmente, los sistemas de análisis de los anticuerpos de los pacientes son métodos de inmunofluorescencia en donde se utilizan las células infectadas fijadas en un porta de cristal.

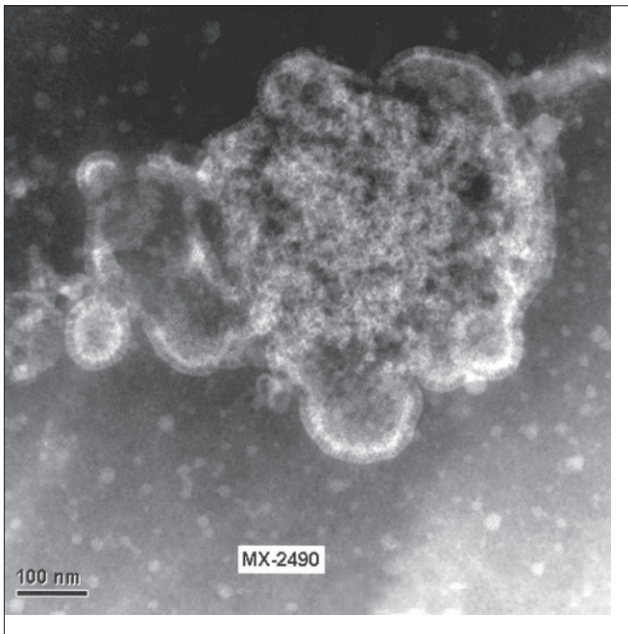


Figura 3. Célula LLC-MK2 infectada con HMNV. Distintas fases de la liberación de las partículas virales al exterior celular. Laboratorio de Gripe y Virus respiratorios (CNM, Instituto de Salud Carlos III). (Foto: Servicio de Microscopía Electrónica; CNM, Instituto de Salud Carlos III.)

Tratamiento

Se han iniciado estudios para producir anticuerpos monoclonales y policlonales que puedan neutralizar al HMNV y ser administrados como tratamiento de la infección tal y como se está llevando a cabo con el VRS.

Profilaxis

Se está intentando producir vacunas vivas atenuadas de HMNV en diferentes laboratorios de Estados Unidos, Canadá, Europa y Australia. Hasta la fecha no se han emitido las licencias y se puede considerar que nos encontramos en las primeras fases de investigación de estas vacunas. Otra alternativa es la producción mediante genética reversa de quimeras que expresen en su superficie diferentes proteínas virales³³. Estas quimeras podrían expresar de manera bivalente proteínas de diferentes virus (VRS y HMNV) por los que la inmunización sería doble.

