

# Virus respiratorios emergentes

Leonor Jofré M.

Pediatra Infectóloga

Hospital Clínico Universidad de Chile

## Resumen

Con el desarrollo de técnicas de biología molecular se han descrito nuevos agentes respiratorios, algunos de ellos emergentes y otros en circulación desde hace años. La mayoría afecta a lactantes y producen cuadros respiratorios que requieren hospitalización. El espectro clínico aún no se encuentra completamente definido. Estos nuevos agentes deben incluirse en el diagnóstico de las infecciones respiratorias en Pediatría.

**Palabras Claves:** Metapneumovirus humano, coronavirus, bocavirus humano, virus respiratorio sincicial, adenovirus, influenza aviar, torquetenovirus, minivirus.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en lactantes, son el principal motivo de consulta y hospitalización en nuestro país, situación que se agudiza en época de invierno. Los agentes tradicionales relacionados a IRAB son el virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (ADV), influenza (FLU) y parainfluenza (paraFLU), a los que se agrega en menor frecuencia rinovirus y coronavirus OC43 y 229E, asociados al resfriado común y a obstrucción en pacientes asmáticos. Estos agentes explican entre el 50-60% de los episodios de IRAB, quedando el porcentaje restante sin etiología demostrada.

Con los métodos de biología molecular actualmente disponibles, se han descrito nuevos agentes virales relacionados a IRAB: metapneumovirus humano (MPVh), los nuevos coronavirus SARS-CoV, CoV NL63, CoV HKU1, bocavirus humano (BoVh), torquetenovirus (TTV) y mimivirus. El virus influenza aviar H5N1 es un agente emergente, que dado su potencial pandémico se incluye en esta revisión.

Se revisa la epidemiología, características virológicas, clínica, diagnóstico y medidas de prevención de estos nuevos agentes respiratorios.

## METAPNEUMOVIRUS HUMANO

El metapneumovirus humano (MPVh), fue descubierto el año 2001 por investigadores holandeses, usando técnicas de biología molecular. Este estudio logró demostrar la presencia del virus en muestras respiratorias congeladas desde el año 1958<sup>(1)</sup>.

MPVh es un virus ARN envuelto, de polaridad negativa, con manto y pleomórfico. Pertenece a la familia *Paramyxoviridae*, género *neumovirus*, cuyo único representante hasta su

descubrimiento era el pneumovirus aviar, patógeno respiratorio de aves. Presenta varias semejanzas con el virus VRS, tanto desde el punto de vista clínico como estructural. Se divide en 2 lineajes A y B, cada uno con dos tipos: A1, A2, B1 y B2. Estos tipos pueden circular juntos en la misma época<sup>(2)</sup>.

MPVh tiene una distribución mundial, se ha detectado en África, América del Norte, América Latina, Asia, Europa y Oceanía. Circula con una mayor frecuencia en invierno y primavera y generalmente sigue al virus FLU y VRS. El año 2007 se consignó su presencia en Santiago, Chile, a contar del mes de marzo.

Se detecta con mayor frecuencia en lactantes, la positividad de los anticuerpos aumenta en forma proporcional a la edad. A los 5 años el 100% tiene serología positiva para MPVh. La inmunidad que genera es de tipo específica, por lo que puede haber reinfecciones a lo largo de la vida.

Es responsable de un 8% de los cuadros respiratorios con estudio para VRS, ADV, FLU y paraFLU negativo. En Chile se ha detectado en el 5,4%-12% de las muestras respiratorias de lactantes hospitalizados por IRAB<sup>(2,3)</sup>. Constituye la segunda causa de hospitalización después del VRS.

Hay varios aspectos de la patogenia que aún no se conocen como el receptor específico, hay detección de IL-8 y RANTES en secreciones respiratorias. Afecta en forma primaria al epitelio respiratorio, en hallazgos de autopsia se ha encontrado signos inflamatorios, edema y alteración del barrido mucociliar.

MPVh puede producir cuadros respiratorios altos con disfonía, tos, fiebre, diarrea, exantema y otitis media aguda. En pacientes hospitalizados se asocia a bronquiolitis, neumonía, convulsión febril y apnea, especialmente en prematuros<sup>(4)</sup>. Tiene una evolución de mayor gravedad en inmunocomprometidos, ancianos y RN, sin embargo se han descritos casos graves en pacientes sin antecedentes mórbidos<sup>(5)</sup>. En transplantados de médula ósea se han reportado casos fatales, en un estudio se detectó en un 3% de los pacientes, mediante lavado broncoalveolar (LBA).

