

100 CUESTIONES SOBRE VIRUS EMERGENTES



**100 CUESTIONES
SOBRE VIRUS EMERGENTES**

Autores

José M^a Eiros Bouza

Doctor en Medicina y Cirugía. Especialista en Microbiología.
Catedrático- Jefe del Servicio de Microbiología.
Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Río Hortega”. Valladolid.

M^a Rosario Bachiller Luque

Doctora en Medicina y Cirugía.
Especialista en Pediatría. Centro de Salud “Pilarica Circular”.
Profesora Asociada de Pediatría. Facultad de Medicina. Valladolid.

Marta Domínguez-Gil González

Doctora por la Universidad de Valladolid.
Especialista en Microbiología. Hospital Universitario “Río Hortega”.
Profesora Asociada de Microbiología. Facultad de Medicina. Valladolid.

Alvaro Falcó Prieto

Ingeniero Agrónomo. Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.

Marta Hernández Pérez

Doctora en Veterinaria.
Responsable del Laboratorio de Microbiología.
Instituto Tecnológico Agrario de Castilla y León. Valladolid.

José M^a Eiros Bachiller

Médico Interno Residente de Neumología.
Hospital Universitario de “La Princesa”. Madrid.

Silvia Rojo Rello

Doctora en Medicina y Cirugía.
Especialista en Microbiología. Hospital Clínico Universitario.
Profesora Asociada de Microbiología. Facultad de Medicina. Valladolid.

Alberto Pérez Rubio

Doctor en Medicina y Cirugía.
Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Subdirector Médico. Complejo Asistencial de Avila.

Primera edición

ISBN: 978-84-123428-2-6

DL: B 8840-2021

Imprime Gráficas Montseny

Introducción	9
Conceptos Generales	11
1.- ¿Qué entendemos bajo el concepto de Virus?	11
2.- ¿Cuál es la hipótesis más verosímil acerca de su origen?	11
3.- ¿Qué otros agentes subcelulares se conocen?	12
4.- ¿Qué modelos existen acerca de la interacción de los virus y las células? ...	12
5.- ¿Qué elementos integran la estructura de los virus?	12
6.- ¿Dónde se contiene la información genética de los virus?	13
7.- ¿Qué se conoce como “tipo de simetría” de un virus?	13
8.- ¿Dónde tiene lugar la multiplicación vírica?	14
9.- ¿En qué consiste la adsorción del virión a la superficie de las células a las que infecta?	14
10.- ¿Cómo se realiza la penetración del virus en el interior de las células? ...	14
11.- ¿Cómo se realiza la síntesis de los nuevos virus?	14
12.- ¿Cómo se replican los Ribovirus?	14
13.- ¿Cómo se replican los Desoxirribovirus?	15
14.- ¿En todos los virus su material genético es suficiente para la replicación viral?	16
15.- ¿Qué es el ensamblaje y liberación del virus?	16
16.- ¿Cuáles son las vías de transmisión de los virus?	16
17.- ¿Cómo es capaz de infectar un virus?	16
18.- ¿En qué consiste la “segunda fase” de viremia?	17
19.- ¿Cómo se clasifican los virus?	17
20.- ¿Qué es el Comité Internacional de Taxonomía de Virus?	17
21.- ¿Qué Familias de virus pueden afectar a los seres humanos?	18
Estrategias de diagnóstico virológico	19
22.- ¿Qué estrategias diagnósticas existen para diagnosticar las infecciones víricas?	19
23.- ¿Cuáles son los principales métodos de diagnóstico directo?	19
24.- ¿En qué consisten los métodos diagnósticos directos de visualización? ...	20

25.- ¿Cuáles son los fundamentos de los métodos de diagnóstico directo basados en aislamiento y cultivo?	20
26.- ¿Cómo se realizan los métodos de diagnóstico directo de detección de antígenos?	21
27.- ¿En qué consisten las técnicas de diagnóstico directo de demostración de ácidos nucleicos?	21
28.- ¿En qué consisten las técnicas de amplificación genómica?	21
29.- ¿En qué consisten las técnicas de hibridación?	22
30.- ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico indirecto?	22
31.- ¿Qué características tienen los estudios serológicos?	22
32.- ¿Qué técnicas serológicas existen?	23
33.- ¿En qué se basan los métodos de enzimoimmunoanálisis?	23
34.- ¿Cómo se ha desarrollado la secuenciación del genoma vírico?	23
35.- ¿Cuáles son las nuevas generaciones de secuenciadores aplicables a la virología?	24
36.- ¿Cuáles son los requerimientos de la secuenciación masiva empleada en el estudio de los virus?	25
37.- ¿Cuáles son las etapas de un estudio mediante secuenciación masiva?	25
38.- ¿Cómo se lleva a cabo el análisis de datos ofertados del estudio de virus mediante secuenciación masiva?	26
39.- ¿Qué cabe conocer acerca de los linajes, variantes y mutaciones?	27
40.- ¿En qué consiste la iniciativa GISAID en el ámbito de la virología?	27
41.- ¿Qué datos oferta la iniciativa GISAID?	28
Viriasis Emergentes	29
42.- ¿A qué se denomina como viriasis emergente?	29
43.- ¿Cuáles son los mecanismos que facilitan la aparición de las infecciones víricas emergentes?	29
44.- ¿Se trata de un fenómeno nuevo?	29
45.- ¿Con qué se correlaciona la amplia diversidad de patógenos emergentes?	30
46.- ¿Existen condiciones de la vida actual favorecen estos saltos de virus zoonóticos?	30
47.- ¿Cuál es el “perfil” del virus emergente “modelo”?	31
48.- ¿Cómo se explica el fenómeno de la aparición de nuevos virus o el resurgimiento de los ya conocidos?	31

49.- ¿Influyen las modificaciones en la demografía y los comportamientos humanos en la emergencia de las enfermedades víricas?	31
50.- ¿Qué cabe indicar en la emergencia de las infecciones víricas de las actividades en relación con la industria o la asistencia?	32
51.- ¿Qué cabe señalar con relación a las viriasis emergentes de los cambios asociados al desarrollo de la agricultura?	32
52.- ¿Qué parece oportuno señalar acerca del cambio climático?	33
53.- ¿Qué aspectos son notorios de las desigualdades sociales?	33
54.- ¿Qué aspectos están relacionados con el comercio y viajes internacionales?	34
55.- ¿Qué implican las medidas de Salud Pública e infraestructuras insuficientes?	34
56.- ¿Qué implicación tiene la adaptación del virus?	35
57.- ¿Cuáles se pueden considerar como factores que influyen en la introducción, establecimiento y diseminación de un nuevo patógeno?	35
Evolución y Ecología virales	37
58.- ¿A qué se debe la alta tasa de mutación de los virus con ARN en su genoma?	37
59.- ¿Cuáles son las ventajas evolutivas de esta alta tasa de mutación para la adaptación de los virus?	38
60.- ¿La alta letalidad del virus puede suponer una desventaja para el mismo?	38
61.- ¿Se dispone de alguna forma de controlar y cortar el flujo biológico evolutivo de este tipo de virus?	38
62.- ¿Qué significa por ejemplo que el virus Ébola tiene un reservorio zoonótico?	39
63.- ¿Por qué es difícil eliminar los virus zoonóticos si hemos logrado erradicar la viruela y controlar otros agentes etiológicos como la polio?	39
Algunos agentes virales emergentes y reemergentes	41
64.- Coronavirus causante del SARS (SARS-CoV-1)	41
65.- Virus de la gripe A pandémico de 2009	42
66.- Gripe aviar	43
67.- Gripe porcina	44
68.- Virus Nipah y Hendra	44

69.- Virus del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS)	45
70.- Virus “West Nile”	46
71.- Virus Ebola.	47
72.- Hantavirus	48
73.- Virus Dengue	48
74.- Virus de la Encefalitis Japonesa	49
75.- Virus de la Fiebre Amarilla	50
76.- Virus de la Fiebre del Valle del Rift	51
77.- Virus Chikungunya.	53
78.- Virus Zika	54
79.- Virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo.	56
80.- Virus Toscana	57
81.- Virus Usutu	59
82.- Metapneumovirus humano	60
83.- Bocavirus	61
84.- SARS-CoV-2.	61
85.- SARS-CoV-2 en clínica: COVID-19.	62
86.- Las variantes genómicas del SARS-CoV-2	63
87.- Coronavirus y los animales.	64
88.- Virus de la Encefalitis Equina Venezolana.	65
89.- Virus de la Fiebre Hemorrágica Argentina	66
90.- Virus de la Encefalitis Equina del Este.	66
91.- Virus de la Encefalitis Equina del Oeste	67
92.- Encefalitis de San Luis.	68
93.- Virus de la Encefalitis Transmitida por Garrapatas	68
94.- Virus Tahyna	69
95.- Dabie Bandavirus o virus SFTS	70
96.- Virus de la Inmunodeficiencia Humana	70
97.- Otros retrovirus humanos: HTLV-I y HTLV-II	72
98.- Enterovirus humano D68.	73
99.- Enterovirus 71	73
100.- Virus Lloviu.	74
Cien referencias para consulta	75

INTRODUCCIÓN

El interés que se ha suscitado por la Virología está fuera de toda duda. La vigente realidad que rodea a la pandemia originada por el SARS-CoV-2 ha popularizado un área de conocimiento que tradicionalmente permanecía vinculada al interés de los especialistas en distintas disciplinas biosanitarias.

Por nuestro perfil profesional interdisciplinar hemos querido reunir en un pequeño texto algunos conceptos útiles relativos a los virus emergentes y a su impacto en la Salud. La visión complementaria que se obtiene a partir de los ámbitos que integran el movimiento “One Health” (salud humana, sanidad animal y cadena agroalimentaria) sesgan de manera deliberada nuestras aportaciones. Hemos adoptado el estilo, ya alumbrado en anteriores obras, de preguntas y respuestas en aras a su amenidad estableciendo una estructura que abarca desde los conceptos genéricos hasta los agentes específicos.

Si resulta de utilidad a cuantos lo consulten, nuestro esfuerzo, al igual que el de la Compañía Seqirus que soporta su edición y a la que expresamos nuestra gratitud, se verán plenamente recompensados.

Primavera de 2021

Los Autores

CONCEPTOS GENERALES



1.- ¿Qué entendemos bajo el concepto de Virus?

Desde un punto de vista global, los virus son un grupo de agentes infecciosos que están constituidos esencialmente por una o varias cubiertas proteicas que albergan en su interior un ácido nucleico y algunas enzimas.

Genéricamente poseen tres características que les otorgan una particularidad propia en relación con otros seres vivos, si bien ellos mismos no forman parte del árbol de la vida. En primer término, contienen un único tipo de ácido nucleico en su genoma, o bien un ácido desoxirribonucleico (ADN) o bien ácido ribonucleico (ARN). En segundo lugar, se reproducen a partir de su material genético por replicación. En tercera instancia, se comportan como parásitos intracelulares estrictos, dependiendo su supervivencia de la capacidad de la partícula vírica (virión) para infectar una célula y dirigir la dotación enzimática de ésta para sintetizar nuevas partículas víricas.

2.- ¿Cuál es la hipótesis más verosímil acerca de su origen?

La hipótesis más plausible acerca de su origen es que derivan de material genético celular que ha adquirido una independencia funcional. Los virus que tienen interés en clínica se consideran integrantes de la clase general de los virus que infectan a los vertebrados. La cuestión de la naturaleza se ha complicado con el conocimiento de otros elementos genéticos independientes que se comportan como agentes biológicos subcelulares.



3.- ¿Qué otros agentes subcelulares se conocen?

Entre estos cabe citar los “viroides”, formados por moléculas de ARN de escaso peso molecular, desprovistos de cubierta proteica y con capacidad patogénica para las plantas; no se ha descrito hasta la actualidad ningún caso de infección humana.

Otros elementos son los denominados “satélites”, formados por moléculas de ARN o ADN dotados de una cubierta proteica no codificada en su genoma, que depende para su multiplicación de la coinfección de la célula hospedadora por un virus auxiliar. Estructuralmente no forman parte del genoma del virus asociado y su secuencia no tiene homología con la del ácido nucleico de aquel. Se han descrito algunos satélites con relevancia en patología humana como el virus de la hepatitis Delta y los Dependovirus.

Finalmente cabe aludir, a pesar de la polémica que ello suscita, a los “priones”, con estructura muy simple en la que no intervienen ácidos nucleicos y que están constituidos por glucopéptidos, de bajo peso molecular que se evidencian como fibrillas en el seno de la sustancia amiloide de los tejidos del hospedador infectado. La información para la replicación de estas “proteínas infecciosas” está codificada en el ácido nucleico de la célula hospedadora sin expresarse normalmente, desde el punto de vista patogénico se implican en procesos degenerativos del sistema nervioso central y otro tipo de entidades relacionadas.

4.- ¿Qué modelos existen acerca de la interacción de los virus y las células?

Existen dos modelos básicos de interacción de los virus con las células. De una parte, la infección aguda, en la que se obtiene como resultado tanto la multiplicación viral como la lisis celular. De otra, la denominada infección persistente, potencialmente originada a su vez por una infección crónica, en que el virus adopta un estado de replicación mantenida que no condiciona la muerte de la célula infectada; o bien por una infección latente debida a la integración del ácido nucleico vírico en el genoma de las células hospedadoras y conservando la posibilidad de reactivarse posteriormente. Se conoce también la existencia de determinados virus con capacidad oncogénica.

5.- ¿Qué elementos integran la estructura de los virus?

La estructura de un virión está integrada por dos elementos obligados: un ácido nucleico y una cubierta proteica que lo recubre, denominada

cápside. Al conjunto de ambos se le denomina nucleocápside y los virus así constituidos se conocen como virus desnudos.

Otros poseen además de los citados un tercer elemento estructural denominado membrana de envoltura o peplos, que suele adquirirse a partir de membrana de la célula que infectan. Los virus que poseen esta última estructura son los conocidos como envueltos. Todas las proteínas que componen la estructura del virus se denominan proteínas estructurales.

6.- ¿Dónde se contiene la información genética de los virus?

La información genética del virión está contenida en su ácido nucleico, que en cada virus es de un solo tipo, o bien ARN (ribovirus) o bien ADN (desoxirribovirus), constituyendo éste un criterio para efectuar su clasificación. Los virus ADN presentan un genoma que en unos casos es lineal como en los *Parvovirus* y en otros con disposición circular como en el caso de *Herpetovirus* (Herpes), *Poxvirus* (viruela) o *Adenovirus*, y puede ser plano o hiperenrollado y con una amplia variedad en el rango de sus pesos moleculares.

Los virus ARN presentan un genoma habitualmente lineal, que en ocasiones se dispone en varios segmentos, lo cual favorece la recombinación genética entre diferentes cepas.

7.- ¿Qué se conoce como “tipo de simetría” de un virus?

La cápside está constituida por la agrupación de subunidades proteicas denominadas capsómeros, los cuales pueden adoptar diferentes formas geométricas siguiendo un modelo de simetría que representa un segundo esquema para la clasificación de los virus. Básicamente existen cuatro tipos de simetría: icosaédrica, helicoidal, mixta y compleja. La nucleocápside puede estar desnuda o envuelta por una membrana de naturaleza lipoproteica que, a su vez, puede estar provista de proyecciones glucoproteicas.

La membrana de envoltura es un elemento estructural facultativo que convierte a los virus que la poseen en envueltos, utilizándose su presencia como un criterio de clasificación. Esta membrana de envoltura puede poseer también proyecciones de naturaleza proteica o glucoproteica codificadas por el propio genoma vírico, denominadas peplómeros o espículas, capaces de fijarse a receptores celulares. Desde el punto de vista funcional, lejos de constituir un elemento de protección de los virus favorece su destrucción por diversos agentes físico-químicos, tales como el éter, detergentes, sales biliares y los cambios de temperatura.

8.- ¿Dónde tiene lugar la multiplicación vírica?

Los virus, debido a su simplicidad, sólo pueden multiplicarse en el interior de una célula, utilizando los sistemas metabólicos de ésta en su provecho. En este proceso se benefician de la dotación enzimática celular, pero también son capaces de inducir la síntesis de enzimas de uso exclusivo en la replicación vírica, que representan además dianas potenciales para los antivirales.

9.- ¿En qué consiste la adsorción del virión a la superficie de las células a las que infecta?

En primer lugar, la adsorción del virión a la superficie celular es facilitada por la interacción entre proteínas de la superficie viral y receptores específicos de la membrana celular. Se conoce que determinados virus son capaces de unirse a más de un tipo de receptor de la célula hospedadora y a su vez utilizar vías alternativas de los receptores específicos para adsorberse a las células diana, ampliando así las estirpes celulares susceptibles de infección.

10.- ¿Cómo se realiza la penetración del virus en el interior de las células?

La penetración del virión en el interior de la célula difiere según los virus. Aquellos provistos de envoltura la funden con la membrana celular, mientras que los desnudos la atraviesan por un mecanismo similar a la endocitosis. El paso siguiente es la decapsidación y liberación del ácido nucleico del interior de la cápside, que puede realizarse al mismo tiempo que la penetración, o más tardíamente en una o varias etapas y, por lo general, depende de enzimas propios o de los celulares inducidos por la adsorción vírica.

11.- ¿Cómo se realiza la síntesis de los nuevos virus?

Una vez dentro de la célula el virus debe iniciar la síntesis del ácido nucleico y de las proteínas y para ello debe transcribir, replicar y traducir su información genética en múltiples nuevas copias de su ácido nucleico y proteínas estructurales. Las estrategias de replicación varían según el tipo de ácido nucleico viral.

12.- ¿Cómo se replican los Ribovirus?

Los ribovirus se replican en el citoplasma, a excepción de los integrantes en la familia *Orthomyxoviridae* y, de modo esquemático, pueden hacerlo de tres formas:

En los virus con ARN monocatenario con polaridad positiva, éste puede actuar directamente como ARN mensajero (ARNm) y ser traducido a proteínas en los ribosomas de la célula diana. Cuando el ARN genómico tiene polaridad negativa requiere una estrategia diferente, ya que este ARN no puede actuar directamente como ARNm. Para ello contienen una ARN polimerasa dependiente de ARN, que transcribe un segmento de ARN de polaridad positiva a partir de los ARN genómicos originales de polaridad negativa. Estos ARNm de polaridad positiva ya pueden actuar como moldes para la replicación de nuevos ARN genómicos de polaridad negativa.

Los virus con ARN segmentado (tanto si es monocatenario como si es bicatenario) poseen una ARN polimerasa que es ARN dependiente e interviene de manera decisiva en su replicación.

En los Retrovirus su ARN genómico presenta polaridad positiva y es monocatenario y, sin embargo este ARN no puede utilizarse directamente como ARNm. Por ello es transcrito a ADN a través de una ADN polimerasa dependiente de ARN, codificada por el virus (transcriptasa inversa). El ADN se integra en el genoma celular y a partir de este ADN proviral integrado se efectúa la expresión de los genes víricos y la replicación viral.

13.- ¿Cómo se replican los Desoxirribovirus?

Los desoxirribovirus no han desarrollado estrategias de replicación tan complicadas como las de los ribovirus. En términos generales, tras la decapsidación el ADN viral se replica en el interior del núcleo de la célula, a excepción de los *Poxvirus* y conceptualmente este proceso se desarrolla en tres fases, utilizando fundamentalmente para la transcripción enzimas de origen celular.

En la fase precoz, una pequeña parte del genoma vírico se transcribe a ARNm precoces por la acción de una ARN-polimerasa celular dependiente del ADN. Estos ARNm migran al citoplasma donde son traducidos a proteínas precoces que poseen esencialmente funciones reguladoras y que codifican para enzimas tales como la ADN-polimerasa.

En una fase intermedia ocurre la replicación del ADN mediante la acción de las ADN-polimerasas ya citadas, y con ello, se efectúa la producción de un gran número de copias de ADN viral de acuerdo con un modelo semiconservativo similar al de las células eucariotas.



En la fase tardía, los ADN neoformados sirven de matriz para una segunda transcripción que conduce a la síntesis de ARNm tardíos, que serán traducidos a proteínas estructurales que, a su vez, configuran el nuevo virión.

14.- ¿En todos los virus su material genético es suficiente para la replicación viral?

En algunos virus la dotación de su ácido nucleico no permite una replicación completa (virus defectivos) y es necesario que se multipliquen en presencia del ciclo replicativo de otro virus (complementarios) que permite completar el ciclo replicativo de aquellos.