Bibliografía

- Drosten C, Gunther S, Preiser W, Van der Werf S, Brodt HR, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1967-76.
- Rota PA, Oberste MS, Monroe SS, Nix WA, Campagnoli R, Icenogle JP, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003;300:1377-8.
- Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348:1953-66.
- Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005;79:884-95.
- Guan Y, Peiris JS, Zheng B, Poon LL, Chan KH, Zeng FY, et al. Molecular epidemiology of the novel coronavirus that causes severe acute respiratory syndrome. *Lancet*. 2004;363:99-104.
- Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SRAG coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003;302:276-8.
- Ruan YJ, Wei CL, Ee AL, Vega VB, Thoreau H, Su ST, et al. Comparative full-length genome sequence analysis of 14 SRAG coronavirus isolates and common mutations associated with putative origins of infection. *Lancet*. 2003; 361:1779-85.
- Antia R, Regoes RR, Koella JC, Bergstrom CT. The role of evolution in the emergence of infectious diseases. *Nature*. 2003;426:658-61.
- Wu D, Tu C, Xin C, Xuan H, Meng Q, Liu Y, et al. Civets are equally susceptible to experimental infection by two different severe acute respiratory syndrome coronavirus isolates. *J Virol*. 2005;79:2620-5.
- Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet*. 2003;24;361:1761-6.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwish HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SRAG in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289:2801-9.
- Shi X, Gong E, Gao D, Zhang B, Zheng J, Gao Z, et al. Severe acute respiratory syndrome associated coronavirus is detected in intestinal tissues of fatal cases. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:169-76.
- Kwan MY, Chan WM, Ko PW, Leung CW, Chiu MC. Severe acute respiratory syndrome can be mild in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1172-4.
- Huang LR, Chiu CM, Yeh SH, Huang WH, Hsueh PR, Yang WZ, et al. Evaluation of antibody responses against SRAG coronavirus nucleocapsid or spike proteins by immunoblotting or ELISA. *J Med Virol*. 2004;73:338-46.
- Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanit W, Puthavathana P, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*. 2005;352:333-40.
- Katz JM, Lim W, Bridges CB, Rowe T, Hu-Primmer J, Lu X, et al. Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J Infect Dis*. 1999;180:1763-70.
- Buxton Bridges C, Katz JM, Seto WH, Chan PK, Tsang D, Ho W, et al. Risk of influenza A (H5N1) infection among health care workers exposed to patients with influenza A (H5N1), Hong Kong. *J Infect Dis*. 2000;181:344-8.
- Keawcharoen J, Oraveerakul K, Kuiken T, Fouchier RA, Amonsin A, Payungpor S, et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg Infect Dis*. 2004;10: 2189-91.
- World Health Organization, Avian influenza: H5N1 detected in pigs in China, 20 August 2004. Disponible en: http://www.who.int/csr/don/2004_08_20/en/
- Chen H, Deng G, Li Z, Tian G, Li Y, Jiao P, et al. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in southern China. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:10452-7.
- Kuiken T, Rimmelzwaan G, Van Riel D, Van Amerongen G, Baars M, Fouchier R, et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004;306:241.
- Steinhauer DA. Role of hemagglutinin cleavage for the pathogenicity of influenza virus. *Virology*. 1999;258:1-20.
- Kawaoka Y, Webster RG. Interplay between carbohydrate in the stalk and the length of the connecting peptide determines the cleavability of influenza virus hemagglutinin. *J Virol*. 1989;63:3296-300.
- Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis*. 2002;34 Suppl 2:S58-64.
- Tran TH, Nguyen TL, Nguyen TD, Luong TS, Pham PM, Nguyen WC, et al. World Health Organization International Avian Influenza Investigative Team. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med*. 2004;350:1179-88.
- Apisarnthanarak A, Kitphati R, Thongphubeth K, Patoomanunt P, Anthanont P, Auwanit W, et al. Atypical avian influenza (H5N1). *Emerg Infect Dis*. 2004; 10:1321-4.
- De Jong MD, Bach VC, Phan TQ, Vo MH, Tran TT, Nguyen BH, et al. Fatal avian influenza A (H5N1) in a child presenting with diarrhea followed by coma. *N Engl J Med*. 2005;352:686-91.
- Horimoto T, Fukuda N, Iwatsuki-Horimoto K, Guan Y, Lim W, Peiris M, et al. Antigenic differences between H5N1 human influenza viruses isolated in 1997 and 2003. *J Vet Med Sci*. 2004;66:303-5.
- Van den Hoogen BG, De Jong JC, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier RA, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med*. 2001;7:719-24.
- Semple MG, Cowell A, Dove W, Greensill J, McNamara PS, Halfhide C, et al. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis*. 2005;191:382-6.
- Cote S, Abed Y, Boivin G. Comparative evaluation of real-time PCR assays for detection of the human metapneumovirus. *J Clin Microbiol*. 2003;41: 3631-5.
- Hamelin ME, Boivin G. Development and validation of an enzyme-linked immunosorbent assay for human metapneumovirus serology based on a recombinant viral protein. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12:249-53.
- Tang RS, Mahmood K, Macphail M, Guzzetta JM, Haller AA, Liu H, et al. A host-range restricted parainfluenza virus type 3 (PIV3) expressing the human metapneumovirus (hMPV) fusion protein elicits protective immunity in African green monkeys. *Vaccine*. 2005;23:1657-67.

NOTA

Los artículos publicados en la sección "Formación Médica Continuada" forman parte de grupos temáticos específicos (antibiograma, antimicrobianos, etc.). Una vez finalizada la publicación de cada tema, se irán presentando al Sistema Español de Acreditación de la Formación Médica Continuada (SEAFORMEC) para la obtención de créditos.

Una vez concedida la acreditación, esta se anunciará oportunamente en la Revista y se abrirá un período de inscripción gratuito para los socios de la SEIMC y suscriptores de la Revista, al cabo del cual se iniciará la evaluación, durante un mes, que se realizará a través de la web de Ediciones Doyma.

RELACIÓN DE SERIES ACREDITADAS:

"Avances en el tratamiento de la infección por el virus VIH"

Disponible en: <http://www.doyma.es/eimc/formacion>

1 junio / 31 diciembre 2005

ANEXO. Síndrome respiratorio agudo grave, gripe aviar e infección por metapneumovirus humano