Correspondencia: Leonor Jofré M. Pediatra Infectóloga. Hospital Clínico Universidad de Chile. E-mail: [leonorjofre@gmail.com](mailto:leonorjofre@gmail.com)

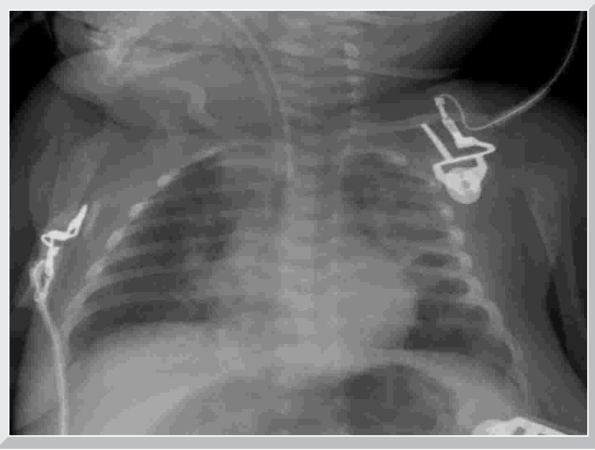


Figura 1.- Radiografía de paciente con apnea por MPVh

Se asocia a agentes virales como ADV, VRS, influenza y a *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Stenotrophomas maltophilia*. La asociación con VRS parece ser un factor de riesgo de gravedad, como se ha sugerido en algunas series. Los pacientes con coinfección por VRS tienen estadías hospitalarias más prolongadas, necesidad de ingreso a unidades de cuidados intensivos y conexión a VM invasora. En pacientes con patologías respiratorias crónicas se asocia a obstrucción e hiperreactividad bronquial, con una evolución grave en algunos casos. Entre las manifestaciones extrarrespiratorias se describe encefalitis<sup>(6-7)</sup>.

En IRAB por MPVh la radiografía puede ser normal en 30-40% de los casos, puede encontrarse atelectasias, hiperinsuflación pulmonar, compromiso intersticial y condensación lobar. MPVh se asocia con mayor frecuencia a condensación de ubicación central (Figuras 1 y 2).

El mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto directo con secreciones, al igual que el VRS. El período de incubación no está bien establecido, pero pareciera ser de 5 a 7 días, se excreta por un período que varía entre 1 a 6 semanas<sup>8</sup>. Puede haber transmisión intrahospitalaria, por lo que debe realizarse un diagnóstico oportuno y aislamiento en cohorte de estos pacientes, separados de los pacientes con VRS, para evitar coinfecciones. Son de mayor riesgo de una infección por MPVh los pacientes asmáticos, con patologías pulmonares crónicas, ancianos, prematuros e inmunocomprometidos<sup>(8-10)</sup>.

El diagnóstico directo se realiza por cultivo viral, que no se hace de rutina en nuestro medio. Requiere de medios celulares de riñón de mono (MK), la replicación es lenta y debe mantenerse por 2-3 semanas para observar el efecto citopático característico, con formación de sincicio. En algunos laboratorios se realiza la detección por medio de una reacción de polimerasa en cadena por transcriptasa reversa (RPC-TR) convencional o RPC en tiempo real<sup>(11)</sup>. Las muestras respiratorias utilizadas son aspirado nasofaríngeo, hisopado nasofaríngeo, aspirado traqueal o LBA. La detección de antígenos por inmunofluorescencia se incorporó recientemente en el estudio de MPVh en nuestro país, con una buena sensibilidad