Para la replicación del ácido nucleico se necesitan proteínas precoces, generalmente enzimas del tipo ARN y ADN-polimerasas, posteriormente tiene lugar la síntesis de las proteínas tardías estructurales del propio virus, de las reguladoras que modulan el grado de expresión viral y de las proteínas no estructurales, que aparecen en la célula en el curso de la replicación vírica, pero que no integran el virión maduro.

15.- ¿Qué es el ensamblaje y liberación del virus?

Existe tras la síntesis de ácido nucleico y proteínas una etapa en la que se produce su ensamblaje, conducente a la formación de nucleocápside en el núcleo (virus ADN) o en el citoplasma (virus ARN). Finalmente tiene lugar la liberación, que en los virus desnudos se produce por lisis celular y en los envueltos por gemación a través de la membrana celular, bien sea nuclear o citoplasmática, a la que se incorporan determinadas proteínas virales originando la membrana de envoltura.

16.- ¿Cuáles son las vías de transmisión de los virus?

Las vías de transmisión fundamentales de los virus son la aérea, la digestiva, la piel, las mucosas (orofaringe, conjuntiva, tracto genital), la sangre, la recepción de órganos para trasplante, la transplacentaria y a través de vectores.

17.- ¿Cómo es capaz de infectar un virus?

El determinante fundamental de la capacidad de un virus para infectar una célula es la existencia de receptores en la superficie de ésta para las estructuras más externas del virión (membrana de envoltura o cápside).

Una vez que los virus se han adherido a sus receptores específicos a través de las puertas de entrada se inicia una etapa de la infección que consiste en la replicación vírica local. Desde el punto de vista clínico, esta fase puede ser asintomática u originar manifestaciones focales aisladas que en ocasiones se acompañan de sintomatología general.

A partir de la puerta de entrada, el virus puede adoptar cuatro estrategias básicas: permanecer localizado, propagarse por contigüidad (de célula a célula), extenderse por vía linfática y hemática produciendo una primera fase de viremia, o extenderse por vía nerviosa.

18.- ¿En qué consiste la "segunda fase" de viremia?

Los virus que llegan a las células del sistema mononuclear fagocítico de los ganglios, bazo o hígado pueden replicarse de nuevo, originando una segunda diseminación hemática conocida como segunda fase de viremia. A partir de ésta alcanzan sus órganos diana. La duración de cada uno de estos periodos condiciona la aparición y cronología de la sintomatología y semiología clínicas.

19.- ¿Cómo se clasifican los virus?

Los virus se clasifican de una manera simple, atendiendo al tipo de ácido nucleico que poseen, en ribovirus y desoxirribovirus. Además de los criterios mencionados en los apartados precedentes existen otros que tienen interés taxonómico. Entre ellos los más importantes y relacionados con el ácido nucleico son: el carácter mono o bicatenario, su polaridad (positiva o negativa), el carácter segmentado o no, y en los ácidos nucleicos bicatenarios la disposición conformacional de sus hebras. Se utilizan también como criterios para la clasificación la simetría de la cápside (icosaédrica, helicoidal, mixta, o compleja), el número de capsómeros, el lugar de replicación intracelular (nuclear o citoplasmático), la presencia o ausencia de membrana de envoltura, el diámetro del virión y la sensibilidad o resistencia al éter, cloroformo y otros solventes orgánicos.

20.- ¿Qué es el Comité Internacional de Taxonomía de Virus?

Los continuos descubrimientos de nuevos virus y la adopción de normas de nomenclatura correctas son objeto de mantenido estudio por parte del Comité Internacional de Taxonomía de Virus (<https://talk.ictvonline.org>),



quien cada varios años emite un Informe al respecto. En éste se establece una categorización jerárquica descendente en Ordenes, Familias, Subfamilias, Géneros y Especies, con niveles intermedios entre unos y otros. La designación que se adopta para denominar el orden de los virus es *virales*, la de las familias es *viridae*, para las subfamilias *virinae* y para los géneros "virus". Aunque la clasificación de la mayoría de los virus recogidos en familias y géneros está suficientemente establecida, existen otros que sufrirán modificaciones taxonómicas en los próximos años, así como virus pendientes de clasificación definitiva.

21.- ¿Qué Familias de virus pueden afectar a los seres humanos?

Las familias de ribovirus más importantes con interés en patología humana son: *Picornaviridae*, *Caliciviridae*, *Reoviridae*, *Togaviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae*, *Coronaviridae*, *Retroviridae*, *Bunyaviridae*, *Orthomyxoviridae*, *Paramyxoviridae* y *Rhabdoviridae*. Entre los desoxirribovirus con interés en patología humana cabe enumerar las siguientes familias: *Parvoviridae*, *Papovaviridae*, *Adenoviridae*, *Herpesviridae*, *Hepadnaviridae* y *Poxviridae*.

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO VIROLÓGICO



22.- ¿Qué estrategias diagnósticas existen para diagnosticar las infecciones víricas?

Los métodos para efectuar el diagnóstico microbiológico de las infecciones ocasionadas por virus no difieren de los empleados para el resto de las enfermedades infecciosas.

De una parte se sitúan los métodos directos, que son aquellos que permiten visualizar el virus, efectuar su aislamiento y cultivo, detectar sus antígenos o demostrar la presencia de su genoma.

De otra parte están los métodos indirectos, que documentan la existencia de anticuerpos (inmunoglobulinas, que traducen la respuesta inmunitaria humoral) frente al virus o a sus antígenos en el suero del paciente. En cualquiera de estas dos aproximaciones se pueden efectuar métodos de diagnóstico rápido. Se dispondrá también de métodos que evaluarán la respuesta inmunitaria de base celular.

23.- ¿Cuáles son los principales métodos de diagnóstico directo?

La planificación de una adecuada toma de muestras es un requisito común a todas las técnicas de diagnóstico directo. Entre ellos se encuentran la visualización, aislamiento y cultivo, la detección de antígenos y la determinación de ácidos nucleicos.

24.- ¿En qué consisten los métodos diagnósticos directos de visualización?

Los métodos de observación por microscopía convencional son útiles para visualizar alteraciones celulares generadas como consecuencia de la acción de los virus, tales como los cuerpos de inclusión o los corpúsculos elementales. En algunas infecciones víricas el diagnóstico específico se efectúa por examen histológico de determinados tejidos.

La microscopía electrónica tanto en su versión de observación directa con tinción negativa, como inmunomicroscopía o de barrido puede objetivar la presencia de viriones en distintas muestras clínicas.

25.- ¿Cuáles son los fundamentos de los métodos de diagnóstico directo basados en aislamiento y cultivo?

Los virus pueden crecer y aislarse a partir de células cultivadas *in vitro* sobre una superficie en la que forman una monocapa o en suspensión. Entre los requerimientos que exige la metodología de cultivos celulares cabe indicar la necesidad de utilizar medios de crecimiento y mantenimiento, compuestos por soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales, glutamina y distintas proporciones de suero bovino fetal. La identificación se puede confirmar mediante inmunofluorescencia con el empleo de anticuerpos monoclonales. Como métodos complementarios se pueden utilizar para la identificación la hemadsorción, la hemaglutinación, la interferencia, la inhibición metabólica y la neutralización.

En la actualidad está ampliamente difundido el empleo de una técnica para diagnóstico rápido que combina de una parte el cultivo celular y de otra la detección de antígenos víricos mediante inmunofluorescencia denominada "Shell vial". La monocapa celular crece en unos pequeños portaobjetos circulares incluidos en el fondo de los viales que contienen medio de cultivo, en los que se realiza la incubación de la muestra. En su procesamiento se combina la centrifugación previa a baja velocidad de la muestra sobre la monocapa, la incubación en un corto periodo (18-24 horas) y su posterior tinción con anticuerpos monoclonales. La ventaja fundamental es su rapidez y se ha aplicado con éxito en el diagnóstico de las infecciones por citomegalovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, parainfluenza, virus de la gripe, herpesvirus y virus varicela zóster.

26.- ¿Cómo se realizan los métodos de diagnóstico directo de detección de antígenos?

Desde el punto de vista aplicado la detección de antígenos puede realizarse mediante tres tipos de técnicas.

En primer término mediante inmunofluorescencia indirecta, empleando la tinción con anticuerpos monoclonales. La lectura de los resultados puede ser subjetiva o a través de sistemas de lectura objetivos.

Una segunda técnica es el ensayo de inmunoadsorción en solución (EIAS) con una amplia difusión, cuya utilización es rutinaria debido a la sencillez de su ejecución, la reproducibilidad de sus resultados y a su automatización. La modalidad más usada es el EIAS indirecto, en el que el soporte sólido está revestido de anticuerpos monoclonales dirigidos frente al antígeno vírico que se pretende detectar.

En tercer término son de amplia utilidad las técnicas de diagnóstico rápido que detectan antígenos mediante aglutinación con partículas de látex, aglutinación pasiva e inmunocromatografía. Por su sencillez metodológica se aplican con eficiencia en la detección de antígenos en muchos de los casos anteriormente citados.

27.- ¿Cuál es el fundamento de las técnicas de diagnóstico directo de demostración de ácidos nucleicos?

Los métodos moleculares de diagnóstico que permiten la detección de ácidos nucleicos están basados en la búsqueda y el reconocimiento del genoma vírico en la muestra clínica. Se pueden encuadrar en dos grandes modalidades: la amplificación genética de pequeñas regiones del genoma vírico y la hibridación con sondas complementarias del ácido nucleico del virus objeto de diagnóstico.

28.- ¿En qué consisten las técnicas de amplificación genómica?

Entre las técnicas de amplificación genómica la más utilizada es la basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tanto en su variante clásica o PCR a tiempo final, como la PCR a tiempo real. Uno de los principales inconvenientes de la PCR convencional o a tiempo final es que se trata de un método cualitativo o semicuantitativo, que muchas veces requiere la aplicación de una PCR secuencial (PCR anidada o *nested*-PCR) para obtener

una sensibilidad similar a la que se alcanza utilizando una PCR a tiempo real (que a su vez permite cuantificar, y la lectura de resultados en tiempo real), lo que comporta más carga de trabajo, un incremento del tiempo necesario hasta la obtención de los resultados y un mayor riesgo de contaminaciones.

Menos utilizado, aunque de elevada especificidad es el método NASBA (“Nucleic Acid Sequence-Based Amplification”) que se fundamenta en una retrotranscripción-amplificación y posterior detección basada en un método de electroquimioluminiscencia. Esta técnica puede utilizarse de modo isotérmico, al igual que la técnica LAMP (“Loop-mediated isothermal amplification”).

29.- ¿En qué consisten las técnicas de hibridación?

Las técnicas de hibridación permiten el procesamiento de una elevada cantidad de muestras por cada ensayo y entre ellas cabe destacar las basadas en PCR acoplada a enzimoimmunoanálisis (PCR-EIA) y los “microarrays” o biochips que posibilitan el análisis simultáneo de varios genes pertenecientes a un mismo organismo. La modalidad de PCR-EIA consiste en una amplificación cuyos productos se detectan mediante sondas en solución marcadas. La unión de la sonda se detecta mediante un enzimoimmunoanálisis cuyo anticuerpo es reactivo frente al marcador. Dentro de esta modalidad existen un ensayo que utiliza una tecnología denominada XMAP®, fundamentada en una PCR múltiple que origina productos de amplificación marcados con biotina que posteriormente son detectados mediante microesferas, en este caso marcadas con estreptavidina, y analizados con un instrumento Luminex (Luminex Corporation) cuya tecnología está basada en los principios de la citometría de flujo. El planteamiento es similar al de un microarray pero con la ventaja de utilizar sondas impresas sobre partículas en suspensión en lugar de fijarlas sobre una superficie con objeto de aumentar la sensibilidad.

30.- ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico indirecto?

Los métodos de diagnóstico indirecto se asimilan en el momento presente al estudio “serológico” y se fundamentan en términos generales en la demostración de anticuerpos específicos en el suero del paciente, frente al virus objeto de estudio.

31.- ¿Qué características tienen los estudios serológicos?

En primer término, cabe indicar que clásicamente se aconsejaba la conveniencia de extraer dos muestras de suero, una en el periodo agudo

y otra a las dos semanas, con la finalidad de valorarlas conjuntamente. En segundo lugar, se puede establecer el diagnóstico cuando se documenta un aumento en el título de anticuerpos de al menos cuatro veces entre las dos muestras de suero, precoz y tardío. En tercer lugar, cabe señalar que la demostración de anticuerpos del tipo IgM en el suero de un enfermo puede aceptarse como sugestiva de infección aguda o reciente en la mayoría de los modelos de infección vírica aguda. Finalmente, es útil asumir que en la mayoría de los modelos de las infecciones víricas no persistentes, la existencia de un valor detectable de anticuerpos de la clase IgG frente a un determinado virus, indica que un individuo es inmune frente al mismo.

32.- ¿Qué técnicas serológicas existen?

Existen diferentes técnicas de laboratorio útiles en el diagnóstico serológico. Conceptualmente pueden agruparse en dos grandes categorías. De una parte los métodos que ponen de manifiesto la reacción entre los antígenos víricos y los anticuerpos específicos del paciente, y de otra, los métodos en los que se utiliza el poder neutralizante de los anticuerpos sobre la infectividad vírica.

33.- ¿En qué se basan los métodos de enzimoimmunoanálisis?

En una técnica serológica de uso rutinario debido a su sencillez, fiabilidad y posibilidad de procesamiento de gran número de sueros de forma automatizada y semiautomatizada. La modalidad más utilizada es el Enzimoimmunoanálisis (EIA) indirecto. En él, los antígenos están fijados pasivamente sobre un soporte y se enfrentan a una dilución adecuada del suero del individuo. La presencia de anticuerpos unidos al Ag se pone en evidencia por la adición de anticuerpos anti-inmunoglobulinas conjugados con una enzima, que posteriormente se revela por la adición de un sustrato. Estas técnicas se presentan en equipos comerciales, son susceptibles de una lectura objetiva y poseen una alta sensibilidad y buena especificidad. Otras dos modalidades son las de inhibición competitiva y las de captura.

34.- ¿Cómo se ha desarrollado la secuenciación del genoma vírico?

La información más compleja y específica de los virus es su secuencia genómica, es decir la composición en última instancia de los nucleótidos cuya concatenación alberga la información que les permite llevar a cabo

su replicación y desarrollo. La secuencia completa del material genético de un virus se denomina genoma o borrador de genoma cuando este es incompleto. Esta información sirve para comprender desde la evolución y difusión de un determinado virus hasta su comportamiento en el contexto de un brote epidémico o de una pandemia.

Los inicios de la secuenciación se sitúan en 1975, año en el que Sanger y Coulson publicaron el primer método enzimático para secuenciar ADN a través de la incorporación de dideoxinucleótidos terminales, y en 1977 publicaron la secuencia del bacteriófago PhiX174, un año después que investigadores belgas que publicaran el genoma del bacteriófago MS2 en 1976. Una década más tarde aparecieron los secuenciadores automáticos, que primero empleaban geles y después capilares recubiertos de polímero.

A comienzos del siglo XXI surgieron nuevos métodos de secuenciación masiva, basados en la pirosecuenciación y las denominadas plataformas de “Next Generation Sequencing” (NGS). El desarrollo de esta técnica de secuenciación masiva se ha extendido tras aparecer la secuenciación por síntesis.

35- ¿Cuáles son las nuevas generaciones de secuenciadores aplicables a la virología?

En la actualidad es más apropiado emplear el término de “High-Throughput Sequencing (HTS)” o “secuenciación masiva”, porque han surgido nuevas generaciones de secuenciadores que aplican otras tecnologías de secuenciación en paralelo. Entre éstas se encuentra la secuenciación por ligación (“Sequencing by Oligonucleotide Ligation and Detection”) del equipo SOLiD —introducido en el mercado en 2007 por Life Technologies y ya descatalogado—, la secuenciación por síntesis y semiconducción del Ion Torrent, la secuenciación por síntesis en “clusters” de la compañía Solexa —luego, Illumina—, que apareció en su primer equipo GAII en 2006, y otros secuenciadores que fueron comercializados posteriormente, como el MiSeq, a partir de 2011. El MiSeq con una longitud de lectura de hasta 600 pares de bases ofrece ventajas a la hora de ensamblar los genomas víricos. Otros secuenciadores Illumina de mayor capacidad en términos de gigas de datos como el NextSeq y el NovaSeq o los pequeños Miniseq e iSeq se pueden emplear aumentando la profundidad de las lecturas. Una generación posterior de secuenciadores son los que emplean la secuenciación de molécula única (“Single Molecule Real-Time”, SMRT), como los equipos de secuenciación en nanoporos tanto portátiles como el MinION, como de mesa como el GridION y PromethION de Oxford Nanopore

Technologies (2014), y el equipo PacBio de Pacific Biosciences (2010), que permiten secuenciar moléculas más largas, de hasta 30 Kb.

36- ¿Cuáles son los requerimientos de la secuenciación masiva empleada en el estudio de los virus?

La aplicación de la secuenciación masiva al estudio de los virus, además de reducir los costes y el tiempo de análisis, genera una gran cantidad de información, que está cambiando el modo de cómo se realiza la investigación en virología. Por el momento, la secuenciación no es una técnica estandarizada para un laboratorio de diagnóstico clínico. Requiere un laboratorio de purificación de ADN/ARN de cierta calidad, con un flujo de trabajo en una sola dirección para evitar contaminaciones cruzadas, y extremada exactitud de pipeteo, porque se secuencian en el rango de picomoles. Si bien existen robots que automatizan el proceso a gran escala. Además, para rentabilizar la información que comporta disponer de un genoma, es deseable tener conocimientos bioinformáticos. La bioinformática aplica las matemáticas, la estadística y la computación al estudio biológico y requiere destreza básica en lenguajes de programación (Bash, Perl, Python y R, entre otros) y, preferentemente, también del uso de sistemas operativos basados en UNIX, como Linux y MacOs. Algunas compañías proveen de sistemas cerrados de secuenciación que proveen de la información final (especie, variantes, genes de interés como los de resistencia a antivirales, etc). Pero la disponibilidad del genoma anotado permite analizar otra información que puede ser de gran interés. Además los programas de ensamblado, anotación, búsqueda de mutaciones (SNPs, indels), etc. se actualizan con gran rapidez y están disponibles de forma gratuita en repositorios colaborativos como GitHub.

37- ¿Cuáles son las etapas de un estudio mediante secuenciación masiva?

La secuenciación masiva consta de cuatro etapas principales: la extracción del ADN o ARN de la muestra o aislado en cultivo, la preparación de las bibliotecas o librerías, la secuenciación propiamente dicha y el análisis bioinformático e interpretación de los resultados. Antes de introducir una muestra en el secuenciador, es necesario la preparación de bibliotecas (que denominaremos librerías) de un tamaño determinado, es decir, es preciso preparar los fragmentos que van a ser secuenciados. Ello implica dos acciones, la primera fragmentar el ADN, bien transcrito a partir de ARN o el



ADN vírico directamente, por métodos bioquímicos (enzimáticos) o físicos (nebulización o ultrasonido), la segunda amplificar el ADN en fragmentos por PCR, tal y como se realiza en el protocolo ARTIC para la secuenciación del SARS-CoV-2. Posteriormente se realiza el marcado de dichos fragmentos con índices (“barcoding”), para poder secuenciar a la vez múltiples muestras equimolecularmente (“multiplexear”). También conlleva el reparado de los extremos y la incorporación en los fragmentos de oligonucleótidos de dos tipos, el índice que hemos comentado para la secuenciación de múltiples muestras, y también se incorpora un oligonucleótido adaptador complementario a aquellos que hay prefijados en el soporte (“flow cell”) para ser secuenciados en clusters, en el caso de la tecnología Illumina. La forma de secuenciar puede ser en un sentido de la doble hebra de ADN “single-end sequencing” o en ambos, es decir, 5’ y 3’, en lo que se denomina “paired-end sequencing”.

38.- ¿Cómo se lleva a cabo el análisis de datos ofertados del estudio de virus mediante secuenciación masiva?