1. **¿Se puede considerar que el SRAG podría provocar una pandemia?**
 - a) Sí, porque muchos países podrían estar afectados y se desbordarían los sistemas sanitarios públicos de cada país.
 - b) Sí, porque se pueden producir virus recombinantes o mutantes diferentes a los virus circulantes que infectan a seres humanos, frente a los que el ser humano no tiene inmunidad.
 - c) Sí, porque después de una epidemia se produce una pandemia.
 - d) Sí, porque el cuadro clínico es muy grave y puede infectar tanto a humanos como a animales.
 - e) No, en ningún caso el CoV-SRAG podría producir una pandemia.
2. **¿Son los coronavirus virus específicos de un único hospedador?**
 - a) No, infectan a cualquier tipo de mamíferos.
 - b) No, infectan a cualquier tipo de aves.
 - c) Sí, sólo infectan al ser humano y producen desde catarros comunes hasta neumonías.
 - d) No, infectan tanto a mamíferos como a aves.
 - e) Sí, infectan a cualquier organismo superior incluyendo plantas y animales.
3. **¿Cómo se debería realizar un diagnóstico eficaz y rápido de SRAG en un paciente que regresa de Asia?**
 - a) Mediante aislamiento del virus en cultivo celular.
 - b) Mediante visualización de los antígenos virales en las células infectadas.
 - c) Mediante ELISA que demuestre la existencia de anticuerpos IgM o IgG en muestras de suero y plasma.
 - d) Mediante amplificación específica del genoma viral (ADN bicatenario) en muestras respiratorias.
 - e) Mediante amplificación específica del genoma viral (ARN de polaridad positiva) en muestras respiratorias o en heces.
4. **Ante una sospecha de SRAG, ¿qué medidas se deberían tomar en el hospital en donde ingresa el paciente?**
 - a) Aislamiento del paciente en habitaciones habilitadas para tal fin y vigilancia estricta del personal sanitario que interviene en sus cuidados.
 - b) Cuarentena total del hospital evitando la entrada y salida a los familiares del resto de los pacientes.
 - c) Ingreso de los familiares y amigos del paciente con sospecha con los que hubiera habido un contacto entre la llegada del viaje y el inicio de los síntomas.
 - d) Cierre total del hospital y limpieza y desinfección de todo el complejo.
 - e) No admisión del paciente y traslado a otro hospital.
5. **El intercambio de material genético entre dos subtipos diferentes del virus de la gripe tipo A:**
 - a) Se realizará exclusivamente en células epiteliales del tracto respiratorio superior de los cerdos, puesto que son las únicas que tienen receptores de membrana para subtipos aviarios y subtipos humanos.
 - b) Se realizará en células epiteliales del tracto gastrointestinal de los patos, que son los reservorios naturales de todos los subtipos del virus de la gripe.
 - c) Podría ocurrir en células humanas, puesto que los seres humanos pueden infectarse directamente con subtipos aviarios.
 - d) Es la única manera posible para que se pueda originar un subtipo del virus de la gripe con potencial pandémico.
 - e) Es el proceso que dio origen a las cuatro pandemias de gripe ocurridas en el siglo XX.
6. **Con respecto a la transmisión de persona a persona del subtipo H5N1 del virus de la gripe:**
 - a) Con toda probabilidad se ha producido en brotes familiares, lo cual demuestra la transmisión efectiva entre personas.
 - b) Con toda probabilidad se ha producido en brotes familiares, pero esto no debe ser entendido como transmisión efectiva entre personas.
 - c) La transmisión no efectiva entre personas ya se sospechaba al observar que la tasa de seropositivos específicos anti-H5 es idéntica tanto en personal sanitario expuesto a enfermos como en los no expuestos.
 - d) Es un hecho absolutamente imposible, puesto que el ser humano carece de receptores del subtipo H5N1 en las células del tracto respiratorio.
 - e) Siempre requiere de la coinfección de las células por un subtipo humano (H1N1 o H3N2) y el subtipo aviar H5N1.
7. **Las variantes virulentas del subtipo H5N1 del virus de la gripe (HPAI):**
 - a) Son causantes de una enfermedad aguda con una tasa leve de mortalidad en aves.
 - b) Son causantes de una enfermedad de las aves que puede incluso pasar desapercibida si no se realiza una vigilancia activa con regularidad.
 - c) Se denominan así por las tasas de mortalidad tan elevadas que ocasionan cuando infectan a los seres humanos.
 - d) Siempre pertenecen a los subtipos H5, H7 o H9 del virus de la gripe.
 - e) Se caracterizan por provocar una infección sistémica en las aves domésticas en la que prácticamente todos los órganos se ven afectados.
8. **Los pacientes con neumonía que son diagnosticados de gripe aviar:**
 - a) Responden bien al tratamiento con los inhibidores de la proteína M2, amantadina y rimantadina, utilizados clásicamente.
 - b) Responden bien al tratamiento con oseltamivir, independientemente de cuándo se comience el tratamiento.
 - c) Presentan una marcada linfopenia.
 - d) Suelen ser niños y personas mayores de 65 años.
 - e) Se sobreinfectan con bacterias oportunistas, que son las responsables del cuadro neumónico.
9. **¿Qué virus se deben investigar en niños menores de 2 años con bronquiolitis, que acuden a urgencias en un hospital?**
 - a) Gripe y virus respiratorio sincitial.
 - b) Gripe y parainfluenzavirus.
 - c) Gripe y rinovirus.
 - d) Cualquier virus respiratorio.
 - e) En principio descartar virus respiratorio sincitial y metapneumovirus humano.
10. **¿Se deben tomar medidas de actuación especiales ante un diagnóstico positivo para metapneumovirus humano en un niño con un cuadro respiratorio grave?**
 - a) Sí, aislamiento total del paciente para evitar contagio de la infección de tipo nosocomial.
 - b) Sí, tratamiento con el antiviral específico correspondiente.
 - c) Sí, ingreso en la unidad de cuidados intensivos del hospital y estrecha vigilancia médica.
 - d) No, se debería de tratar exactamente igual que un caso de infección por el virus respiratorio sincitial.
 - e) No, se podría dar el alta ya que no se puede tratar específicamente.