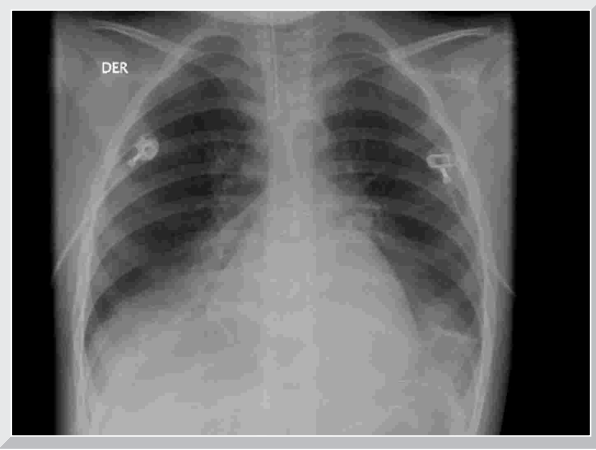


Figura 2.- Radiografía de paciente con descompensación obstructiva por infección MPVh

y especificidad, puede solicitarse en forma aislada o como parte del panel respiratorio viral.

No existe tratamiento específico para este agente, la ribavirina no ha demostrado mayor eficacia. Se está trabajando en forma experimental con vacunas en animales.

## NUEVOS CORONAVIRUS

### SARS-CoV

El año 2002 en la provincia de Guangdong, China, se detectó un brote de neumonía por un nuevo agente, que gracias a la cooperación internacional, logró rápidamente ser identificado. Se le denominó SARS coronavirus (SARS-CoV). Este brote afectó a 8422 personas con 916 muertes, la epidemia fue controlada en un plazo de 7 meses.

SARS CoV es un virus ARN, que pertenece al grupo 3 de los coronavirus. El período de incubación es de 2-14 días con un promedio de 4-6 días. Tiene una presentación bifásica y en algunos casos trifásica. Produce un cuadro respiratorio febril, acompañado de calofríos, cefalea y mialgias, con linfopenia, trombocitopenia y elevación de la LDH, CK y GOT. En una segunda fase aparece diarrea y vómitos, con progresión del compromiso respiratorio y en 20-30% de los casos evolución a un SDRA. La recuperación es al final de la segunda semana o comienzos de la tercera. La mortalidad es de 7-16%, que llega al 50% en mayores de 65 años. La presencia de comorbilidades aumenta la gravedad y la mortalidad. Los menores de 12 años tienen una evolución de menor gravedad y mortalidad<sup>(12)</sup>.

Se trasmite por contacto directo con secreciones, gotitas y en menor medida por aerosoles, pudiera haber diseminación por deposiciones. Hay transmisión del virus de persona a persona. El diagnóstico se realiza por RPC-TR, técnica que está disponible en el ISP.

Este agente es de origen zoonótico, su reservorio son murciélagos insectívoros, que transmiten la infección a animales comercializados en mercados chinos, como la civeta. Posterior a este brote no se han detectado nuevos casos en el mundo.

### CoV NL63

El año 2004 dos grupos de investigadores holandeses describieron casi simultáneamente un nuevo coronavirus aislado de 1 paciente con bronquiolitis y de muestras respiratorias guardadas de un paciente con neumonía del año 1988. Denominaron a este nuevo virus como CoV-NL63, pertenece al grupo 1 de los coronavirus y está relacionado al CoV 229E (13-14).

Tiene una distribución universal, se ha encontrado en América del Norte, Asia, Europa y Oceanía. Circula en invierno y afecta con mayor frecuencia a lactantes. Puede producir disfonía, exantema, diarrea y OMA. Se asocia en un 17,4% a laringitis obstructiva. En pacientes hospitalizados se detecta en un 2-9% de los casos con estudio negativo de los agentes tradicionales de IRAB, se asocia a bronquiolitis y neumonía. En ocasiones es indistinguible de una infección por VRS y MPVh. Hay coinfecciones especialmente con VRS. Afecta pacientes adultos e inmunocomprometidos(15-16).

El período de incubación es desconocido y la excreción prolongada, a las 3 semanas de evolución el 50% continúa diseminando el virus. Ocasiona infecciones intrahospitalarias. Se ha detectado la presencia del virus y del genoma viral en pacientes con enfermedad de Kawasaki, lo que despierta grandes expectativas en relación a su asociación como agente etiológico de esta enfermedad 17. El diagnóstico se realiza por RPC-TR específica para este agente o por pan RPC para coronavirus.

### CoV HKU1

En enero del año 2005 se describió un tercer coronavirus, aislado de un paciente con neumonía en Hong Kong, China. Se denominó coronavirus HKU1 (CoV HKU1)(18).