El análisis de datos conlleva una serie de etapas: el análisis primario (la generación de datos y el control de calidad), el secundario (alineamiento de fragmentos y ensamblado de referencia o de *novo*) y el terciario (generación de datos a partir de los resultados de la etapa de análisis secundario: anotación, búsqueda de mutaciones, variantes, genes de resistencia a antivirales, etc.). Una vez concluida la secuenciación, en los secuenciadores de nanoporos (Oxford nanopore) se obtiene un fichero FAST5 que necesita ser convertido a FASTQ. En los secuenciadores por síntesis (Illumina) se realiza en el propio secuenciador la conversión de los archivos BCL (“Binary Base Call”) a archivos FASTQ. Este tipo de archivo se obtiene para cada uno de los paired-ends, es decir, uno para el “forward” o secuencia sentido y otro para el “reverse” o secuencia antisentido correspondientes a cada muestra; dicho archivo contiene información del secuenciador, la secuencia propiamente dicha o “reads” y los datos de calidad (“phred score”) basados en código ASCII (en el que cada letra representa un valor numérico), de manera que una secuencia con phred score = 10 tiene un 90% de eficacia (1 base mal secuenciada por cada 10) y una secuencia con phred score = 30 tiene un 99,9% de eficacia (1 base mal secuenciada cada 1.000), este valor se denomina Q30.

A partir de este archivo FASTQ se realiza el filtrado por calidad en virtud de distintos parámetros y la eliminación de restos de oligonucleótidos como los índices.

Una vez que se obtiene la secuencia filtrada por calidad, se puede realizar el ensamblado del genoma para identificar la especie y el linaje contra bases de datos específicas o mediante el uso de herramientas bioinformáticas, como por ejemplo PANGOLIN 2.0 que denomina y asigna linajes en SARS-CoV-2. El genoma puede ser anotado para identificar genes de interés.

39.- ¿Qué cabe conocer acerca de los linajes, variantes y mutaciones?

La secuenciación de un genoma permite identificar y tipar un virus y estudiar su diversidad filogenética (filogenia en sentido laxo, ya que los virus no heredan su material genético de su predecesor, si no que se replican, por lo que en términos estrictos su clasificación es en dendrogramas o árboles de análisis de antecesores). El genoma también permite estudiar los patrones de transmisión global, además de identificar mutaciones que tengan efecto en la transmisibilidad, la inmunidad, la patogénesis o la virulencia. Hasta ahora todos los organismos se clasifican en un ranking taxonómico hasta el rango de especie, sin embargo, la disponibilidad de la información contenida en su genoma propicia que se investigue la asignación a cepas, variantes o linajes. Esto es debido a que todos los aislados de una misma especie no son 100% idénticos en su composición nucleotídica, ya que aparecen mutaciones como un subproducto natural de la replicación viral que le pueden conferir al virus una ventaja competitiva. Los virus de ARN suelen tener una mayor tasa de mutación que los virus de ADN. Los coronavirus, sin embargo, tienen menor poder de mutación gracias a una enzima que corrige errores. Las mutaciones son cambios en la secuencia, que pueden ser puntuales (SNPs), o inserciones o deleciones cuando afectan a varios aminoácidos. Las mutaciones pueden originar sustituciones de aminoácidos y se denominan no sinónimas, o no alterar la secuencia aminoacídica de la proteína que codifican y se denominan sinónimas. Los genomas que difieren en su secuencia se denominan variantes. Se puede considerar linaje como término sinónimo a variante, pero debe cumplir una serie de características que entre otras son la de surgir de un linaje ancestral en otra población geográficamente distinta y exhibir una o más diferencias de nucleótidos con dicho origen.

40.- ¿En qué consiste la iniciativa GISAID en el ámbito de la virología?

Cabe remontarse década y media para recordar que una carta publicada en agosto de 2006 en la revista Nature motivó la creación en 2008 de la iniciativa GISAID (“Global Initiative on Sharing All Influenza



Data”) que permite la disponibilidad inmediata de genomas de los virus gripales de origen humano y animal y desde el pasado 10 de enero de 2020 GISAID comenzó a ser también un repositorio genómico del SARS-CoV-2. Recibe apoyo administrativo de Freunde von GISAID e.V. una asociación registrada sin fines de lucro en Munich (Alemania), organizada y operada exclusivamente con fines benéficos, científicos y educativos. La web está alojada por el Ministerio de Agricultura y Alimentación, del gobierno federal alemán y recibe apoyo público-privado de los CDC norteamericanos (“Centers for Disease Control and Prevention”), el gobierno de Singapur a través de su Agency for Science, Technology and Research (A*STAR), la Fundación Sanofi Pasteur y la compañía SEQIRUS. Además, la OMS a través de sus Centros de Vigilancia GISRS, (Global Influenza Surveillance and Response Systems) y los laboratorios de referencia de la OIE/FAO (World Organisation for Animal Health and Food and Agriculture Organization) proporcionan supervisión científica en el desarrollo de esta plataforma.

41.- ¿Qué datos oferta la iniciativa GISAID?

GISAID almacena los genomas ARN y datos clínicos y epidemiológicos de los virus gripales y del SARS-CoV-2. El registro más antiguo es un genoma de virus gripal del 7 de noviembre de 1985. Esta infraestructura de alojamiento de datos genéticos de los influenzavirus permite que investigadores, incluidos los expertos de la OMS y de numerosas compañías farmacéuticas, pueden anticipar cada año el desarrollo de vacunas como la de la gripe. Pero también ha permitido una respuesta rápida ante la crisis desatada por el SARS-CoV-2. A 31 de marzo de 2021 GISAID alberga 398.758 secuencias del genoma del virus de la gripe y 930.963 de SARS-CoV-2. Para tener acceso a los datos es preciso registrarse y aceptar las condiciones de uso, que entre otros requerimientos obliga a agradecer el empleo de sus datos y limita el mostrarlos o compartirlos fuera de esta comunidad.

Además de un repositorio, existen dos herramientas de búsqueda multifactorial en la web de GISAID: EpiFlu™ y EpiCoV™. Es posible rastrear y seleccionar genomas para descargarlos por fecha o lugar de aislamiento, país, subtipo, hospedador, laboratorio que deposita los datos, etc., e incluso una vez seleccionados se puede utilizar la herramienta blast (“Basic Local Alignment Search Tool”) y obtener un alineamiento múltiple de secuencias (“multiple sequence alignment, msa”).

VIRIASIS EMERGENTES



42.- ¿A qué se denomina como viriasis emergente?

La denominación “viriasis emergentes” hace referencia tanto a las infecciones víricas de nueva aparición en la población, como a aquellas previamente conocidas cuya incidencia o distribución geográfica sufre un rápido aumento.

43.- ¿Cuáles son los mecanismos que facilitan la aparición de las infecciones víricas emergentes?

En primer término mediante la aparición de un virus desconocido por la evolución de una nueva variante.

En segundo lugar a través del traspaso de la barrera de especie, lo que condiciona la introducción en un huésped de un virus existente en otra especie.

Y en tercera instancia por la diseminación de un determinado virus a partir de una pequeña muestra poblacional (humana o animal), que actúa como nicho ecológico, en la que aquel surgió o fue originariamente introducido.

44.- ¿Se trata de un fenómeno nuevo?

Aunque este fenómeno no es nuevo, existe una creciente preocupación internacional por su notable incremento, detectado fundamentalmente en las cuatro últimas décadas. Durante éstas se han descrito un número importante de nuevos virus cuya consideración como causantes de enfermedades

emergentes reviste mantenida actualidad. Además, un número elevado de virus ya conocidos han resurgido, siendo especialmente destacables algunos arbovirus como Dengue, “West Nile”, Fiebre Amarilla, Encefalitis Japonesa, Fiebre del Valle del Rift y Chikungunya, entre otros.

Cabe distinguir, sin embargo, las infecciones emergentes o reemergentes de aquellas derivadas de descubrimientos producidos gracias a los recientes avances tecnológicos que han conseguido identificar patógenos que circulan desde hace mucho y cuyos efectos son ampliamente conocidos.

45.- ¿Con qué se correlaciona la amplia diversidad de patógenos emergentes?

La enorme diversidad de patógenos emergentes y reemergentes se correlaciona con una gran variabilidad de ciclos biológicos, rutas de transmisión, patogenicidad y epidemiología. Se ha determinado que la capacidad de emerger se relaciona con algunos taxones (grupos de clasificación) de patógenos más que con otros, con ciertas rutas de transmisión y con un amplio espectro de huéspedes.

La mayoría de los virus emergentes son zoonóticos, siendo los que infectan animales domésticos y silvestres los que requieren mayor atención. Entre los animales implicados se incluyen fundamentalmente los vertebrados tales como roedores, primates y murciélagos, así como las aves. El peligro de estos virus viene dado por su capacidad de salto interespecífico pudiendo así afectar a una nueva población que no ha desarrollado ningún tipo de inmunidad ni respuesta protectora frente al nuevo agente.

46.- ¿Existen condiciones de la vida actual favorecen estos saltos de virus zoonóticos?

Está bien probado que las zoonosis se transmiten generalmente a través de vectores. Teniendo en cuenta su modo de transmisión el mayor número de zoonosis corresponde a las viriasis transmitidas por artrópodos (fundamentalmente los de vectores generalistas), seguidos de los que requieren contacto indirecto (a través de alimentos o agua) y finalmente los de contacto directo.

Ciertas condiciones de la vida actual favorecen estos saltos y cabe realizar una mención especial a los xenotrasplantes y otras infecciones adquiridas a través de bioproductos (tal como la contaminación con SV40 de ciertos lotes de las vacunas para la polio que tuvo lugar en la década de los

50 del siglo pasado) que podrían introducir en un individuo inmunodeprimido patógenos que hayan escapado a los métodos convencionales asociados a la detección de agentes infecciosos.

47.- ¿Cuál es el “perfil” del virus emergente “modelo”?

Existen varias características comunes a la mayoría de los virus emergentes y reemergentes, lo que permite establecer un perfil de “virus emergente modelo”. Este obedecería a un virus con genoma ARN, zoonótico, transmitido por vectores, que sobrevive en reservorios (aquellas especies animales susceptibles de ser infectadas pero no padecen la enfermedad), capaz de utilizar receptores conservados en muchas especies, potencialmente transmisible entre humanos y cuyo ecosistema se encuentra en áreas que están sufriendo cambios ecológicos, demográficos o sociales.

48.- ¿Cómo se explica el fenómeno de la aparición de nuevos virus o el resurgimiento de los ya conocidos?

El fenómeno de la aparición de nuevos virus o el resurgimiento de los ya conocidos no resulta explicable con modelos simples. La mayoría de los autores coincide en señalar que se trata más bien de una interacción de factores que abarcan tres aspectos fundamentales: la población susceptible, el propio virus y el entorno de ambos. Algunos de los factores que contribuyen a facilitar la emergencia de infecciones víricas son Demográficas, Climáticas, Desigualdades sociales, Comercio y Viajes internacionales, Infraestructura y Medidas de Salud Pública y Evolución viral.

49.- ¿Influyen las modificaciones en la demografía y los comportamientos humanos en la emergencia de las enfermedades víricas?

Está bien probado que la inmigración desde áreas rurales a las ciudades implica grandes cambios demográficos. La OMS considera que en el año 2025 el 65% de la población mundial vivirá en ciudades. Los viajes y la inmigración tras conflictos armados también suponen grandes movimientos de poblaciones. Así a finales de la década pasada unos 140 millones de inmigrantes trabajaban legal o ilegalmente en otro país. El número total de desplazados y refugiados alcanzó en 2019 el récord de 79,5 millones, cerca del 1% de la población mundial, según destacó un informe del Alto Comisionado de las Naciones Unidas para los Refugiados (ACNUR).

Una situación que ilustra cómo el comportamiento afecta a la aparición y diseminación de nuevas infecciones y de qué modo estos nuevos agentes infecciosos influyen en la conducta humana es el caso de los Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o el SARS-CoV-2.

50.- ¿Qué cabe indicar en la emergencia de las infecciones víricas de las actividades en relación con la industria o la asistencia?

Está descrito que en la industria alimentaria, como en otras, se tiende hacia la obtención de mayores volúmenes de producto por unidad de tiempo. Esto favorece una rápida expansión de los agentes infecciosos presentes en productos contaminados que escapan a los controles pertinentes. Si bien son pocos los casos en los que la Industria Alimentaria se ha visto implicada en la ocurrencia de agentes víricos emergentes, no así en su transmisión, por lo que está sometida a estrictos controles sanitarios.

Algunas prácticas sanitarias también se han visto involucradas en eventos importantes de transmisión. Tanto los VIH como los Virus de las Hepatitis B y C se transmitieron a través de productos utilizados en donaciones de sangre cuando todavía no se hacía un control rutinario de estos patógenos.

En el ámbito sanitario se ha sufrido también en los últimos tiempos importantes infecciones nosocomiales entre las que cabe destacar infecciones por Ebola, Lassa, o los Coronavirus productores del SARS y SARS-CoV-2, entre otros.

51.- ¿Qué cabe señalar con relación a las viriasis emergentes de los cambios asociados al desarrollo de la agricultura?

Resultan asimismo importantes los cambios asociados al desarrollo de la agricultura ya que se han dedicado al cultivo agrícola terrenos tradicionalmente silvestres. Estos cambios han producido brotes de ciertos agentes, en su mayoría zoonóticos, con altas tasas de letalidad. Algunos de ellos son: Virus Hantaan transmitido por el roedor *Apodemus agrarius* que habita en campos de arroz e infecta a la población durante la recogida del cereal; el Virus Junín (Fiebre Hemorrágica Argentina) que se vió afectado por la conversión de campos de hierba a maizales lo cual favoreció la expansión del roedor reservorio, el ratón maicero (*Calomys musculus*), aumentando así los casos de infección en humanos o la emergencia de virus de la Gripe aviares que parece tener origen en granjas chinas de patos, que pueden actuar como

reservorios, y cerdos, que favorecen la mezcla y generación de nuevas cepas gripales con capacidad de infectar al ser humano.

Otro factor importante es el agua puesto que mosquitos y otros artrópodos se alimentan en aguas estancadas siendo por lo tanto la construcción de pantanos, cambios de curso de ríos o almacenamiento de la misma en recipientes factores que favorecen la expansión de vectores y virus como Dengue (transmitido por mosquitos, principalmente *Aedes aegypti*), Encefalitis Japonesa (cuyos vectores son mosquitos de los géneros *Aedes* y *Culex* (principalmente *C. tritaeniorhynchus*, *C. annulus*, *C. fuscocephala* y *C. gelidus*) o Fiebre del Valle del Rift (por picadura de mosquitos infectados, sobre todo de los géneros *Aedes* y *Culex*, y también es posible la transmisión por moscas hematófagas).

52.- ¿Qué parece oportuno señalar acerca del cambio climático?

Los cambios del hábitat pueden afectar de manera muy notoria al grado de dispersión de los virus cuyo huésped es un animal y en especial de los transmitidos por vectores. Además de las temperaturas y el calentamiento global asociado, que favorece la expansión y asentamiento de vectores desde áreas tropicales a zonas templadas, la disponibilidad de agua, tal como se ha mencionado previamente, es un factor clave. Parece que en la aparición de Hantavirus causantes del Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH) en EEUU, que coincidió con un incremento de Hantavirus en Europa, el clima jugó un papel importante pues se produjeron un invierno y una primavera extremadamente suaves y húmedos que favorecieron el aumento de la población de roedores y por tanto su contacto con la población humana.

53.- ¿Qué aspectos son notorios de las desigualdades sociales?

Algunos de los factores que afectan a la población son el incremento en la media de edad, mayores niveles de inmunosupresión, mayor exposición a radiaciones UVA, stress, etc, pero sobre todo conviene considerar las desigualdades sociales. La pobreza favorece la aparición y asentamiento de nuevos agentes infecciosos. Así por ejemplo en la epidemia ocurrida en Zaire en 1976 provocada por el virus Ébola las personas afectadas fueron aquellas que no contaban con los medios necesarios para mantener adecuadas condiciones sanitarias mientras que las personas con mayor estatus económico no se infectaron.

Además, muchas de las enfermedades reemergentes reaparecen tras mantenerse en una bolsa de población, caracterizada en muchas ocasiones por niveles altos de pobreza, desde donde el agente infeccioso se expande.

54.- ¿Qué aspectos están relacionados con el comercio y viajes internacionales?

A lo largo de la historia los viajes han conllevado en muchas ocasiones la expansión de enfermedades. La rata y con ella las enfermedades infecciosas asociadas fueron transportadas a Europa en barco desde Asia a través, probablemente, de la ruta de la seda. La viruela fue llevada desde Europa al Nuevo Mundo por los conquistadores españoles. El comercio de esclavos desde África incorporó el mosquito *Aedes aegypti* y la fiebre amarilla a Europa y América.

En la actualidad debido a los grandes avances en comunicaciones y al mayor acceso de la población general a grandes viajes este factor cobra una mayor importancia ya que infecciones que aparecen en cualquier parte del mundo pueden atravesar continentes enteros en días o semanas. Así, el mosquito *Aedes albopictus*, vector potencial para un elevado número de arbovirus y de gran agresividad, ha sido diseminado por todo el Mundo al haber sido transportado en cargamentos de neumáticos provenientes en principio de Asia y después de cualquier lugar con presencia del vector. Sin embargo, la pandemia ocasionada por el Coronavirus SARS-CoV-2 causante de la Covid-19 es tal vez el ejemplo que mejor ilustra este aspecto.

Los virus pueden viajar en su vector o también ser portados por un enfermo extendiéndose las consecuencias más allá del viajero a la población y al ecosistema. Existen numerosos motivos para viajar: ocio, negocios, inmigración, refugiados, peregrinos, misioneros, cooperantes, marinos mercantes, estudiantes, trabajadores temporales, ejércitos, fuerzas de paz, etc. Más de 1.400 millones de personas viajaron por el mundo en 2019 según la Organización Mundial del Turismo.

55.- ¿Qué implican las medidas de Salud Pública e infraestructuras insuficientes?

Además de unas medidas sanitarias y de higiene adecuadas, los sistemas de salud pública deben ser capaces de dar una respuesta adecuada tanto a nivel de prevención como de diagnóstico y tratamiento. Tanto los pasados brotes causados por el Coronavirus causante del SARS como la pandemia del

SARS-CoV-2 son un buen ejemplo. En ambos casos, aun con matices parece que las autoridades sanitarias locales adolecieron de rapidez al dar una respuesta. Esto implicó que las medidas se tomaran cuando ya la infección estaba demasiado extendida en el primer caso y en el segundo era pandémica.

56.- ¿Qué implicación tiene la adaptación del virus?

Los agentes infecciosos son organismos vivos y dinámicos con capacidad de adaptación al medio. Esto es especialmente importante en los virus cuyo genoma es ARN ya que sus polimerasas presentan una tasa de error muy elevada facilitando el cambio rápido en estos agentes. Una situación típica la constituyen las reinfecciones anuales por diferentes cepas de virus gripales producidas por pequeños cambios genómicos ("shift" antigénico) que hacen que los sitios antigénicos se modifiquen y escapen a la respuesta inmune generada en la población frente a otras cepas.

57.- ¿Cuáles se pueden considerar como factores que influyen en la introducción, establecimiento y diseminación de un nuevo patógeno?

En el análisis de los factores que favorecen la emergencia y la reemergencia de las infecciones víricas, se deben considerar los factores que influyen tanto en la introducción de un nuevo patógeno en la población como los que intervienen en su establecimiento y posterior diseminación.

Una vez que el nuevo patógeno se establece en la población humana, su diseminación geográfica y la magnitud de los brotes dependen esencialmente de la vía de transmisión y de la rapidez de su distribución a nuevos grupos poblacionales así como del periodo de viremia, de la letalidad asociada y del número inicial de infectados. Sin embargo, la capacidad de los servicios de salud para controlar la infección en la población es el factor principal que determina el impacto de la misma.



58.- ¿A qué se debe la alta tasa de mutación de los virus con ARN en su genoma?

Los virus ARN, como en el caso del Ébola o de la Gripe entre otros, poseen mecanismos muy poco fiables de replicación de su material genético debido a la existencia de ARN polimerasas con muy poca capacidad para la corrección de errores.