Es un virus ARN, perteneciente al grupo 2 de los coronavirus. Posee 2 genotipos A y B, que pueden cocircular. Tiene un predominio estacional en otoño e invierno y se asocia a otros agentes(19).

Se ha encontrado en 2-4,4 % de los episodios de IRA en pacientes en Australia, China, E.U.A., Francia e Italia. Produce síntomas respiratorios altos, en los que destaca la presencia de rinorrea, en algunos pacientes da diarrea. Produce neumonía tanto en niños como en adultos(20). El diagnóstico se realiza por RPC-TR.

### Virus influenza aviar H5N1

El virus influenza es un virus ARN, de genoma fragmentado. Posee dos proteínas importantes: hemaglutinina y neuraminidasa, que determinan cambios antigénicos menores o shif y cambios antigénico mayores o drif. Los cambios menores están en relación a variaciones de la cepa de FLUA anual por reordenamiento y los mayores a cambios generados por recombinación. Esta situación ha condicionado pandemias en 3 oportunidades, el año 1918, con la llamada gripe española por H1N1 de origen aviar, 1957 (H2N2) y 1967 (H3N2).

Los virus FLU se dividen en 3 tipos: A, B y C. FLU A tiene un amplio reservorio en la naturaleza, en aves acuáticas, donde se encuentran varios subtipos de hemaglutinina y neuraminidasa. Los subtipos H5 y H7 son altamente patogénicos en aves, provocando una elevada mortalidad. FLU B produce enfermedad en el hombre y FLU C puede afectar al hombre y al cerdo. Este último es poco frecuente(21,22).

El año 1997 se detectó por primera vez en la provincia de Guangdong, China, el virus H5N1 de origen aviar. Los primeros casos en humanos ocurrieron ese año, afectando a 18 personas, 2 fallecidas. Se logró controlar este brote con la muerte de millones de aves. El año 2003 en Hong Kong aparecieron nuevos casos, extendiéndose posteriormente a Asia, Europa y África, con 330 casos y 202 muertes hasta ahora.

Este virus de origen aviar ocasiona en el hombre un cuadro respiratorio similar a una influenza que evoluciona en el plazo de 5 días a un SDRA, se acompaña de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. Hay compromiso renal, miocárdico y puede producir encefalitis.

El mecanismo de transmisión es el contacto con aves enfermas, manipulación de carcasas, contacto con secreciones o deposiciones de aves enfermas. En el hombre puede transmitirse por aerosoles, gotitas y por contacto directo con secreciones, se ha demostrado transmisión persona a persona, en estudios de brotes familiares. El período de incubación es de 2-10 días y la duración de la excreción es variable(23).

El tratamiento es de soporte con apoyo ventilatorio. El uso de antivirales del tipo inhibidores de neuraminidasa, como el oseltamivir, no ha mejorado el pronóstico. Se ha descrito resistencia a oseltamivir. Zanamivir, otro inhibidor de neuraminidasa de uso inhalatorio, pudiera ser una alternativa de tratamiento. El uso de corticoides tampoco ha demostrado beneficio.

El diagnóstico se realiza por RPC-TR en muestras respiratorias, técnica disponible en el Instituto de Salud Pública, centro de referencia nacional. La detección de antígenos no se realiza, el aislamiento viral debe hacerse en laboratorios con nivel de bioseguridad 3-4. Se están completando estudios con vacunas elaboradas por ingeniería genética. Estudios en voluntarios han demostrado su eficacia con dos dosis.

### Bocavirus humano

El bocavirus humano (BoVh) fue descubierto el año 2005 por investigadores de la Universidad de Karolinska, Suecia, a través de una técnica de depleción de DNA, con optimización de la amplificación del ácido nucleico, secuenciación y bioinformática(24).

Es un virus ADN, que pertenece a la familia *Parvovirinae*, género *Bocavirus*. A este género pertenecen el bocavirus bovino y el virus canino diminuto. Su nombre deriva de la unión de las dos primeras letras de estos virus. Junto a parvovirus B19, género *Erythrovirus*, son los únicos virus de esta familia, que se asocia a enfermedad en humanos. Presenta

una escasa variación genética, lo que sugiere un lineaje único 2, con dos genotipos ST1 y ST2, que pueden cocircular juntos.

La mayoría de los estudios publicados se ha realizado en forma retrospectiva, en muestras de ANF de pacientes con estudio negativo para ADV, FLU, paraFLU, VRS y MPVh. Se ha detectado en un 1,5 a 18,3% de las IRAB, siendo más frecuente en lactantes. Tiene un predominio estacional en invierno y primavera.

Su distribución es universal, se ha detectado en Alemania, Australia, Canadá, China, Corea del Sur, E.U.A., España, Francia, Japón, Jordania, Sudáfrica y Tailandia<sup>(25)</sup>.

BoVh produce cuadros respiratorios altos con tos, fiebre, conjuntivitis, coriza, faringitis, laringitis y otitis. Compromiso respiratorio bajo con neumonía, obstrucción bronquial, bronquiolitis, tos de tipo coqueluchoidea y en descompensación de pacientes asmáticos. Se asocia a vómitos, diarrea y exantema maculoeritematoso, localizado en tórax, tronco y cara<sup>(26)</sup>. Inicialmente se describieron manifestaciones gastro-intestinales en 11-24% de los pacientes, en estudios recientes realizados en pacientes hospitalizados por diarrea se detectó en 0,8% de los casos, lo que hablaría de un rol menor como agente etiológico de diarrea<sup>(27)</sup>. Se detectó en el LBA de un paciente inmunosuprimido con neumonía.

Presenta características clínicas similares al VRS y MPVh y ocasiona cuadros de igual gravedad. Destaca el porcentaje de coinfección con otros virus, 34,6 a 72 % en diversas series, lo que ha llevado a cuestionar su rol como patógeno respiratorio<sup>(28-30)</sup>. En 5/15 (31%) pacientes con enfermedad de Kawasaki se demostró la presencia de BoVh en suero, deposiciones y LCR, relacionándolo a esta patología<sup>(31)</sup>. Puede haber transmisión intrahospitalaria.

En radiografías de pacientes con BoVh se ha descrito la presencia de infiltrados intersticiales, imágenes de condensación, hiperinsuflación y atelectasias. El diagnóstico se realiza por RPC convencional y en tiempo real de ANF y LBA<sup>(32)</sup>. En nuestro país se está realizando su detección en proyectos de investigación. A diferencia del MPVh no se ha logrado cultivar en células MK.

### Torquetenovirus

Torquetenovirus (TTV) fue aislado el año 1997 y se creía relacionado a hepatitis. Es un virus DNA, no envuelto, del género Anellovirus. La infección es común y persistente en el tiempo, demostrado por una alta prevalencia del virus en pacientes sanos, lo que dificulta su asociación a enfermedad. Se detectó en un estudio realizado en donantes de sangre en 80% de ellos, en muestras de plasma, tejidos y fluidos corporales. Presenta una gran diversidad genética con 40 genotipos, agrupados en 5 genogrupos que se numeran del 1 al 5.

El sitio de replicación primaria es el tracto respiratorio. En casos de neumonía, en pacientes con descompensación

asmática y en portadores de bronquiectasias, se ha detectado la presencia de TTV con un aumento significativo de la carga viral 33, 34. Produce una elevación de las enzimas hepáticas en forma moderada, pero su rol como agente de hepatitis es discutido, se asocia también a enfermedades de tipo inmunológico como LES y artritis reumatoidea. La detección se realiza con RPC con medición de la carga viral. No se han realizado estudios de TTV en nuestro país.

### Mimivirus

Es un virus ADN descrito el año 2003, aislado a partir de un brote de neumonía relacionado a torres de ventilación. En un comienzo se denominó *Acanthamoeba polyphaga mimivirus*, porque se desarrolla en amebas de vida libre. Pertenece a una familia propia *Mimiviridae*. Fue secuenciado el año 2004. Es el virus de mayor tamaño descrito con 600 nm, similar a *Mycoplasma sp* y *Rickettsia sp*. Es visible con microscopio de luz. Su patogenicidad no está bien establecida<sup>(35)</sup>.