Esto provoca que el virus sufra cambios genéticos de forma bastante frecuente durante el proceso de infección de un paciente, generando cambios continuos en las proteínas que poseen capacidad antigénica (generación de respuesta en el individuo infectado) escapando de forma continua de la acción del sistema inmune (8×10^{-4} nucleótidos por año en el caso del virus Ébola, y 2.0×10^{-6} nucleótidos por cada ciclo infeccioso en el caso de la gripe). En este sentido, esta es la causa por la que las vacunas frente al virus de la gripe necesitan adecuarse cada año a las nuevas cepas circulantes. En el caso del Ébola, esta tasa de mutación es algo menor, aunque provoca igualmente una variación continua del virus, y la necesidad de su vigilancia. En el caso del SARS-CoV-2 su genoma se copia por la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que puede introducir errores, pero posee un mecanismo intrínseco de corrección motivado por la enzima reparadora ExoN con actividad 3'-5' exonucleasa que corrige errores de copia y hace que su tasa de mutación sea inferior a otros virus. La OMS estimó inicialmente una tasa de mutación de $1,12 \times 10^{-3}$ por año, aunque este hallazgo puede evolucionar.



59.- ¿Cuáles son las ventajas evolutivas de esta alta tasa de mutación para la adaptación de los virus?

En contra de lo que cabría esperar analizando el término mutación en cuanto a las consecuencias que puede generar si nos referimos a un ser humano, en el caso de los virus las mutaciones suponen generar nuevas capacidades. Los cambios genéticos en estos virus permiten nuevas adaptaciones, así como el escape continuo a la presión selectiva del sistema inmune del individuo y de los tratamientos. Los cambios genéticos además pueden aportar de forma muy eventual y de forma poco frecuente, cualidades que le otorguen al virus mayor virulencia, mejor capacidad de transmisión, o el incremento de la eficiencia para infectar otras especies. Por otro lado, la mayor parte de las mutaciones que suceden en estos virus son no ventajosas o silentes, eliminando al virus en el primer caso y no produciendo ningún tipo de novedad en el segundo.

60.- ¿La alta letalidad del virus puede suponer una desventaja para el mismo?

Una alta letalidad provoca que el virus no pueda transmitirse de forma demasiado eficiente entre la población, por lo que al aumentar este valor, se disminuyen las posibilidades de que el virus pueda generar un evento epidémico de forma global. Debido a la naturaleza de los virus, estos necesitan por obligación la infección de células del huésped para poder llevar a cabo su multiplicación y su progresión en la infección. La muerte del paciente conlleva el corte de la cadena de transmisión del virus, evitando que este se pueda propagar rápidamente. Pese a que el virus Ébola sea muy transmisible en pacientes fallecidos por esta enfermedad, la capacidad de contagio en la población siempre será mayor en pacientes vivos debido al movimiento de éstos en la comunidad.

61.- ¿Se dispone de alguna forma de controlar y cortar el flujo biológico evolutivo de este tipo de virus?

Debido a que la tasa de mutación de estos virus es más o menos constante y que no se ve alterada por mecanismos externos que puedan acelerarla o ralentizarla (a excepción de la aparición de mutaciones que puedan cambiar la afinidad de las ARN polimerasas), la selección de mutaciones depende de la estabilidad o inestabilidad del entorno que rodea al virus. En el caso de un entorno estable, que no presente cambios

constantes ni presiones selectivas elevadas (como en el caso de un virus de aparición reciente, donde la mayor parte de la población no posee inmunidad frente al mismo en tanto no se diseñen y apliquen medidas de inmunización), el virus tenderá a mantener un genoma estable debido a que no se seleccionarán variantes que no sean ventajosas. Por el contrario, si el ambiente es cambiante y las condiciones que rodean al virus son diferentes, se tenderán a seleccionar nuevas variantes que estén mejor adaptadas a las nuevas características del entorno. De forma natural, en los primeros años desde la aparición de un nuevo virus emergente, como en el caso de la gripe A/H1N1pdm09 aparecida en el año 2009, se ha demostrado como dichos virus tienden a mantenerse estables sin variaciones destacables en su genoma. Es sin embargo como consecuencia del comienzo de la generación de inmunidad en la población debido a la circulación de estos virus, cuando por la presión selectiva de esta inmunidad el virus comienza a variar por la selección natural de las variantes genéticas más eficaces. Es por tanto imposible controlar el flujo genético de este tipo de virus con el conocimiento y la tecnología actual, ya que no existen herramientas que permitan controlar de forma exacta los factores que provocan la selección de variantes nuevas en los virus descritos.

62.- ¿Qué significa por ejemplo que el virus Ébola tiene un reservorio zoonótico?

Los virus que poseen reservorios zoonóticos están ligados a ciclos ecológicos naturales que dependen de uno o más huéspedes animales. En concreto, el nicho ecológico del virus Ébola son especies de murciélagos frugívoros del género *Pteropodidae*, que poseen una distribución bastante amplia por África subsahariana, zonas tropicales de India y China además de gran parte de Oceanía. El virus Ébola convive sin causar sintomatología en este tipo de hospedadores que lo eliminan al ambiente normalmente por vía fecal. El comienzo de un brote en humanos suele estar ligado a un contacto esporádico de una persona con algún animal portador, ya sea por su ingesta o por el contacto con sus fluidos.

63.- ¿Por qué es difícil eliminar los virus zoonóticos si hemos logrado erradicar la viruela y controlar otros agentes etiológicos como la polio?

El hecho de que un virus tenga un reservorio zoonótico supone un problema a la hora de controlar su dispersión. En el caso de agentes

microbiológicos como la polio o la viruela, virus eminentemente humanos que solo infectan a nuestra especie, la erradicación es factible mediante la vacunación y el control poblacional. Sin embargo, en las enfermedades que poseen reservorios animales (en los que comúnmente existe más de una especie como hospedador), la eliminación pasa por la erradicación completa de los animales portadores y de su cadena de transmisión. Estas actuaciones son extremadamente complicadas, sobre todo en territorios inhóspitos, suponiendo además trastornos graves para los ciclos ecológicos de estas zonas.

ALGUNOS AGENTES VIRALES EMERGENTES Y REEMERGENTES



64.- Coronavirus causante del SARS (SARS-CoV-1)

En el otoño de 2002 apareció en China una neumonía atípica grave en humanos que se denominó Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) o Grave (SRAG) y que se convirtió rápidamente en un problema global, al afectar en muy poco tiempo a puntos muy distantes, haciendo que la OMS dictaminara una alerta global que no se había producido en más de una década. Los casos se produjeron en 32 países aunque los más afectados fueron China, Hong Kong, Taiwán, Canadá, Singapur, Vietnam, Estados Unidos y Filipinas. Al final del brote en julio de 2003 se habían informado 8098 casos de los cuales 774 fueron fatales.

La identificación del agente causal se produjo mediante una intensa y eficiente cooperación por parte de una red de laboratorios de la OMS integrando una amplia diversidad de disciplinas y empleando un gran abanico de tecnologías. Mediante PCR y secuenciación se consiguió en muy poco tiempo conocer la secuencia completa del genoma del virus productor del SRAG. Los análisis filogenéticos mostraron que pertenecía a un nuevo grupo de Coronavirus.

Se trataba de una zoonosis siendo su reservorio una o más especies de animales salvajes. Concretamente se ha encontrado un Coronavirus similar genéticamente en civetas del Himalaya (*Paguma larvata*) y perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) en un mercado chino donde se vendían para consumo humano. El consumo de animales infectados habría facilitado el

salto interespecífico. En el hombre la transmisión se produjo por contacto indirecto y directo y parece que a través de aerosoles.

Aunque todo señala que el virus ha evolucionado a la extinción biológica se ha apuntado que podría reemerger mediante varios mecanismos. Se puede producir, de nuevo, el salto interespecie; el virus puede estar circulando subclínicamente y reaparecer cuando las condiciones sean las adecuadas o puede producirse un escape desde un hospital o un laboratorio. La aparición del virus y alguno de los casos confirmados desde que se declaró el final del brote parecen deberse al salto interespecífico, además se han confirmado infecciones producidas en el laboratorio y, recientemente, se ha demostrado la existencia de portadores asintomáticos del virus aunque se desconoce si la carga viral es suficiente para producir infecciones.

65.- Virus de la gripe A pandémico de 2009

La aparición de una cepa de gripe pandémica es una amenaza con la que debemos convivir preparándonos por si ese momento llega. Las pandemias de 1957 y 1968 se debieron a cepas híbridas humanas-aviares. Parece que las aves acuáticas son el reservorio para los diferentes subtipos de Influenza A que dependen de las combinaciones entre la Hemaglutinina (H1 a H18) y la Neuraminidasa (N1 a N11). Los cerdos domésticos serían el huésped intermediario donde se podrían producir los intercambios genéticos que darían lugar a una nueva cepa de alta patogenicidad para el hombre al poder ser infectados tanto por cepas humanas como aviares. Sin embargo, los descubrimientos más recientes han modificado en parte esta asunción.

Las aves domésticas o en explotación pueden actuar como huéspedes intermediarios entre las aves migratorias y el ser humano. La transmisión desde pollos tuvo lugar en 1997 en Hong Kong en un brote en el que se produjeron 18 casos humanos de los que 6 murieron. Se trataba de una cepa tipo H5N1. Después, en 1999, una cepa H9N2 fue aislada en dos niños con afectación del tracto respiratorio superior. En 2003, en Holanda se encontró el subtipo H7N7 en 83 personas detectándose 1 muerte y 3 casos de transmisión persona-persona. También en este año se produjeron dos casos de los que uno murió de H5N1 tras un viaje a China. De manera constante estamos asistiendo a casos en países del sudeste asiático y africanos en los que se ha detectado el subtipo H5N1 en los aislados humanos con evidente similitud a los de las aves. Esta situación ha provocado una situación de alerta sanitaria además

de graves perjuicios para la economía de las zonas afectadas por haberse efectuado el exterminio de gran cantidad de aves.

El 11 de junio de 2009 la OMS declaró la pandemia causada por un nuevo virus de gripe A, ahora conocido como virus pandémico A (H1N1) 2009. Los análisis genéticos revelaron que procedía de virus gripales animales y no guardaba relación con los virus H1N1 de la gripe estacional que habían circulado ampliamente entre los seres humanos desde 1977.

66.- Gripe aviar

La gripe o influenza aviar es una enfermedad de declaración obligatoria de carácter zoonótico que afecta a la avicultura y a las aves silvestres, siendo los Anseriformes (cisnes, gansos, patos) y los Charadriiformes (charranes, gaviotas y limócolas) sus principales reservorios. Sus agentes etiológicos son virus envueltos de la familia *Orthomyxoviridae* y género *Influenzavirus* tipo A cuyo genoma es un ARN monocatenario segmentado de polaridad negativa. Su tasa de mutación es alta y su patogenicidad variable, distinguiendo patotipos de alta y baja patogenicidad, siendo más susceptibles las aves de corral, mientras que en las aves silvestres, sobre todo en las acuáticas, el virus es estable, actuando estas especies como reservorios.

Las cepas de baja patogenicidad se replican principalmente en células epiteliales del tracto gastrointestinal por lo que la ruta fecal-oral es una vía de transmisión importante y origina que el virus se distribuya a través del agua. Sin embargo las cepas de alta patogenicidad se replican en el tracto respiratorio siendo su principal vía de difusión la respiratoria a través de aerosoles. La persistencia de este virus en la naturaleza y en el medio rural, es elevada, hasta 44 días, si bien la humedad y la temperatura pueden condicionar su viabilidad. Cuando un virus ingresa en una explotación avícola su difusión ocurre rápidamente a través del agua, las partículas en suspensión, los excrementos, los vehículos y el personal que se ve infectado.

La afectación de las aves por cepas de baja patogenicidad a veces pasa inadvertida, si bien se observa una disminución en el peso o alteraciones en la búsqueda del alimento. Sin embargo, las cepas de alta patogenicidad causan una sintomatología evidente con signos neurológicos, ataxia, parálisis y temblores, condicionando diferentes patrones de morbilidad y una variable mortalidad, siendo difícil en ocasiones el poder controlar y erradicar la enfermedad.

De los más de 100 subtipos del virus de la gripe aviar se han descrito una docena de ellos como agentes zoonóticos, siendo los H5N1 y H7N9 altamente

patógenos para humanos. En necesario la vigilancia estricta de los cambios genómicos de los mismos porque tan solo una modificación nucleotídica puede alterar su virulencia.

67.- Gripe porcina

La gripe porcina no es una enfermedad de declaración obligatoria por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), sin embargo, las grandes epidemias de gripe humana han estado relacionadas con brotes epidémicos en el ganado porcino.

Su primera descripción data de otoño de 1918 coincidiendo con la segunda ola de la pandemia de la “gripe española”, constatándose poco después de que era el virus de la gripe humana que se había transmitido a los cerdos. A lo largo de los años se han sucedido eventos de este tipo hasta que en 1997-1998 se identificó un virus H3N2-TR triple reordenado con genes de procedencia porcina, humana y aviar y en 2009 emergió un nuevo virus H1N1-pdm09 en México que constituyó, como se ha expuesto en una cuestión precedente, la primera pandemia del siglo XXI. Se constató que este virus surgió a partir del H3N2-TR americano con algunos segmentos de un virus H1N1 aviar de origen euroasiático. Este virus posteriormente ha sufrido reordenamientos como resultado de la transmisión bidireccional entre el hombre y el cerdo, contribuyendo a la aparición de diversos subtipos y linajes. Existen virus de gripe porcina que en determinados países son endémicos.

En la clínica porcina este virus produce una enfermedad leve que aparece de forma súbita con cuadros clínicos respiratorios similares a los síntomas gripales. Su transmisión es exclusivamente respiratoria a través de los aerosoles y excreciones, si bien muchos de los cerdos infectados no muestran signos clínicos de infección, y su recuperación es muy rápida. Uno de los reservorios más importantes de los virus de gripe porcina son los jabalíes.

68.- Virus Nipah y Hendra

Los virus Nipah y Hendra pertenecen al género *Henipavirus* de la familia *Paramyxoviridae*. Ambos pueden infectar murciélagos frugívoros del género *Pteropus* y se piensa que podrían ser sus reservorios.

El Virus Hendra produjo en 1994 un brote en Australia que afectó a tres personas de las que dos murieron. Parece que el contagio se produjo por contacto con caballos infectados por el virus. La enfermedad cursa con

sintomatología respiratoria similar a una gripe aunque en uno de los casos evolucionó hacia encefalitis.

El Virus Nipah produjo un brote de encefalitis en Malasia en 1998. Se confirmaron 276 infecciones con 105 muertes. Parece que el salto se podría haber producido desde cerdos infectados en los que cursaba con síntomas respiratorios. Las condiciones de las granjas de cerdos favorecieron la transmisión cerdo-cerdo y desde el cerdo al hombre. Entre 2001 y 2003 parece que se han producido en Bangladesh brotes pequeños producidos por un virus similar a Nipah aunque no tendrían relación con cerdos y se postula la transmisión persona-persona. En 2004 se ha producido de nuevo en Bangladesh un brote con al menos 42 casos confirmados y 14 muertes.

Se han detectado anticuerpos frente al virus en especies de murciélagos de la fruta (*P. hypomelanus*, *P. vampyrus*, *Cynopterus brachyotis* y *Eonycteris spelaea*) y un murciélago insectívoro, *Scotophilus kuhlii*.

Hasta donde hemos revisado el 24 de mayo de 2018, la India declaró un brote de enfermedad por virus Nipah en los distritos Kozhikode y Malappuram del Estado de Kerala a través del Reglamento Sanitario Internacional (IHR). Hasta el 3 de junio, el Departamento de Salud de Kerala notificó 19 casos en los dos distritos: 18 casos confirmados, de los cuales fallecieron 17 (letalidad: 89,47%), cerrando el brote el 1 de julio de ese año.

69.- Virus del síndrome respiratorio del medio oriente (MERS)

En 2012 se identificó en Arabia Saudita el Síndrome Respiratorio ocasionado por el Coronavirus de Oriente Medio (MERS-CoV), el sexto coronavirus cronológicamente identificado originario al parecer de camélidos, que motivó un esfuerzo aglutinador en diagnóstico en nuestro medio -coetáneo con el de la denominada gripe aviar-. Se mantiene actualmente activo en distintos países y ocasiona un cuadro febril de transmisión interhumana con tos e insuficiencia respiratoria, con una mortalidad cercana al 35%.

Las personas infectadas por MERS-CoV pueden desarrollar enfermedades agudas, síndrome de dificultad respiratoria (SDRA), mientras que las manifestaciones más comunes son fiebre con temblores, tos, disnea, dolor muscular y síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas, vómitos o gastralgia. Los casos graves se presentan por insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y tratamiento de apoyo en la UCI. Algunos pacientes desarrollaron fracaso multiorgánico, especialmente insuficiencia

renal y shock. Se han informado casos de MERS en casi 30 países de todo el mundo (el 80% en Arabia Saudí) lo que representa una grave amenaza para la salud pública.

70.- Virus "West Nile"

Se trata de un flavivirus transmitido por mosquitos (fundamentalmente del género *Culex*) cuyo reservorio son ciertas aves. La infección accidental del humano o de otros vertebrados como el caballo puede transcurrir asintómicamente, producir cuadros febriles o evolucionar a encefalitis que en los casos más graves resultan fatales. Se descubrió en 1937 en Uganda y ha afectado fundamentalmente a los países del entorno mediterráneo y ciertas zonas asiáticas desde entonces. Sin embargo se consideraba un virus de escaso impacto sanitario hasta la década de los 90 en la que se producen importantes brotes en Argelia, Túnez, Rumanía, República Checa, Congo, Rusia e Israel. En 1999 aparece por primera vez en el continente americano en la ciudad de Nueva York. Desde ese momento la expansión por este continente ha sido continua afectando a la práctica totalidad de los estados de EEUU, Canadá, Méjico, Jamaica y otros países del entorno causando sólo en EEUU más de 8000 casos humanos con más de 370 muertes.

Aunque se manejó la idea de un ataque bioterrorista, parece que la entrada en América se pudo producir a través de aves migratorias infectadas, por comercio ilegal de animales exóticos o mediante el viaje de mosquitos portadores o de pacientes virémicos. El análisis filogenético de la secuencia del virus demostró que provenía de Israel. El virus se asentó y expandió al existir los vectores (se ha encontrado en 29 especies de mosquitos pertenecientes a 7 géneros) y reservorios adecuados (111 especies de aves se han visto afectadas y se ha aislado el virus de murciélagos, mofetas, ardillas, conejos y gatos).

En España, se conocía la circulación del virus del Nilo occidental (VNO) desde hace dos décadas y se realiza vigilancia en animales desde 2001 y humanos desde 2007. Hasta 2019 sólo se habían detectado 6 casos esporádicos humanos: 1 en Barcelona en una persona con exposición probable en Badajoz en 2004, 2 en 2010 y 3 en 2016 en Andalucía, la mayoría en las inmediaciones de las marismas del Guadalquivir. El 6 de agosto de 2020 Andalucía identificó un agrupamiento de 5 casos de meningoencefalitis vírica no filiada con domicilios en Puebla del Río y Coria del Río, dos municipios colindantes de la provincia de Sevilla. Hasta el 8 de octubre, se han notificado al Centro Nacional de Epidemiología 75 casos en humanos de meningoencefalitis por virus del Nilo

occidental: 71 casos son de Andalucía (57 de Sevilla y 14 de Cádiz) y 4 casos de Extremadura (Badajoz). En el contexto de un estudio de investigación dirigido por la Estación Biológica de Doñana, en los meses previos a la detección de los casos humanos, se habían capturado 173 lotes de mosquitos para su estudio en 15 localidades de Sevilla y Huelva, habiéndose observado una densidad de mosquitos de la especies *Culex perexiguus* y *Culex pipiens*.

71.- Virus Ebola

El virus Ebola es uno de los virus más patógenos para el humano produciendo fiebres hemorrágicas con una elevada tasa de mortalidad. Es un filovirus descubierto en 1976 en el Congo y Sudán. Desde entonces se han producido diversos brotes en África y se han detectado monos enfermos importados en EEUU, Italia y Filipinas. Los brotes más recientes ocurrieron en Gabón en 2001-2002 afectando a 172 personas con una mortalidad del 79% y a finales de 2003 en la República del Congo con 35 casos de los que 29 murieron. Se conoce muy poco sobre su patogénesis y parece que la transmisión requiere contacto directo aunque se ha descrito transmisión por aerosoles. No se sabe cuál es su reservorio aunque se sospecha que pueden ser los murciélagos. No existe vacuna ni tratamiento antiviral eficaces. Además de la elevada patogenicidad en humanos las infecciones con este virus están diezmando las poblaciones de gorilas y chimpancés africanos.

El 6 de octubre de 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue informada del primer caso confirmado autóctono de enfermedad por el virus del Ebola (EVE) en España. Este caso es el primero de transmisión de persona a persona fuera de África. La paciente, técnico en cuidados auxiliares de enfermería (TCAE) , no manifestaba antecedentes de viaje a África Occidental, pero había participado en la atención médica a un ciudadano español con EVE que contrajo la infección en Sierra Leona, evacuado a Madrid (España) el 22 de septiembre de 2014 y fallecido el 25 del mismo mes. La TCAE estuvo en contacto con este paciente en dos ocasiones: el 24 y el 25 de septiembre.

En nuestro país a partir del establecimiento de 24 unidades designadas por las Comunidades Autónomas, preparadas para el diagnóstico y aislamiento de casos sospechosos de Ébola y su eventual tratamiento, se estableció una Red de Hospitales de tratamiento para casos confirmados de enfermedad por Virus Ébola formada por 7 centros. A esta red se añadió la Unidad de Aislamiento Hospitalario de Alto Nivel del Hospital Central de la Defensa, con ocho habitaciones, inaugurada el 13 de octubre de 2015. La red tiene una capacidad total de 28 camas para tratamiento de casos



confirmados, de uso prioritario en el escenario previsto de casos esporádicos y sin transmisión local establecida.

72.- Hantavirus

Su denominación se asocia al río Hantan, en Corea del Sur, donde se aisló por primera vez este Bunyavirus. Los miembros del género Hantavirus tienen como reservorio diversas especies de roedores que sufren una infección persistente sin síntomas. La transmisión al ser humano se produce a través de la orina, saliva o las heces de animales infectados aunque se ha descrito algún caso de transmisión persona a persona. Producen dos patologías importantes y diferentes: la Fiebre Hemorrágica con Síndrome Renal (FHSR), con una mortalidad menor del 10%, asociada a los Hantavirus presentes en el viejo mundo y el Síndrome Pulmonar por Hantavirus (SPH), con una tasa de letalidad que alcanza el 40%, en el continente americano. Una patología más leve producida por algunas especies presentes en el viejo mundo es la Nefrología Epidémica. Anualmente entre 60.000 y 150.000 personas infectadas por alguno de estos virus requieren hospitalización.

En la información que se recoge el Ministerio de Sanidad se informa que a finales de agosto de 2012, se notificaron nueve casos de infección por Hantavirus en ciudadanos norteamericanos que habían permanecido una o más noches en el Parque Nacional Yosemite, en el estado de California, desde el mes de junio. De estas nueve personas, ocho han desarrollado el Síndrome pulmonar por Hantavirus, produciéndose tres fallecimientos.

El Virus Hantaan, productor de FHSR, fue descubierto en la década de los 70 mientras que el Virus Sin Nombre, productor de SPH, se descubrió en los 90. Desde entonces se han descrito numerosas especies causantes de dichas patologías.

Los virus Seoul, Dobrava y Puumala, son muy similares al Hantaan, se distribuyen en todo el territorio eurasiático y ocasionan FHSR.

73.- Virus Dengue

Los Virus Dengue son flavivirus transmitidos por mosquitos (fundamentalmente *Aedes aegypti*) que no necesitan de reservorio animal existiendo el llamado ciclo urbano que se mantiene entre hombre y mosquito. La Fiebre de Dengue se expandió a través de las rutas comerciales en los siglos XVIII y XIX siendo a principios del XX un problema importante en los países

tropicales que se llegó a controlar con las campañas de prevención de la Fiebre Amarilla y la Malaria.

La Fiebre del Dengue es el cuadro leve que puede producir la infección por alguno de sus cinco serotipos. Sin embargo, también se puede producir un cuadro grave de fiebre hemorrágica denominado Dengue Hemorrágico que se asocia a la reinfección con un serotipo diferente.

Debido a algunos de los factores mencionados previamente los Virus Dengue están en plena expansión, existen estimaciones que cifran en 50-100 millones las infecciones anuales por estos virus, en varios cientos de miles los cuadros de Dengue Hemorrágico y en miles las muertes.

En los años 2015 y 2016 tuvo lugar un pico de incidencia importante en el mundo entero, descendiendo notablemente en 2017 y 2018. Después de este descenso, en 2019 se observó un número creciente en los casos notificados, especialmente en las Américas con un incremento del 101,5% respecto a 2018.

En el año 2018 se notificaron por primera vez en nuestro país casos autóctonos de dengue, en personas que habían estado en Andalucía, la Región de Murcia y Cataluña en el momento probable de la transmisión, que fue atribuida a *Aedes albopictus* probablemente a partir dos casos índice importados diferentes.

74.- Virus de la Encefalitis Japonesa

El Virus de la Encefalitis Japonesa es un flavivirus muy relacionado con el Virus "West Nile". También es un virus transmitido por mosquitos (diferentes especies de *Culex*, principalmente *Culex tritaeniorhynchus*), cuyo reservorio son aves acuáticas y que es amplificado muy eficientemente por los cerdos domésticos.

Se encuentra distribuido en zonas de cultivo de arroz en Asia donde se producen las condiciones adecuadas para la existencia del mosquito. Se aisló en 1935 y produce anualmente unos 68.000 casos clínicos con un porcentaje de letalidad del 10 al 35% y en los que un 25% de los supervivientes tiene secuelas neurológicas. Entre el 30 y el 50% de las personas con encefalitis pueden sufrir secuelas neurológicas o psiquiátricas permanentes.

La epidemiología y patrones de transmisión han cambiado en los últimos 20 años y el virus se ha convertido en un patógeno emergente en la India y en el Pacífico, apareciendo en Nepal en 1978 e incrementando su incidencia hasta llegar a ser en los 90 uno de los principales problemas de salud pública. También



en Australia se documenta una actividad continua de este virus y se cree que se pueda asentar por existir diversas especies de mosquitos capaces de actuar como vectores. Se estima que es endémica en 24 países de las regiones de la OMS de Asia Sudoriental y el Pacífico Occidental, lo que significa que más de 3.000 millones de personas corren riesgo de infección.

Existen una vacuna inactivada y otra atenuada que ya se utilizan en algunas zonas para su control. La OMS recomienda que la vacunación frente a esta enfermedad se integre en los calendarios vacunales nacionales en todas las zonas en las que la enfermedad constituye un problema de salud pública.

75.- Virus de la Fiebre Amarilla

El virus de la Fiebre Amarilla es un flavivirus de origen africano que se mantiene en un ciclo entre monos y mosquitos (diferentes especies de *Aedes*) infectando al hombre cuando se introduce en áreas urbanas. Tanto el virus como el principal transmisor al hombre, el mosquito *Aedes aegypti*, fueron introducidos en el continente americano por el tráfico de esclavos en el siglo XVII. En la región del Amazonas el virus se asentó manteniendo un ciclo entre monos americanos y especies de mosquitos *Haemagogus*.

El primer caso descrito de infección por este virus, hasta donde hemos podido revisar, se produjo en Senegal en 1768. La enfermedad cursa como una fiebre hemorrágica con elevadas tasas de mortalidad. Hasta el descubrimiento de la vacuna y su aplicación en campañas masivas de vacunación y la puesta en marcha de programas para la eliminación del mosquito los casos de Fiebre Amarilla eran muy numerosos. Sin embargo estas medidas consiguieron resolver sólo parcialmente el problema. Tras un periodo de actividad intensa intentando controlar esta infección las medidas se han relajado, el mosquito ha sufrido una gran expansión y los casos de infección por este virus han aumentado hasta una incidencia anual de unas 200.000 nuevas personas infectadas y unas 30.000 muertes. Existen unas cincuenta naciones de África, América Central y Sudamérica en las que la enfermedad es endémica en todo el país o en algunas regiones. Ocasionalmente, quienes viajan a países donde la enfermedad es endémica pueden importarla a países donde no existen casos autóctonos.

El periodo de incubación es de 3 a 6 días. Muchos casos son asintomáticos, pero cuando existen síntomas, los más frecuentes son fiebre, dolores musculares, sobre todo de espalda, cefaleas, pérdida de apetito y náuseas o vómitos. En la mayoría de los casos los síntomas desaparecen en

3 o 4 días. Una pequeña proporción de pacientes evoluciona a las 24 horas de la remisión inicial hacia una segunda fase, más tóxica, con fiebre elevada y afectación hepato-renal con vómitos, ictericia, abdominalgia y coluria. Pueden acompañarse de hemorragias orales, nasales, oculares o gástricas y en estos casos la mitad de los pacientes que entran en la fase tóxica fallecen en un plazo de 7 a 10 días.

Clásicamente se describen tres modalidades de ciclos de transmisión. En primer término la Fiebre Amarilla selvática, donde los monos, que son el principal reservorio del virus mantienen la enfermedad que pasa al ser humano por picadura de mosquitos. En segundo lugar la Fiebre Amarilla intermedia, en la que mosquitos semidomésticos (que se crían en la selva y cerca de las casas) infectan tanto a los monos como al hombre condicionando la aparición de brotes simultáneamente en muchos núcleos distintos de una zona. Finalmente la denominada Fiebre Amarilla urbana, que acontece como epidemias que se producen cuando las personas infectadas introducen el virus en zonas muy pobladas, con gran densidad de mosquitos y donde la mayoría de la población presenta escasa o nula inmunidad por falta de vacunación. En estas condiciones, los mosquitos infectados transmiten el virus entre personas.

Puede prevenirse con una vacuna muy eficaz, segura y asequible. Una sola dosis es suficiente para conferir inmunidad y protección de por vida, sin necesidad de dosis de recuerdo. Para evitar estos casos importados, muchos países exigen un certificado de vacunación antes de expedir visados, sobre todo cuando los viajeros proceden de zonas endémicas.

76.- Virus de la Fiebre del Valle del Rift

El Virus causante de la Fiebre del Valle del Rift (FVR) se incluye en el género *Phlebovirus* (de la familia *Bunyaviridae*) que fue aislado en la década de los años 30 del siglo pasado en Kenia, aunque se encuentra distribuido por toda la zona subsahariana. En la actualidad se considera una zoonosis endémica en la práctica totalidad del continente africano, con la excepción de los países del norte del Magreb, cuyo riesgo de emergencia alcanza a los países de la cuenca mediterránea. El riesgo actual de introducción de la FVR en España se estima que es muy bajo. No está permitida la importación en la Unión Europea de animales vivos procedentes de ningún país de África ni de Oriente Próximo y la distancia entre el territorio español y el punto más cercano donde circula el virus de la FVR, en Mauritania, es lo suficientemente grande como para limitar el riesgo de introducción por el desplazamiento de mosquitos infectados. Sin



embargo, el riesgo de introducción del agente en los países del norte de África, como Marruecos, se considera elevado y, en caso de que hubiera circulación viral en esta zona, el riesgo para España aumentaría.

No se conoce su reservorio natural pero se sabe que infecta ganado que sirve como amplificador para el salto desde éste al ser humano. Se han encontrado más de 30 especies de mosquitos susceptibles de infección por el virus de la FVR pertenecientes a 7 géneros diferentes (*Aedes*, *Anopheles*, *Coquillettidia*, *Culex*, *Eretmapoites*, *Mansonia* y *Ochlerotatus*), de los cuales los géneros *Aedes* y *Culex* se consideran los más importantes en cuanto a competencia vectorial. Se ha demostrado transmisión transovárica en algunas especies de mosquitos del género *Aedes*, como *Aedes mcintoshi* y *Aedes vexans*.

En el ganado produce serios daños y presenta una tasa de mortalidad muy alta. Las epizootias producidas por este virus no suelen comenzar en una zona y expandirse a otras áreas sino que irrumpen casi simultáneamente en diferentes zonas asociadas a un aumento de las lluvias. Esto ha hecho que se postule que sean los propios mosquitos los reservorios del virus que se mantendría mediante transmisión transovárica.

Además de la zona subsahariana el virus se ha expandido por otras zonas de África y en 2000 causó dos importantes brotes en la Península Arábiga en Yemen y Arabia Saudita. La posibilidad de expansión y asentamiento de este virus en nuevas áreas es elevada ya que infecta animales domésticos produciendo una alta viremia y tiene un amplio rango de posibles vectores.

El periodo de incubación en el ser humano oscila entre 2 y 6 días. La mayoría de las infecciones suelen ser asintomáticas o bien ocasionar un síndrome pseudogripal con fiebre, cefalea, mialgias y artralgias que dura unos 4 días. Entre el 3 y el 20% de las personas infectadas desarrolla una forma grave de la enfermedad, que puede manifestarse en tres síndromes clínicos. El más frecuente es una maculoretinitis, con visión borrosa y pérdida de la agudeza visual debido a hemorragia retiniana y edema macular. En segunda instancia puede ocasionar una afectación encefálica que se acompaña de confusión y coma. Aunque raramente causa la muerte, sí ocasiona secuelas permanentes. Por último, la forma hemorrágica es la más grave aunque muy poco frecuente (menos del 1%). Causa hepatitis, trombocitopenia, ictericia y hemorragias múltiples y presenta una letalidad cercana al 50%.

Existe una vacuna aplicable a los animales que puede ayudar a prevenir la expansión de este virus aunque, como en todos los arbovirus, la medida más eficaz sería un adecuado control de mosquitos.

77.- Virus Chikungunya

El virus Chikungunya se incluyen en el género *Alphavirus*, de la familia *Togaviridae*. Pertenece al complejo viral antigénico “Semliki Forest” que también contiene los virus Mayaro, O’nyong-nyong y Ross River. Al parecer emergió desde un ciclo selvático en África Tanzania en 1952, desde donde a lo largo de los años el virus se ha expandido por el mundo y ha sufrido diferentes mutaciones genéticas que le han permitido adaptarse a las nuevas condiciones epidemiológicas. Se transmite al ser humano por picadura de mosquitos infectados, generalmente de *Aedes aegypti*, aunque pueden existir otros vectores como *Aedes albopictus*. El nombre Chikungunya deriva del swahili y significa «caminar encorvado», debido al aspecto físico de los pacientes.

Algunos de los brotes más importantes ocurrieron en las islas del Océano Índico (Isla Reunión e Islas Mauricio), donde el mosquito *A. albopictus* fue el vector principal (años 2005-2006); y en la India, donde tanto *A. aegypti* como *A. albopictus* actuaron como vectores (año 2006). En los últimos años han seguido sucediendo brotes epidémicos en diferentes países en África y sobre todo en Asia, como el detectado en Indonesia en 2011-2012. En diciembre de 2013 se documentó la primera transmisión autóctona en América. Los primeros casos se notificaron en la isla de St. Martin y a lo largo de 2014 y 2015 el virus se extendió rápidamente por la Región del Caribe, América Central y del Sur afectando a más de 50 países/territorios del continente americano.

En Europa, hasta el verano de 2007, todos los casos que se produjeron fueron importados. En agosto de 2007, se notificaron los primeros casos autóctonos de la enfermedad en Italia (Emilia Romagna), en un brote epidémico con transmisión local y 217 casos confirmados. Desde entonces se han seguido detectando brotes en Francia (2010, 2014, 2017) de escasa magnitud y de nuevo en Italia en 2017 otro brote extenso con 270 casos confirmados. En todos ellos el vector implicado fue *A. albopictus*. Esto confirma que existe riesgo de que se produzcan casos autóctonos y brotes en zonas con presencia de *A. albopictus*, especialmente durante los periodos de alta actividad vectorial.

El reservorio es el hombre en periodos epidémicos. Fuera de estos periodos, los primates y otros animales salvajes como murciélagos, roedores, pájaros u otros vertebrados actúan como reservorio.



La fiebre Chikungunya se caracteriza por aparición repentina de fiebre, escalofríos, cefalea, mialgia, anorexia, conjuntivitis, lumbalgia y/o artralgias graves. La artralgia o artritis, afecta principalmente a las muñecas, rodillas, tobillos y articulaciones pequeñas de las extremidades, puede ser de bastante intensidad y dura desde algunos días hasta varios meses. En muchos pacientes (60%-80%), la artritis inicial va seguida, entre 1 y 10 días después, por una erupción máculo-papulosa. La erupción cutánea cede en 1 a 4 días y va seguida por descamación fina. Es común que se presenten mialgia y fatiga, y cursa con linfadenopatía, trombocitopenia, leucopenia y alteración de las pruebas hepáticas. En general tiene una resolución espontánea entre los 7 y 10 días, aunque las manifestaciones articulares pueden durar más tiempo. En zonas endémicas se ha descrito un cuadro recurrente de inflamación de las articulaciones y tendones, produciendo incapacidad para las actividades de la vida diaria y persistencia de artralgia a los 3 años hasta en el 60%. Las principales complicaciones agudas son los trastornos gastrointestinales, la descompensación cardiovascular o la meningoencefalitis. Se ha registrado algún caso mortal principalmente en pacientes de edad avanzada o en casos en los que el sistema inmunológico estaba debilitado. La mayoría de las infecciones (más del 75%) suelen ser sintomáticas, aunque esto varía de unos brotes a otros (18 al 86% de sintomáticos).

La principal medida preventiva consiste en detener la proliferación de los mosquitos, eliminando sus criaderos.

78.- Virus Zika

El virus de Zika (VZIK) pertenece a la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, y se descubrió por primera vez en 1947 en un Mono *Rhesus* del Bosque Zika, en Uganda, y un año después detectado en un mosquito *Aedes africanus* procedente del mismo bosque.

Hasta 1952 no se identificaron casos en seres humanos, siendo los primeros localizados en Uganda y Tanzania; y posteriormente, entre las décadas de los años 60 y 80, varios estudios demostraron consistentemente una exposición humana generalizada al virus y el movimiento de éste desde Uganda hacia África Occidental y Asia Ecuatorial.

En 2007 se registró por primera vez un brote de gran magnitud por virus Zika en humanos, en la Isla de Yap (Micronesia), siendo la primera detección humana fuera de África y Asia. Hasta entonces, sólo se habían documentado 14 casos humanos de infección por este virus y no se habían notificado brotes.

Un año más tarde, fue documentada la primera transmisión sexual del virus conocida, ocurrida entre un trabajador estadounidense y su pareja al regreso de éste de Senegal donde había adquirido la infección

Además del vectorial, se han descrito otros modos de transmisión como de la madre al feto durante el embarazo, contacto sexual, transfusión de sangre y productos sanguíneos y el trasplante de órganos. Desde su descubrimiento, las infecciones por VZIK en humanos han sido esporádicas, asociándose a una enfermedad leve e inespecífica y cobró gran importancia a partir del 2013 (Asia) y en febrero de 2015, Brasil declaró un brote en los estados del noreste del país caracterizado por eritema cutáneo que posteriormente fue identificado como enfermedad por virus Zika, lo que supuso la primera detección de transmisión autóctona de este virus en América. A partir de julio, comenzaron a declararse alteraciones neurológicas (entre ellas el Síndrome de Guillain-Barré) asociadas a esta infección y en octubre del mismo año comenzó a observarse un aumento en el número de casos de microcefalia entre los recién nacidos cuando se asoció a complicaciones neurológicas y casos de microcefalia, siendo tal la situación que la OMS declaró el estado de emergencia de salud pública a nivel internacional el 1 de febrero de 2016. Como consecuencia de esta declaración la OMS convocó al Grupo Asesor de Control de Vectores para revisar las herramientas de control efectivo de las poblaciones de mosquitos *Aedes* capaces de transmitir el virus, y en junio de 2016 lanzó el Plan de respuesta estratégico del Zika, centrado en la prevención y el tratamiento de las complicaciones médicas causadas por la infección de este virus.

El periodo de incubación estimado de la enfermedad por VZIK es de 3 a 14 días si la transmisión ha sido vectorial, o más largo (12-44 días) si la transmisión ha sido vía sexual. La mayoría de las personas infectadas son asintomáticas y cuando se desarrollan síntomas éstos son generalmente leves. La enfermedad suele durar de 2 a 7 días y consiste en fiebre, erupciones cutáneas, conjuntivitis, dolores musculares y articulares, malestar y cefaleas. Las muertes asociadas al virus son raras. Si la infección se produce durante el embarazo, especialmente en el primer trimestre, el virus se puede transmitir de la madre al feto y producir microcefalia y otras malformaciones congénitas.

En España se han notificado desde el comienzo de la Epidemia en América varios centenares de casos importados, salvo un caso congénito notificado en 2017 en un recién nacido cuya madre tenía antecedente de viaje a una zona con transmisión activa.



El correcto diagnóstico de la enfermedad debe combinar tanto métodos moleculares, RT-PCR en tiempo real, como serológicos. Los anticuerpos IgM o IgG frente a VZIK se pueden detectar mediante ELISA, ensayos de inmunofluorescencia indirecta (IFI) o de quimioluminiscencia (CLIA).

79.- Virus de la Fiebre Hemorrágica de Crimea-Congo

El virus causante de la FHCC (VFHCC) pertenece al género *Orthonairovirus* en la familia *Nairoviridae*. Es esférico, de unos 90-100 nm de diámetro, y tiene dos glicoproteínas (Gc y Gn) que se proyectan desde la membrana de envoltura. El virus se transmite por la picadura de garrapatas infectadas o a través del contacto directo con animales o personas infectadas. Las garrapatas del género *Hyalomma* actúan como vector principal y como reservorio permaneciendo infectadas de por vida. Los animales tanto domésticos como salvajes actúan de huéspedes asintomáticos amplificadores.

Se considera un virus emergente a nivel global y existe preocupación sobre su expansión debido a modificaciones en el uso de la tierra, prácticas agrícolas y de caza, movimientos de ganado y otros cambios climáticos o medioambientales que puedan influir las dinámicas de vector-huésped-virus y la epidemiología de la enfermedad.

Se considera una enfermedad emergente en algunos países de Europa. Nuestro país presenta riesgo de circulación del VFHCC debido a su proximidad geográfica con África, a que es lugar de tránsito obligado de aves migratorias procedentes de zonas endémicas, a la amplia presencia del vector responsable de la transmisión y a las condiciones climáticas, similares a otras zonas donde se ha evidenciado su circulación. En nuestro medio en 2010 se detectó por primera vez la presencia del VFHCC en garrapatas capturadas en la provincia de Cáceres, y en 2016 se identificaron los primeros casos en personas. Desde entonces, se ha confirmado la presencia del virus en garrapatas del género *Hyalomma*, capturadas sobre animales silvestres y sobre vegetación, en las comunidades autónomas de Extremadura, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Madrid y Andalucía. Además, durante 2018 se han realizado estudios sobre animales que en estas cinco comunidades autónomas han detectado anticuerpos circulantes específicos tanto en animales silvestres como domésticos.

La FHCC adopta cuatro fases típicas: incubación, pre-hemorrágica, hemorrágica, y convalecencia. El periodo de incubación oscila de 2 a 7 días: 1-5 si la transmisión se produce por picadura de garrapata y de 5-7 días si

se produce por contacto con tejidos infectados. La fase pre-hemorrágica comienza por una aparición brusca de fiebre y síntomas no específicos como fiebre alta, dolor de cabeza y de espalda, mialgias y artralgias, mareo, conjuntivitis, fotofobia, náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, de garganta, taquicardia, agrandamiento de nódulos linfáticos y petequias en el paladar o la piel. Puede aparecer hepatomegalia y en los casos graves, cambios sensoriales y de humor. Su duración media es de 4-5 días. La fase hemorrágica se extiende durante dos semanas y se caracteriza por hematomas, epistaxis, hemorragia subconjuntival, hematemesis, hemoptisis, hematuria y sangre en heces. Los casos graves experimentan un deterioro rápido, shock y fallo multiorgánico. La tasa media de mortalidad en pacientes hospitalizados llega al 30% y la muerte suele aparecer al cabo de la segunda semana de la enfermedad. La recuperación suele comenzar 10-20 días tras el inicio de la enfermedad y se completa en aproximadamente un año.

El aislamiento de virus en cultivo celular sólo debe realizarse en condiciones de máxima bioseguridad en un laboratorio de bioseguridad de nivel 4 (NB4). Las pruebas de detección molecular del genoma del virus están, en su mayoría, diseñadas para el gen de la NP en el segmento S por ser la región más conservada, ya que uno de los aspectos clave del diagnóstico molecular es disponer de métodos adaptados a las variantes que se quieren detectar teniendo en cuenta la gran variabilidad genética de este virus. Los métodos serológicos permiten obtener respuestas de amplio espectro obviando el problema asociado a la variabilidad genética que presentan los métodos moleculares. Sin embargo, la respuesta de anticuerpos puede ser débil a menudo resultando en un inicio de la respuesta inmune retrasada en el tiempo o incluso inexistente en algunos casos mortales. La IgM alcanza valores máximos hacia las dos semanas tras la aparición de los síntomas y puede detectarse durante 4 meses, mientras que la IgG puede mantenerse a niveles detectables hasta más de 5 años después de la infección.

80.- Virus Toscana

El virus Toscana (VTOS) es un virus que se transmite por la picadura de un flebótomo del género *Phlebotomus spp.* Es un virus esférico, envuelto, que contiene ARN monocatenario de polaridad negativa dispuesto en 3 segmentos genómicos, designados como L (large), M (medium) y S (small). Pertenece al género *Phlebovirus* de la familia *Bunyaviridae*. Este virus se aisló por primera vez en el año 1971 en Italia en dos especies diferentes de flebotominos, *Phlebotomus perniciosus* y *P. perfiliewi*.



Los casos de infección por VTOS se han descrito casi exclusivamente en países de la cuenca mediterránea y en turistas procedentes de estas áreas endémicas. Se han demostrado elevadas tasas de seroprevalencia frente a VTOS en estos países que oscilan entre un 15% y un 25% y de más de un 70% en áreas riesgo ocupacional. En España la seroprevalencia oscila desde un 5-7% en la Comunidad de Madrid hasta un 25% en la provincia de Granada.

La mayoría de infecciones por VTOS se consideran asintomáticas, pudiendo causar también cuadros de síndrome febril indiferenciado. Es un virus neurotrópico y en algunas regiones de España puede llegar a representar uno de los principales agentes etiológicos de meningitis vírica, precedido sólo por enterovirus. La mayoría de los casos se dan durante las estaciones templadas del año, sobre todo en verano, cuando el vector está circulando.

Los estudios que abordan aspectos médicos, veterinarios y entomológicos han aportado pruebas de que el virus de la Toscana está presente en el norte de África, en la península de los Balcanes y en la mayoría de las islas del Mediterráneo. Se han identificado tres linajes genéticos, y se ha demostrado la co-circulación de dos linajes de ellos en Francia, en Turquía y en Croacia. Además de la meningitis y la meningoencefalitis, de las que se viene informando desde hace 40 años, recientemente se han notificado diversas formas neuroinvasivas como tales como síndrome de Guillain-Barré, hidrocefalia, miositis, fascitis, poliomieloradiculopatía, sordera y parálisis facial.

Las pruebas moleculares y serológicas, como para la mayoría de arbovirosis, son las herramientas fundamentales para el diagnóstico virológico.

Parece oportuno reseñar que de acuerdo con el “Informe de situación y evaluación del riesgo de enfermedad por flebovirus transmitidos por flebotomos en España” realizado en 2019 por el Ministerio de Sanidad, en nuestro país se han detectado hasta esa fecha la circulación de seis flebovirus: Toscana, Granada, Nápoles, Sicilia, Arbia y Arrabida, aunque la presencia de los virus Nápoles y Sicilia aún debe ser confirmada. El único que se ha detectado en casos sintomáticos es el Toscana, que se aisló por primera vez en España en 1988 en un turista que presentó signos de meningitis linfocitaria. Desde entonces se han producido casos esporádicos de cuadros meníngeos y encefalitis, aunque en la mayoría de las ocasiones la infección es asintomática o con síntomas leves.

Los flebotomos están presentes en casi todo el territorio sobre todo en las zonas más cálidas y secas de la península y en las Islas Baleares. Las especies más importantes en su transmisión son *P. perniciosus* y *P. ariasi*.

81.- Virus Usutu

El virus Usutu (USUV) se integra dentro del género *Flavivirus* perteneciente a la familia *Flaviviridae*. es transmitido por mosquitos , cuyo principal vector es *Culex pipiens*. Se postula que deriva de un flavivirus ancestral con ciclo natural que incluía aves y mosquitos, a partir del cual evolucionaron las distintas especies del complejo conocidas actualmente como el virus del Nilo Occidental y el propio USUV en África, Asia y Europa, el virus Kunjin y el virus de la Encefalitis de Murray en Australia, el virus de la Encefalitis Japonesa en Asia, y el virus de la Encefalitis de San Luis en América.

Fue aislado por primera vez en 1959 en un mosquito *Culex spp.* en Sudáfrica en cercanías del río Usutu. Desde entonces el virus se ha detectado en varios países africanos como Senegal, Nigeria, Uganda, Burkina Faso, Costa de Marfil y Marruecos. La primera infección humana se describió en la República Centroafricana en un paciente con fiebre y exantema. Hasta hace dos décadas no se había asociado con enfermedad grave/mortal en animales, ni en humanos y se consideraba restringido a las zonas tropicales y subtropicales de África.

En Europa, USUV fue detectado por primera vez de manera retrospectiva en la Toscana italiana durante en 1996, causando alta mortalidad en mirlos (*Turdus merula*). En 2001, USUV fue el responsable nuevamente de la mortalidad en mirlos, esta vez en los alrededores de Viena. Actualmente USUV ha sido encontrado recurrentemente durante varios años en Europa, Austria (2001-2006), Hungría (2003-2006), Italia (2009-2016), España (2006-2009-2012) y Alemania (2010-2015) , sugiriendo una persistencia del ciclo de transmisión en las áreas afectadas.

Las manifestaciones clínicas pueden consistir en fiebre, erupción cutánea y dolor de cabeza leve, hasta síntomas más graves. Las manifestaciones neurológicas oscilan desde meningitis), encefalitis a mielitis. La meningitis aséptica es menos común que la encefalitis. Las presentaciones severas (que a menudo se superponen) incluyen un nivel de conciencia reducido, que puede estar asociado con convulsiones, una parálisis flácida que se asemeja a la de la poliomielitis y parkinsonismo.

Entre los métodos de diagnóstico virológico se pueden distinguir los métodos de diagnóstico directos por amplificación del genoma del virus o cultivo celular, o los métodos indirectos, consistentes en detectar anticuerpos frente al mismo. El genoma de USUV puede ser detectado en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR) en la etapa aguda de la enfermedad y los anticuerpos



IgM pueden hacerse presentes cinco días después del inicio de los síntomas, en analogía con el conocimiento actual sobre la patogenia de las enfermedades relacionadas con la infección por el virus West Nile.

82.- Metapneumovirus humano

Si bien su descubrimiento se data en 2001, parece estar presente desde al menos 1958 y se ha encontrado en Europa, América del Norte, Asia y Australia. Afecta a la mayoría de los niños en sus primeros cinco años de vida causando una patología similar a la del Virus Respiratorio Sincitial (VRS).

Es un virus ARN perteneciente a la familia *Paramyxoviridae* y al igual que el VRS se integra en la subfamilia *Pneumovirinae* formando el género *Metapneumovirus*. Su ARN monocatenario de polaridad negativa codifica nueve proteínas y posee membrana de envoltura. Posee un único tipo antigénico y filogenéticamente se distinguen 2 genotipos (A y B), cada uno de ellos con 2 subgrupos y dos sublinajes.

El virus presenta una distribución mundial, con infecciones que predominan en invierno. Afecta mayoritariamente a los niños pequeños y a adultos de edad avanzada. Se transmite probablemente por contacto estrecho con secreciones contaminadas. La mayoría de niños han sido infectados a la edad de 5 años según estudios de seroprevalencia.

Las manifestaciones que ocasiona son similares a las producidas por el VRS y oscilan desde la infección subclínica, hasta afectación respiratoria tanto de vías altas como de vías bajas. El periodo de incubación oscila de 3 a 5 días y la enfermedad en la mayoría de casos dura 1 semana. Los casos más graves se documentan en niños pequeños, ancianos y pacientes con inmunodeficiencia. Las formas graves son: bronquiolitis, laringotraqueobronquitis, exacerbaciones de asma, neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo.

El diagnóstico etiológico puede hacerse en muestras de aspirado nasal. La detección molecular de genoma mediante PCR es la técnica más sensible, pueden utilizarse también técnicas de inmunofluorescencia o cultivo tisular (pero tiene una sensibilidad menor que la PCR). Los estudios serológicos se realizan con técnicas de ELISA. La vacuna frente al mismo está en fase de desarrollo preclínico.

El reciente descubrimiento de este virus no se debe a un aumento en su dispersión o a su rango de huéspedes sino a una mejora en los métodos diagnósticos que ha facilitado la detección de este virus de difícil crecimiento en cultivos celulares.

83.- Bocavirus

Los bocavirus humanos (HBoV) son de reciente incorporación a la larga lista de virus asociados con la infección respiratoria y han sido descritos en 2005. El análisis filogenético de la secuencia genómica y la morfología del virión han demostrado que se trata de virus pertenecientes al género *Bocavirus*, encuadrados en la familia *Parvoviridae*. Son esféricos, de pequeño tamaño con simetría icosaédrica, carentes de envoltura, y con un genoma constituido por una única molécula de ADN monocatenario.

El HBoV fue identificado por primera vez en muestras de aspirado nasofaríngeo procedentes de niños con infección respiratoria y puede originar bronquiolitis y cuadros de sibilancias recurrentes en niños de corta edad. Desde el punto de vista epidemiológico HBoV circula a lo largo de toda la temporada, como ocurre con rinovirus o adenovirus, con picos de detección en los meses de noviembre y diciembre. Si bien puede documentarse en pacientes asintomáticos, es capaz de inducir además de bronquiolitis, neumonía e infección sistémica, como ocurre con otros parvovirus y podría ser el responsable de un pequeño porcentaje de gastroenteritis.

Para su diagnóstico virológico están disponibles técnicas moleculares que mediante amplificación genómica en el contexto de paneles que permiten establecer, con distintos formatos la identificación de diferentes virus respiratorios.

84.- SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 pertenece junto con el SARS-CoV-1 al linaje B (subgénero *Sarbecovirus*) del género *Betacoronavirus*. Es un virus formado por una membrana de envoltura (proteínas M y E) provista de glicoproteínas espiculares (S) y algunos dímeros de hemaglutinina-esterasa, y una nucleocápside formada por la proteína N y un ácido nucleico de 29.903 pares de bases de ácido ribonucleico monocatenario de sentido positivo.

Este posee una caperuza metilada en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poly A) en el extremo 3', secuencias terminales típicas de betacoronavirus, 265 nt en el extremo 5' y 229 nt en el extremo 3' poliadenilado. Contiene diez ORF, dos tercios de todo el genoma lo ocupan las ORF1a y ORF1b que forman dos polipéptidos pp1a y pp1ab que son procesados por una quimotripsina-likeproteasa codificada viralmente (3CL^{pro}) que inhibe el interferón y codifican 16 proteínas no estructurales (nsp1-16). Entre ellas la ARN dependiente de ARN polimerasa (RdRp) y la ARN helicasa o la proteína PL^{pro} que bloquea la



respuesta inmune innata del hospedador promoviendo la expresión de citoquinas. El otro tercio de genoma (ORF2) codifica las proteínas estructurales, entre ellas la proteína espicular (S), que permite la unión al receptor celular del hospedador ACE2, la ORF4 que codifica las proteínas de envoltura (E), la ORF5 las de membrana (M) y la ORF9 la nucleocápside (N).

Para que el virus se replique copia su código genético por la enzima ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) que puede introducir errores. En la mayoría de ocasiones éstos son reparados, ya que posee un mecanismo intrínseco de corrección de errores motivado por la enzima reparadora ExoN con actividad 3'-5' exonucleasa. Este virus posee una tasa de mutación inferior a otros virus como el de la gripe o VIH. Sin embargo, al tratarse de un virus que ha producido hasta el 5 de abril de 2021, más de 130 millones de casos de infección declarados en el Mundo, existen cientos de millones de copias del virus mutado. Estos cambios o mutaciones en el genoma sirven para analizar brotes, reinfecciones, como marcadores para establecer contactos y para agrupar los virus secuenciados en más de 1.500 linajes descrito hasta esta fecha en "Pangolín", aunque ninguno ha permitido describir nuevas cepas ya que su fenotipo no ha mutado.

85.- SARS-CoV-2 en clínica: COVID-19

El coronavirus SARS-CoV-2 es una nueva especie de coronavirus que produce la enfermedad denominada COVID-19 y se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, en China. La OMS declaró el estado de pandemia el 11 de marzo de 2020. Mayoritariamente, en un 80% de los casos solo produce síntomas leves respiratorios. Los hallazgos más frecuentes entre pacientes sintomáticos son fiebre, tos, y dificultad respiratoria. En ocasiones se han descrito también síntomas digestivos como diarrea y dolor abdominal, así como pérdida de gusto y olfato. En casos más graves de la enfermedad, la infección puede causar neumonía severa, distrés respiratorio, fallo renal, alteraciones de la coagulación y hasta en el 2,5% fallecimientos por fracaso multiorgánico. Estos casos más graves, ocurren más frecuentemente en personas de edad avanzada o que padecen alguna otra enfermedad de base cardiopulmonar o déficits inmunitarios. El sustrato patogénico que imprime la disfunción multiorgánica reside hasta donde se conoce en el daño endotelial.

La transmisión se produce entre otras posibles principalmente por contacto estrecho (menos de un metro) con las secreciones respiratorias y aerosoles que se generan con la tos o el estornudo de una persona infectada.

Según los datos iniciales, el período de incubación más frecuente se ha estimado entre 2 y 7 días con un promedio de 5 días.

Su diagnóstico virológico se establece fundamentalmente mediante detección de su genoma por reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa en tiempo real (rRT-PCR) de distintas muestras respiratorias preferentemente o en plasma y también por técnicas de determinación de antígenos virales. Se ha descrito un elevadísimo potencial de propagación de este virus porque lo pueden transmitir personas sin síntomas o con síntomas leves, favoreciendo su extensión. Su número reproductivo básico (R0) oscila entre 2 y 3, lo que quiere decir que habría entre dos y tres casos secundarios por cada caso primario en un entorno de susceptibles sin medidas de control de la infección.

86.- Las variantes genómicas del SARS-CoV-2

El primer genoma se depositó el 5 enero de 2020 y se considera el genoma de referencia Wuhan/WH04/2020 (EPI_ISL_406801), procedía de un lavado broncoalveolar con una carga viral de $3,95 \times 10^8$ copias/ml de un paciente hospitalizado el 26 de diciembre de 2019 con síntomas clínicos desde hacía 6 días. A finales del año 2020, el Reino Unido describe la primera variante denominada VUI202012/01 ("Variante Bajo Investigación" en el año 2020, mes 12 y variante 1) perteneciente al linaje B.1.1.7 y al clado 20B/501Y.V1, que ya estaba circulando en ese país desde septiembre y que según los datos epidemiológicos presenta una alta transmisibilidad en el sudeste del Reino Unido y así se ha ido extendido por el resto de países, sobre todo europeos. Acumula 17 mutaciones (14 puntuales y 3 deleciones), tres mutaciones importantes, N501Y en uno de los seis residuos del dominio de unión al receptor (RBD); la deleción de dos aminoácidos 69-70 del en la proteína espicular y la mutación P681H en la proteína espicular. Así mismo se ha descubierto otra variante dominante en Sudáfrica 501.V2 que circula desde octubre de 2020 (también denominada 20C/501Y.V2 linaje B.1.351 y con número de acceso en GISAID EPI_ISL_678597). Acumula 9 mutaciones, 6 mutaciones en la proteína de espiga, tres de ellas en residuos importantes en el dominio de unión al receptor (K417N, E484K y N501Y), aunque no posee la deleción característica de la variante inglesa. Adicionalmente se ha descrito la variante brasileña pertenece al linaje B.1.1.28.1. reasignado como P1, identificada por primera vez el 4 diciembre 2020 en Manaus (Amazonas, Brasil). Acumula 16 mutaciones, algunas de importancia biológica E484K, K417T y N501Y, en común con la sudafricana.



El estudio mediante secuenciación masiva permite ir describiendo nuevas variantes, su difusión y circulación y sus repercusiones clínicas, estrategias de prevención y en el diseño de vacunas.

87.- Coronavirus y los animales

Se han descrito hasta el momento 36 coronavirus dentro de la familia *Coronaviridae* que afectan principalmente a animales y también pueden infectar a humanos (actualmente se conocen siete). Se trata de una amplia familia de virus con una morfología de corona solar y un tamaño de partícula entre 100–160 nm. Su principal vía de transmisión es la respiratoria, causando desde leves resfriados (fiebre, tos, fatiga) a neumonía severa y muerte, algunos de estos virus causan diarrea, por lo que la ruta fecal-oral es también de importancia. Actualmente esta familia está dividida en 4 géneros: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*. Casi todos los coronavirus que han afectado o afectan a las personas tienen un origen animal. Además los animales han jugado un papel importante como hospedadores intermediarios, que en algunos casos no han podido ser descubiertos pero que en el caso de HCoV-229E son los camélidos, HCoV-OC43 la vaca, el SARS-CoV-1 la civeta y en el caso del MERS los dromedarios.

Entre los coronavirus que afectan únicamente a los animales de abasto se incluyen aquellos que afectan al ganado porcino con sintomatología entérica como el virus de la gastroenteritis transmisible, la diarrea epidémica porcina y el deltacoronavirus porcino. Otros con sintomatología respiratoria: el coronavirus respiratorio porcino y algunos que suman otras focalidades infecciosas como el virus de la encefalomielitis hemaglutinante con dos tipos de patologías o síndromes, vómito más retraso del crecimiento y encefalomielitis. También el ganado bovino se ve afectado por los coronavirus asociado a tres síndromes clínicos diferentes, el síndrome diarreico neonatal del ternero, caracterizado en terneros recién nacidos por diarreas líquidas profusas, en ocasiones hemorrágicas que causan la muerte, la disentería de invierno, que ocurre en bovinos adultos y cursa con severas diarreas mucosanguinolentas y descenso de la producción láctea y finalmente como causa de infecciones respiratorias en vacas.

Otros coronavirus principalmente de especies silvestres pueden transmitirse a las personas y luego entre las mismas, pero este hecho es poco común, de hecho, el SARS-CoV-2 es un virus humano transmisible a los animales, aunque es un virus que todo indica que se originó en los murciélagos.

Los primeros informes de infecciones se vincularon a un mercado de animales vivos en Wuhan, China, pero el virus saltó la barrera de especie del que no se ha encontrado todavía el hospedador intermediario, se hipotetiza pudiera ser el pangolín, las civetas o los visones, y ahora se transmite de persona a persona y no hay evidencia de que los animales jueguen un papel significativo en la propagación del SARS-CoV-2.

88.- Virus de la Encefalitis Equina Venezolana

La Encefalitis Equina Venezolana (EEV) está producida por el virus homónimo (VEEV), perteneciente al género *Alphavirus* de la Familia *Togaviridae*. Fue aislado por primera vez en 1938. Se transmite a las personas por picadura de mosquitos infectados (*Aedes spp.*, *Culex portesi*, *Psorophora ferox*) y entre sus reservorios naturales se han señalado aves, roedores y caballos. Es exclusivo del Continente Americano y se distribuye principalmente en Centro América, Colombia, Ecuador, México, Perú, Trinidad y Venezuela.

En el ser humano su período de incubación oscila de 2 a 5 días. La mayoría de los casos cursa como una enfermedad febril indiferenciada (39 a 40 °C) que cede en 4 a 5 días. Puede estar acompañada cefalea frontal intensa, postración, anorexia, malestar general, debilidad, escalofríos, artromialgias y sintomatología digestiva (náuseas, vómitos y diarrea). Estos signos pueden progresar hacia un cuadro neurológico de encefalitis (convulsiones, alteración de la conciencia, desorientación, somnolencia, letargo, hiperacusia), los cuales aparecen a partir del quinto día de la enfermedad. En casos graves de encefalitis se puede desencadenar la muerte.

Las estrategias de diagnóstico virológico directo asientan en el aislamiento viral o en la detección de genoma mediante RT-PCR en tejidos, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico indirecto consiste en la determinación en suero de IgM o de IgG durante fase aguda (1 a 7 días después de la aparición de síntomas) y en la fase de convalecencia (14 días después de iniciados los signos), empleando fundamentalmente técnicas de enzimoinmunoanálisis.

89.- Virus de la Fiebre Hemorrágica Argentina

La Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) es una enfermedad viral aguda grave, producida por el virus Junín (al que se ha aludido en la pregunta 51), perteneciente al género *Arenavirus*, integrante del complejo Tacaribe y Miembro de la Familia *Arenaviridae*, el cual fue aislado en 1958.



Se transmite al hombre por el contacto directo con roedores o inhalación de sus excretas, entre los que destacan el “ratón maicero” (*Calomys musculinus*).

Su actividad se encuentra circunscrita a las provincias de Buenos Aires, Córdoba, Santa Fe, Entre Ríos y de La Pampa, en la República Argentina. La enfermedad tiene un comportamiento estacional, con su mayor incidencia principalmente de marzo a octubre. El periodo de incubación oscila entre una y dos semanas. La sintomatología inicial incluyen fiebre, cefalea, astenia, anorexia, artralgias y dolores oculares. Estos síntomas se intensifican produciéndose alteración vascular, renal, hematológica y neurológica, que pueden evolucionar al shock y crisis convulsivas. La mortalidad de la FHA alcanza el 30%.

El diagnóstico virológico directo asienta sobre todo en la detección de genoma mediante RT-PCR, mientras que el Diagnóstico serológico se basa en la determinación de IgM o determinación de IgG a través de enzimoanálisis.

90.- Virus de las Encefalitis Equina del Este

La Encefalitis Equina del Este es producida por el virus del mismo nombre, (EEEV, miembro de la Familia *Togaviridae*, Género *Alphavirus*) que fue aislado en 1933. Se trata de una entidad zoonótica cuyo reservorio principal son las aves, transmitida a los humanos por picadura de mosquitos infectados (*Culex spp.*; *Culiseta spp.*; *Aedes (Ochlerotatus) taeniorynchus*).

Adopta una amplia distribución geográfica: Estados Unidos, Canadá, Caribe, Centro y el norte de Sur América.

En el ser humano tras un período de incubación de 7 a 10 días, el cuadro clínico suele presentarse de manera súbita como una fiebre elevada inespecífica (39 a 40 °C) que cede en 4 a 5 días. Puede estar acompañada de cefalea frontal intensa, malestar general, debilidad, escalofríos, dolores óseos, mialgias, artralgias y clínica digestiva (anorexia, náusea, vómito y diarrea). El cuadro puede progresar hacia una encefalitis, con delirio, coma, rigidez de la nuca, espasticidad de los músculos de las extremidades y alteración de reflejos. La EEE presenta una notable letalidad y en pacientes que sobreviven aparecen secuelas permanentes de tipo neurológico (especialmente en menores de 5 años) como retardo mental, convulsiones y parálisis.

El diagnóstico virológico directo se basa en el aislamiento viral y/o en la detección de genoma por RT-PCR en tejidos, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). Su diagnóstico serológico asienta en la determinación de IgM o de IgG durante fase aguda (1 a 7 días después de la aparición de síntomas) y en la fase de convalecencia (14 días después de iniciados los signos), usando generalmente enzimoanálisis.

91.- Virus de la Encefalitis Equina del Oeste

La Encefalitis Equina del Oeste es producida por el virus del mismo nombre, (EEOV, miembro de la familia *Togaviridae*, género *Alphavirus*) el cual fue aislado en 1930. Es una entidad zoonótica transmitidas por mosquitos (*Culex spp.*, *Culiseta spp.*) y con capacidad de producir epidemias, con grados variables de morbilidad y letalidad. Se distribuye en Norte América, Argentina, Brasil y Uruguay.

Su reservorio primario son las aves si bien la EEO es importante como una enfermedad zoonótica en caballos. La mayoría de las infecciones son inaparentes y su período de incubación de 2 a 10 días. Los brotes en seres humanos incluyen generalmente pocos casos con síntomas moderados. Existen cuadros leves que persisten días o semanas con fiebre, cefalea y astenia.

Cuando existe afectación debuta súbitamente con cefalea seguido de decaimiento, escalofríos, fiebre, mialgias y malestar general. Estos síntomas se pueden acentuar en los días siguientes, con vómitos, somnolencia, confusión y postración. Los síntomas neurológicos se limitan a debilidad y temblores generalizados especialmente de las manos, labios y lengua. Generalmente la mejoría comienza varios días después de la defervescencia, entre 1 semana a 10 días.

Su diagnóstico virológico directo se fundamenta en aislamiento viral o detección molecular mediante RT-PCR en tejidos, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). En suero es posible efectuar un diagnóstico indirecto mediante la determinación de IgM o de IgG por enzimoanálisis, durante fase aguda (1 a 7 días después de la aparición de síntomas) y en la fase de convalecencia (14 días después de iniciados los signos).

92.- Encefalitis de San Luis

Se encuentra originada por el virus de la Encefalitis de San Luis (Familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*). Reconocido por primera vez en 1933. Su ciclo natural se mantiene en mosquito-aves (su principal reservorio) -mosquitos

siendo transmitida a los humanos por éstos últimos (*Culex pipiens*, *Culex quinquefasciatus*, *Culex nigripalpus*, *Culex tarsalis*). Se distribuye principalmente en Estados Unidos, Canadá, México, Centro y Sur América.

En el hombre el período de incubación oscila de 4 a 21 días y menos del 1% de los casos desarrollan síntomas. El paciente sintomático puede presentar fiebre, cefalea, y náuseas que pueden evolucionar a afectación del sistema nervioso central, coma y muerte.

Su diagnóstico es fundamentalmente serológico y en cuadro agudo se basa en la detección de IgM por enzimoimmunoanálisis.

93.- Virus de la Encefalitis Transmitida por Garrapatas

El virus de la encefalitis transmitida por garrapatas (VETG, o TBEV por sus siglas en inglés) se integra en el género *Flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. Se comporta como endémico en muchas partes de Europa y Asia, donde está en expansión, y se transmite por la picadura de garrapatas infectadas del género *Ixodes* (*Ixodes ricinus* e *I. persulcatus*) o por el consumo de productos infectados sin pasteurizar. El hospedador amplificador son vertebrados salvajes como roedores, erizos y topos. Se reconocen tres subtipos del virus, de los cuales el subtipo europeo es endémico en el norte, centro y este de Europa donde ha cobrado un creciente protagonismo.

La enfermedad se manifiesta con frecuencia en dos fases, tras un periodo de incubación de unos 8 días (rango de 4-28 días) si es por picadura de garrapata, o menor, de unos 4 días si es por la ingestión de algún alimento contaminado. La primera es la fase aguda de la enfermedad la cual presenta síntomas inespecíficos como fiebre, fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular y náuseas. Va seguido de un intervalo asintomático de una semana de media (rango de 1-33 días) que precede a la segunda fase caracterizada por enfermedad neuroinvasiva (alrededor del 33% de los infectados), con síntomas de meningitis (50%), encefalitis (40%) y/o meningoencefalomielitis (10%).

El diagnóstico virológico en la primera fase se basa en la detección del genoma viral mediante técnicas moleculares (RT-PCR y sobre todo RT-PCR en tiempo real), mientras que en la segunda fase, cuando los síntomas neurológicos se han manifestado, la RT-PCR puede usarse con menor sensibilidad en LCR y en suero para detectar casos de enfermedad progresiva. En esta segunda fase los anticuerpos IgM específicos y usualmente los IgG están presentes en el suero. Los anticuerpos IgM e IgG pueden detectarse en LCR también, pero aparecen más tarde que en el suero. Para llevar a cabo la detección serológica

se usan principalmente técnicas de enzimoimmunoanálisis, pero también inmunofluorescencia indirecta e inmunoblot.

94.- Virus Tahyna

El denominado "Tahyna orthobunyavirus" ("TAHV") es un patógeno viral de los seres humanos clasificado en el serogrupo del virus de la encefalitis de California (VNA) de la familia *Orthobunyaviridae* en el orden *Bunyavirales*, que es endémico de Europa, Asia, África y posiblemente de China. Se mantiene en un ciclo de vida enzoótico que involucra varias especies de mosquitos vectores, con liebres, conejos, erizos y roedores que sirven como anfitriones amplificadores.

En 1958 fue aislado en la aldea eslovaca de Ťahyňa. Era desconocido en Europa y se encontró que pertenecía al grupo de California y finalmente se descubrió que circulaba en la mayoría de los países europeos. En el ser humano, la infección por el virus Tahyna aparece con síntomas similares a los de la gripe. En algunos casos, se observaron meningoencefalitis y neumonía atípica, pero no se han notificado casos mortales. Cabe añadir que no existen diferencias clínicas significativas con la patología ocasionada entre los virus Tahyna e Inkoo (otro *Bunyavirus* originariamente aislado en Finlandia en 1964) ambos circulantes en Países Escandinavos y Rusia.

Las infecciones humanas por TAHV generalmente ocurren en verano y comienzos del otoño, con un período de incubación de 3 a 7 días tras los cuales el paciente debuta con fiebre, dolor de cabeza, malestar, conjuntivitis, faringitis y náuseas. La enfermedad puede progresar para involucrar el sistema nervioso central. Las infecciones humanas son comunes en zonas endémicas, con anticuerpos neutralizantes presentes en el 60 a 80% de la población de edad avanzada.

El diagnóstico de los *Orthobunyavirus* se basa en serología, ya sea como un aumento en los títulos de anticuerpos IgG, o la presencia de anticuerpos IgM. Se han desarrollado métodos de RT-PCR para detectar ARN viral en muestras de líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis.

95.- Dabie Bandavirus o virus SFTS

El Virus SFTS (VSFTS "Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome") denominado en 2020 como "*Dabie bandavirus*" pertenece al género *Bandavirus* de la familia *Phenuiviridae* orden *Bunyavirales* y se transmite por garrapatas (*Haemaphysalis longicornis* y *Rhipicephalus microplus*). Se trata de un virus envuelto y su genoma es ARN monocatenario de polaridad negativa

dividido en 3 segmentos: grande (L), mediano (M) y pequeño (S). Se han identificado cinco proteínas: una ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), una glicoproteína N (Gn), una glicoproteína C (Gc), una proteína nuclear (NP) y una proteína no estructural (NS). Posee una alta tasa de recombinación y se han identificado al menos 6 genotipos distintos, otros estudios lo clasifican en dos clados con 8 genotipos. Infecta a mamíferos, incluidos los gatos que padecen síntomas fatales parecidos a los humanos y también perros, cerdos, ratones, erizos, comadreja, zarigüeyas, etc., mientras que el hombre es un hospedador accidental que puede transmitirlo a través de la sangre, el moco y otros fluidos de una persona infectada.

Produce una enfermedad hemorrágica emergente conocida como Fiebre Severa con Síndrome Trombocitopénico cuyos síntomas clínicos son: fiebre, vómitos, diarrea, fallo multiorgánico, trombocitopenia, leucopenia, y niveles elevados de enzimas hepáticas. Fue descrito por primera vez en la provincia de Hubei en el centro de China en 2009 y se ha extendido a otros países como Corea del Sur, Japón, Vietnam y Taiwán.

Se ha comunicado un brote en China en el 2020. Tiene una mortalidad de entre el 7% y se ha descrito hasta el 30% en Japón y Corea del Sur.

96.- Virus de la Inmunodeficiencia Humana

Los Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) ocasionan el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y pertenecen a la familia *Retroviridae*, subfamilia de los *Lentivirus*. De los 4 retrovirus humanos existentes, dos de ellos son virus transformadores (HTLV-I y HTLV-II) y otros 2 son virus citopáticos (VIH-1 y VIH-2). El origen del SIDA es diferente en la infección por VIH-1 y VIH-2. En ambos casos parece que se produjo una transmisión de virus de primates al hombre, pero mientras que en el VIH-1 los virus procederían de chimpancés y/o gorilas, en el VIH-2 su origen serían los monos “mangabeys”.

El VIH-1 engloba diversos grupos (M, N, O, P). La mayoría de los casos de SIDA están producidos por el VIH-1 grupo M. El VIH-2 (grupos A-G) también causa el SIDA, aunque es responsable de un número mucho menor de casos, predominantemente en África occidental e India. El grupo M del VIH-1 tiene 9 subgrupos (A, B, C, D, F, G, H, J y K) y un número creciente de formas recombinantes. El VIH adopta una gran variabilidad y su heterogeneidad molecular tiende a agruparse en determinadas regiones hipervariables, como son determinadas zonas en la envoltura del virus.

El VIH-1 posee una estructura icosaédrica. Presenta una envoltura lipídica formada a partir de la célula hospedadora, en la que destacan dos estructuras proteicas (gp120 y gp41). El núcleo del virus tiene forma cónica y está constituido por: 1) la proteína p24, que es la proteína principal de la cápside; 2) la proteína de la nucleocápside p7/p9; 3) dos copias de ARN; y 4) tres enzimas virales: transcriptasa inversa, proteasa e integrasa. El genoma del VIH-1 contiene 3 genes que codifican las proteínas estructurales del virus: gag (codifica las proteínas que forma el núcleo del virión, incluyendo a p24), pol (codifica la proteasa, transcriptasa inversa e integrasa) y env (codifica las glicoproteínas de la envoltura). Los productos de los genes gag y pol son clivados por la acción de la proteasa sobre las proteínas maduras. Además de estos genes, el VIH -1 contiene una serie de genes accesorios (tat, rev, vif, nef, vpr, y vpu) que participan en la patogénesis del virus. Junto a estos genes se encuentran las secuencias LTRs (long terminal repeats) que contienen elementos regulatorios de la expresión de genes.

La infección por VIH-1 comenzó con toda probabilidad en África, donde en la actualidad se encuentran dos terceras partes de la población afectada por la infección de un total de unos 40 millones de individuos infectados en el planeta. La epidemia fue identificada por primera vez en EE.UU en 1981 y poco después en Europa. Ha afectado, en oleadas sucesivas a diferentes países con características epidemiológicas particulares. De forma global cabe señalar que en los últimos años se está produciendo un descenso en el número de nuevos casos del orden de más del 20% respecto al pico de la pandemia, así como una disminución de la mortalidad debido al tratamiento antirretroviral de alta eficacia. Las formas de transmisión de la enfermedad difieren entre las diferentes localizaciones. Así, en África subsahariana la transmisión heterosexual es el principal modo de transmisión. En EE. UU. y en Europa occidental la transmisión entre hombres que tienen relaciones sexuales con hombres ha aumentado en los últimos años, la transmisión heterosexual se ha estabilizado y la transmisión en adictos a drogas por vía parenteral ha disminuido. Se transmite fundamentalmente por tres vías: a) contacto sexual, b) a través de la sangre y productos derivados, y c) desde la madre a su hijo durante el embarazo, el parto o por la lactancia materna.

Muchos organismos internacionales recomiendan que el diagnóstico de la infección VIH forme parte del examen médico rutinario. La detección de anticuerpos mediante una técnica de ELISA y la confirmación mediante Western blot constituyen el gold standar en el diagnóstico de la infección. Resulta esencial determinar el recuento de linfocitos T CD4 y la carga viral del VIH en plasma.



97.- Otros retrovirus humanos: HTLV-I y HTLV-II

Los seres humanos pueden infectarse por otros dos retrovirus, el HTLV-I (human T cell lymphotropic virus) y el HTLV-II. Estos virus pertenecen al género *Retrovirus* δ de la familia *Retroviridae*.

El HTLV-I se aisló en 1980 en una línea celular de un paciente con linfoma de linfocitos T y se considera causante de la leucemia-linfoma de linfocitos T del adulto y de la paraparesia espástica tropical o mielopatía asociada al HTLV-I. El HTLV-II fue aislado en 1982 en un paciente con leucemia de tricoleucocitos de linfocitos T y no se ha asociado con certeza a ninguna enfermedad, si bien se ha asociado con otras enfermedades neurológicas (neuropatía periférica, déficit cognitivo, vejiga neurógena, ELA), dermatopatías, uveítis, y alteraciones pulmonares y reumatológicas.

El HTLV-I se transmite principalmente por la leche materna, aunque la transmisión también tiene lugar por vía sexual, a través de transfusiones y al compartir jeringuillas. Se calcula que existen 10 a 20 millones de personas infectadas en el mundo, con zonas endémicas en Japón, el Caribe, islas de Melanesia, Papúa Nueva Guinea, Oriente Próximo, y zonas de Sudamérica y África. El HTLV-I infecta a los linfocitos T, pero a diferencia del VIH no ocasiona muerte celular, sino que produce proliferación y transformación celular. Existe una correlación directa entre el nivel de ADN proviral en las células mononucleares de la sangre y el desarrollo de la enfermedad. La mayoría de los pacientes infectados permanecen asintomáticos y sólo un 5% desarrollan la enfermedad. El diagnóstico de la infección se realiza mediante la detección de anticuerpos por técnicas de ELISA y confirmación mediante Western blot. Ésta última técnica, al igual que la detección genómica del provirus mediante reacción en cadena de la polimerasa, permite distinguir entre infección por HTLV-I y HTLV-II.

Hasta 2020, un total de 406 personas han sido diagnosticadas con HTLV-1 en España, con un predominio claro en inmigrantes latinoamericanos (más del 65%), dado que el retrovirus es endémico en muchos países hispanoamericanos.

El HTLV-II se transmite de manera similar al HTLV-I, aunque probablemente la vía sexual sea menos relevante. Si bien el HTLV-II es endémico en algunas tribus de nativos de EE.UU. y en África la infección se ha detectado en un alto porcentaje de adictos a drogas por vía parenteral. En nuestro país desde hace 30 años el Grupo español de estudio de HTLV-I/II realiza actualizaciones periódicas y notificación de casos y se ha extendido en el colectivo de pacientes infectados por el VIH-1 adictos a drogas por vía

parenteral. Aunque la infección se ha intentado relacionar con trastornos neurológicos, dermatológicos y hematológicos no se ha demostrado que sea la causa de ninguna enfermedad.

98.- Enterovirus humano D68

El enterovirus humano D68 (EV-D68), se aisló por primera vez en 1962 en California y representa uno del más del centenar de Enterovirus que se integran en la familia *Picornaviridae*. La infección por EV-D68 se notificó con poca frecuencia hasta que se produjo un brote en 2014 en los Estados Unidos; desde entonces, ha seguido aumentando en todo el mundo.

Ocasiona una enfermedad respiratoria grave y recientemente se ha informado de su relación con el desarrollo de la enfermedad neurogénica conocida como mielitis flácida aguda (MFA), sobre todo en niños, lo que pone en grave peligro la salud pública.

El diagnóstico de las enfermedades por enterovirus se suele basar en la evaluación clínica, y en caso de ser necesario se puede efectuar mediante cultivo y aislamiento del virus, detección de ARN viral mediante RT-PCR, y más infrecuentemente mediante seroconversión. La investigación sobre el EV-D68 se ha centrado principalmente en su epidemiología, y sus características virológicas y su patogénesis aún deben ser exploradas.

99.- Enterovirus 71

El Enterovirus 71 (también denominado Enterovirus A71) se describió por primera vez en brotes de infección neurológica entre 1969-1972. A partir de este momento se ha detectado en todo el mundo de una forma más o menos prevalente. Se incluye en el género Enterovirus de la familia *Picornaviridae*.

En general se le considera causante de cuadros respiratorios leves o moderados, de la Enfermedad Mano Pié Boca (EMPB) y de cuadros neurológicos de gravedad variable (meningitis, encefalitis o parálisis flácida). En algunos casos de EMPB los pacientes presentan una encefalitis localizada a nivel del tronco que se denomina romboencefalitis y que puede dejar graves secuelas neurológicas.

Como se ha expuesto su diagnóstico específico se puede efectuar con cultivo del virus, detección de ARN viral mediante RT-PCR, y con menor frecuencia, demostración de la seroconversión.



100.- Virus Lloviu

El virus Lloviu es el único miembro del género *Cuevavirus* de la familia *Filoviridae*, que se incluye en el orden *Mononegavirales*.

Fue identificado y publicado en 2011 por Negredo et al. a partir de una especie de murciélagos insectívoros (*Miniopterus schreibersii*). En la Cueva de Lloviu en el concejo de Villaviciosa (Asturias, España). Filogenéticamente se sitúa un tanto distante de otros miembros de la familia *Filoviridae* como son los virus Ébola (ya comentado) y Marburg. Aunque tiene las características de los filovirus, no ha sido relacionado en la actualidad con casos de enfermedad en ningún ser humano ni animal.

CIEN REFERENCIAS PARA CONSULTA

1. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol.* 2020 Sep 11;11:552909. doi: 10.3389/fimmu.2020.552909.
2. Alexander DJ, Brown IH. Recent zoonoses caused by influenza A viruses. *Rev Sci Tech.* 2000; 19 :197-225.
3. Ali A, Melcher U. Modeling of Mutational Events in the Evolution of Viruses. *Viruses.* 2019; 11: 418. doi: 10.3390/v11050418.
4. Araf Y, Faruqi NA, Anwar S, Hosen MJ. SARS-CoV-2: a new dimension to our understanding of coronaviruses. *Int Microbiol.* 2021; 24: 19-24.
5. Aréchiga-Ceballos N, Aguilar-Setién A. Alphaviral equine encephalomyelitis (Eastern, Western and Venezuelan). *Rev Sci Tech.* 2015; 34: 491-501.
6. Ayhan N, Charrel RN. An update on Toscana virus distribution, genetics, medical and diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect.* 2020 ; 26: 1017-1023.
7. Azar SR, Campos RK, Bergren NA, Camargos VN, Rossi SL. Epidemic Alphaviruses: Ecology, Emergence and Outbreaks. *Microorganisms.* 2020 ; 8: 1167. doi: 10.3390/microorganisms8081167.
8. Bennett RS, Gresko AK, Murphy BR, Whitehead SS. Tahyna virus genetics, infectivity, and immunogenicity in mice and monkeys. *Virology.* 2011; 8: 135. doi: 10.1186/1743-422X-8-135.
9. Berthoux L. The Restrictome of Flaviviruses. *Virology.* 2020 ; 35: 363-377.
10. Bryan ES, Tadi P. Human T Cell Lymphotropic Virus. 2021 Jan 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809660.
11. Charrel RN, de Lamballerie X. Zoonotic aspects of arenavirus infections. *Vet Microbiol.* 2010 ; 140: 213-220.
12. Charrel RN, Gallian P, Navarro-Mari JM, Nicoletti L, Papa A, Sánchez-Seco MP, Tenorio A, de Lamballerie X. Emergence of Toscana virus in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 1657–1663.
13. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: Genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020 ; 92: 418-423.
14. Chong HY, Leow CY, Abdul Majeed AB, Leow CH. Flavivirus infection-A review of immunopathogenesis, immunological response, and immunodiagnosis. *Virus Res.* 2019; 274:197770. doi: 10.1016/j.virusres.2019.197770.
15. Clark MB, Schaefer TJ. West Nile Virus. 2020 Aug 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31334966.
16. Davis R, Gardner J, Schnall R. A Review of Usability Evaluation Methods and Their Use for Testing eHealth HIV Interventions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020 ; 17: 203-218.

17. de Bellard ME, Levine S, Bonilla E. Encefalitis equina venezolana. Revisión [Venezuelan equine encephalitis. Review]. *Invest Clin.* 1989; 30: 31-58.
18. Dennehy JJ. Evolutionary ecology of virus emergence. *Ann N Y Acad Sci.* 2017 ;1389: 124-146.
19. Elena SF. Restrictions to RNA virus adaptation: an experimental approach. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2002 ; 81: 135-142
20. Farmer P. Social inequalities and emerging infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1996; 2: 259-269.
21. Freitas DA, Souza-Santos R, Carvalho LMA, Barros WB, Neves LM, Brasil P, Wakimoto MD. Congenital Zika syndrome: A systematic review. *PLoS One.* 2020 ; 15 (12):e0242367. doi: 10.1371/journal.pone.0242367.
22. French RK, Holmes EC. An Ecosystems Perspective on Virus Evolution and Emergence. *Trends Microbiol.* 2020; 28: 165-175.
23. Gubler DJ. The global emergence/resurgence of arboviral diseases as public health problems. *Arch. Med. Res.* 2002; 33: 330-342.
24. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile Virus: An Update on Pathobiology, Epidemiology, Diagnostics, Control and "One Health" Implications. *Pathogens.* 2020; 9: 589. doi: 10.3390/pathogens9070589.
25. Hernández M, Abad D, Eiros JM, Rodríguez-Lázaro D. Are Animals a Neglected Transmission Route of SARS-CoV-2? *Pathogens.* 2020; 9: 480. doi: 10.3390/pathogens9060480.
26. Holmes EC. What does virus evolution tell us about virus origins? *J Virol.* 2011 ; 85: 5247-5251.
27. <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimiento68.pdf>
28. <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Paginas/Chikungunya.aspx>
29. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/EnfermedadPorVirusNipahEnlaIndia2018.pdf>
30. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/docs/20201009_ERR_Nilo_Occidental.pdf
31. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/21.02.2018-Informe_de_cierre_epidemia_de_Zika.pdf
32. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/ebola/docs/Informe_actuaciones_Espana_14.01.2016.pdf
33. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_FHCC.pdf
34. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ERR_Dengue_autoctono_mayo2019.pdf
35. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/ER_Flebovirus.pdf
36. https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/analisisituacion/doc/Fiebre_ValledelRift_Mayo2014.pdf
37. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/sanidadExterior/salud/infoHantavirusYosemite.htm>
38. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8301:2013-encefalitis-equina-este&Itemid=39850&lang=es
39. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8302:2013-encefalitis-equina-oeste&Itemid=39842&lang=es
40. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8300:2013-encefalitis-equina-venezolana&Itemid=39851&lang=es
41. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8306:2013-fiebre-hemorragica-argentina&Itemid=39845&lang=es
42. https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=50989-diagnostico-por-laboratorio-de-la-infeccion-por-virus-usutu&category_slug=hojas-informativas-6497&Itemid=270&lang=es
43. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/japanese-encephalitis>
44. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/yellow-fever>
45. Huang PN, Shih SR. Update on enterovirus 71 infection. *Curr Opin Virol.* 2014; 5: 98-104.
46. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends Mol Med.* 2012; 18: 182-192
47. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021; 19: 141-154.
48. International Committee on Taxonomy of Viruses Executive Committee. The new scope of virus taxonomy: partitioning the virosphere into 15 hierarchical ranks. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 668-674.
49. Kalthoff D, Globig A, Beer M. (Highly pathogenic) avian influenza as a zoonotic agent. *Vet Microbiol.* 2010; 140: 237-245.
50. Kanwugu ON, Adadi P. HIV/SARS-CoV-2 coinfection: A global perspective. *J Med Virol.* 2021; 93: 726-732.
51. Kuiken T, Fouchier R, Rimmelzwaan G, Osterhaus A. Emerging viral infections in a rapidly changing world. *Current Opinion in Biotechnology.* 2003; 14: 641-646.
52. Labadie T, Batéjat C, Leclercq I, Manuguerra JC. Historical Discoveries on Viruses in the Environment and Their Impact on Public Health. *Intervirology.* 2020; 63 :17-32.
53. Lee B. Envelope-receptor interactions in Nipah virus pathobiology. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1102: 51-65.
54. Leeks A, Sanjuán R, West SA. The evolution of collective infectious units in viruses. *Virus Res.* 2019; 265: 94-101.

55. Lemey P, Stanojevic M, Vandamme AM. International Bioinformatics Workshop on Virus Evolution and Molecular Epidemiology. *Infect Genet Evol.* 2013 ;19: 335-336.
56. López H, Neira J, Morales MA, Fabbri C, D'Agostino ML, Zitto T. [Saint Louis encephalitis virus in Buenos Aires city during the outbreak of dengue in 2009]. *Medicina (B Aires).* 2011; 71: 247-250.
57. López-Vélez R. Cambio climático en España y riesgo de enfermedades infecciosas y parasitarias transmitidas por artrópodos y roedores. *Rev Esp Salud Pública.* 2005; 79: 177-190.
58. Mansfield KL, Jizhou L, Phipps LP, Johnson N. Emerging Tick-Borne Viruses in the Twenty-First Century. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017 ; 7: 298. doi: 10.3389/fcimb.2017.00298.
59. Moratorio G, Vignuzzi M. Monitoring and redirecting virus evolution. *PLoS Pathog.* 2018; 14: e1006979. doi: 10.1371/journal.ppat.1006979.
60. Morens DM, Folkers GK, Fauci AS. Eastern Equine Encephalitis Virus - Another Emergent Arbovirus in the United States. *N Engl J Med.* 2019 ; 381: 1989-1992.
61. Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1995; 1: 7-15.
62. Mwaliko C, Nyaruaba R, Zhao L, Atoni E, Karungu S, Mwau M, Lavillette D, Xia H, Yuan Z. Zika virus pathogenesis and current therapeutic advances. *Pathog Glob Health.* 2021; 115: 21-39.
63. Nasci RS, Moore CG. Vector-borne disease surveillance and natural disasters. *Emerg Infect Dis.* 1998 ; 4: 333-334.
64. Negredo A, Palacios G, Vázquez-Morón S, González F, Dopazo H, Molero F, Juste J, Quetglas J, Savji N, de la Cruz Martínez M, Herrera JE, Pizarro M, Hutchison SK, Echevarría JE, Lipkin WI, Tenorio A. Discovery of an ebolavirus-like filovirus in europe. *PLoS Pathog.* 2011 ; 7(10):e1002304. doi: 10.1371/journal.ppat.1002304.
65. Nichol ST, Arikawa J, Kawaoka Y. Emerging viral diseases. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 2002; 97: 12411-12412.
66. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013 ; 23: 221-240.
67. Olival KJ, Hayman DT. Filoviruses in bats: current knowledge and future directions. *Viruses.* 2014 ; 6: 1759-1788.
68. Oliver J, Lukacik G, Kokas J, Campbell SR, Kramer LD, Sherwood JA, Howard JJ. Twenty years of surveillance for Eastern equine encephalitis virus in mosquitoes in New York State from 1993 to 2012. *Parasit Vectors.* 2018 ; 11: 362. doi: 10.1186/s13071-018-2950-1.
69. Osterhaus A. Catastrophes after crossing species barriers. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B,* 2001; 356: 791-793.
70. Palomar AM, Portillo A, Mazuelas D, Roncero L, Arizaga J, Crespo A, Gutiérrez Ó, Márquez FJ, Cuadrado JF, Eiros JM, Oteo JA. Molecular analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and Rickettsia in Hyalomma marginatum ticks removed from patients (Spain) and birds (Spain and Morocco), 2009-2015. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016 ; 7: 983-987.
71. Park A, Park SJ, Jung KL, Kim SM, Kim EH, Kim YI, Foo SS, Kim S, Kim SG, Yu KM, Choi Y, Kim JY, Baek YH, Song MS, Kim SR, Kim SY, Jeong HW, Kim SH, Jung JU, Choi YK. Molecular Signatures of Inflammatory Profile and B-Cell Function in Patients with Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome. *mBio.* 2021 Feb 16;12(1):e02583-20. doi: 10.1128/mBio.02583-20.
72. Peltola V, Söderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013; 32: 178-179.
73. Peters CJ. Emerging infections: lessons from the viral hemorrhagic fevers. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2006; 117: 189-196
74. Pierson TC, Diamond MS. The continued threat of emerging flaviviruses. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 796-812.
75. Poirier EZ, Vignuzzi M. Virus population dynamics during infection. *Curr Opin Virol.* 2017; 23: 82-87.
76. Preslold JB, Novella IS. RNA Viruses and RNAi: Quasispecies Implications for Viral Escape. *Viruses.* 2015; 7: 3226-3240.
77. Ramírez de Arellano E, Sanchez-Lockhart M, Perteguer MJ, Bartlett M, Ortiz M, Campioli P, Hernández A, Gonzalez J, Garcia K, Ramos M, Jiménez-Clavero MÁ, Tenorio A, Sánchez-Seco MP, González F, Echevarría JE, Palacios G, Negredo A. First Evidence of Antibodies Against Lloviu Virus in Schreiber's Bent-Winged Insectivorous Bats Demonstrate a Wide Circulation of the Virus in Spain. *Viruses.* 2019 ; 11: 360. doi: 10.3390/v11040360.
78. Rodhain F. Chauves-souris et virus: des relations complexes [Bats and Viruses: complex relationships]. *Bull Soc Pathol Exot.* 2015 ; 108: 272-289.
79. Sánchez-Seco MP, Navarro JM: Infecciones por el virus Toscana, el virus del Nilo occidental y otros arbovirus de interés en Europa. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23: 560-568.
80. Sanyal S. How SARS-CoV-2 (COVID-19) spreads within infected hosts - what we know so far. *Emerg Top Life Sci.* 2020; 4: 371-378.
81. Scott TW, Weaver SC. Eastern equine encephalomyelitis virus: epidemiology and evolution of mosquito transmission. *Adv Virus Res.* 1989; 37: 277-328.
82. Segredo-Otero E, Sanjuán R. The effect of genetic complementation on the fitness and diversity of viruses spreading as collective infectious units. *Virus Res.* 2019; 267: 41-48.
83. Shirogane Y, Watanabe S, Yanagi Y. Cooperation between different variants: A unique potential for virus evolution. *Virus Res.* 2019; 264: 68-73.
84. Simon F, Parola P, Grandadam M, Fourcade S, Oliver M, Brouqui P et al. Chikungunya infection: an emerging rheumatism among travelers returned from Indian ocean islands. Report of 47 cases. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86:123-137.

85. Soriano V, Barreiro P, Ramos JM, Eiros JM, de Mendoza C. COVID-19 Comes 40 Years After AIDS - Any Lesson? *AIDS Rev.* 2020; 22: 63-77.
86. Steele KE, Twenhafel NA. Review paper: pathology of animal models of alphavirus encephalitis. *Vet Pathol.* 2010 ; 47: 790-805.
87. Stramer SL. Reacting to an emerging safety threat: West Nile virus in North America. *Dev Biol (Basel)* 2007; 127: 43-58.
88. Sun J, Hu XY, Yu XF. Current Understanding of Human Enterovirus D68. *Viruses.* 2019 May 29;11(6):490. doi: 10.3390/v11060490.
89. Sutton TC. The Pandemic Threat of Emerging H5 and H7 Avian Influenza Viruses. *Viruses.* 2018; 10: 461. doi: 10.3390/v10090461.
90. Tanner WD, Toth DJ, Gundlapalli AV. The pandemic potential of avian influenza A (H7N9) virus: a review. *Epidemiol Infect.* 2015; 143: 3359-3374.
91. Treviño A, Aguilera A, Caballero E, Benito R, Parra P, Eiros JM, Hernandez A, Calderón E, Rodríguez M, Torres A, García J, Ramos JM, Roc L, Marcaida G, Rodríguez C, Trigo M, Gomez C, Ortiz de Lejarazu R, de Mendoza C, Soriano V; HTLV Spanish Study Group. Trends in the prevalence and distribution of HTLV-1 and HTLV-2 infections in Spain. *Virology.* 2012; 9: 71. doi: 10.1186/1743-422X-9-71.
92. Twarock R. Mathematical virology: a novel approach to the structure and assembly of viruses. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* 2006 ;364: 3357-3373.
93. Twarock R, Hendrix RW. Crosslinking in viral capsids via tiling theory. *J Theor Biol.* 2006 ; 240: 419-424.
94. Uddin S, Thomas M. Human Metapneumovirus. 2020 Jul 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 32809745.
95. Walter M, Vogelgesang JR, Rubel F, Brugger K. Tick-Borne Encephalitis Virus and Its European Distribution in Ticks and Endothermic Mammals. *Microorganisms.* 2020; 8: 1065. doi: 10.3390/microorganisms8071065.
96. Wasik BR, de Wit E, Munster V, Lloyd-Smith JO, Martinez-Sobrido L, Parrish CR. Onward transmission of viruses: how do viruses emerge to cause epidemics after spillover? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2019 ; 374: 20190017. doi: 10.1098/rstb.2019.0017.
97. Wilson ME. Travel and the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1995; 1: 39-46.
98. Woo PC, Lau SK, Tsoi HW, Chan KH, Wong BH, Che XY, et al. Relative rates of non-pneumonic SARS Coronavirus infection and SARS Coronavirus pneumonia. *Lancet.* 2004; 363: 841-845.
99. Woolhouse MEJ. Population biology of emerging and re-emerging pathogens. *Trends in Microbiology.* 2002; 10: S3- S7.
100. Wright D, Kortekaas J, Bowden TA, Warimwe GM. Rift Valley fever: biology and epidemiology. *J Gen Virol.* 2019; 100: 1187-1199.





MIXTO
Papier

FSC® C107638

ESP-NOPR-21-0002