Es capaz de producir neumonía en ratones, en humanos a nivel experimental. Se demostró la infección en un laboratorista que trabajaba en la detección del virus y por lo tanto expuesto, que hizo una neumonía clínica y radiológica con seroconversión<sup>(36)</sup>. En Canadá se encontró anticuerpos positivos en 9,6 % de pacientes con neumonía vs 2,3% del grupo control. En Francia en 5/26 casos de neumonía adquirida en UCI y en 5/216 casos de neumonía, con seroconversión más frecuente en NAVM que en NAC. Estos estudios demuestran que este agente, es un nuevo patógeno respiratorio humano.

### CONCLUSIONES

El número de agentes virales relacionados a IRAB ha aumentado en forma considerable los últimos 5 años, lo que crea nuevos desafíos tanto clínicos como terapéuticos. La incorporación en forma paulatina de la RPC en los laboratorios, posibilitará el diagnóstico oportuno y el control de infecciones, evitando la transmisión intrahospitalaria a los pacientes con factores de riesgo. El conocimiento de los mecanismos de transmisión y las interacciones entre virus y hospedero, permitirá a su vez un mejor manejo, con la posibilidad de acceder tanto a vacunas como a tratamientos específicos.

### REFERENCIAS

1. Van den Hoegen, De Jong J, Groen J, Kuiken T, De Groot R, Fouchier R et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 79-24.
2. Luchsinger V, Escobar C, Avendaño L. Detección de metapneumovirus humano en niños hospitalizados por infección respiratoria en Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 2005; 133: 1059-64.
3. Prado MA, Perret C, Montecinos L, Veloz A, Le Corre N, Habash L et al. Metapneumovirus humanos como causa de hospitalización en niños bajo 3 años de edad, con infección respiratoria aguda durante el año 2004. *Rev Chil Infectol* 2007; 24: 19-26.

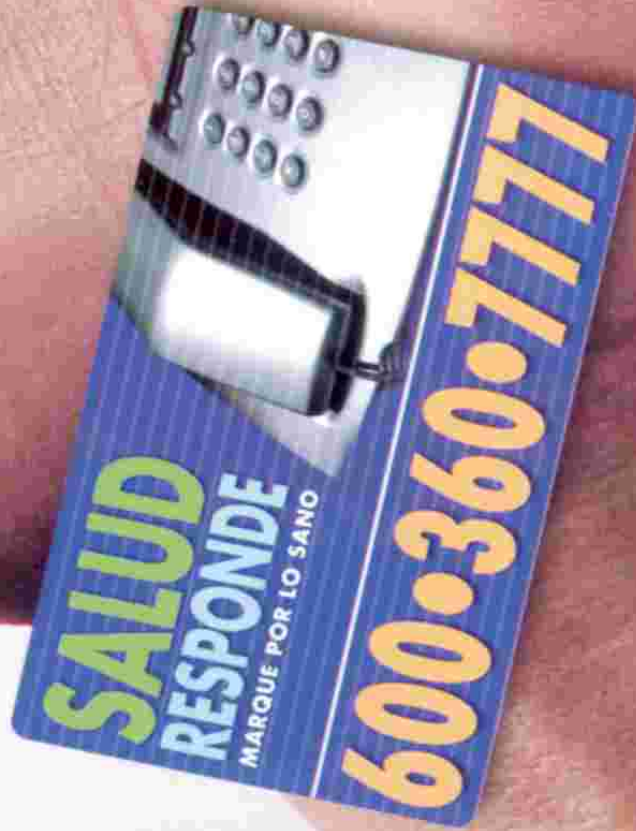
4. Jofré L, Luchsinger V, Zepeda G, Rojas A, Muñoz A. Apnea como forma de presentación de una infección por metapneumovirus humano. *Rev Chil Infectol* 2007; 24: 313-8.
5. Cubas C, Roque J, Ronco R, Muñoz G, Valenzuela A, Torres R et al. Insuficiencia respiratoria grave asociada a infección por metapneumovirus en lactantes. *Rev Chil Pediatr* 2007; 78: 165-8.
6. Peret TC, Boivin G, Couillard M, Humprey C, Ostehaus AD, Erdman DD et al. Characterization of human metapneumovirus isolated in North America. *J Infect Dis* 2002; 185: 1660-3.
7. Esper F, Martinello RA, Boucher D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML et al. A 1 year experience with human metapneumovirus in children aged < 5 years. *J Infect Dis* 2004; 189: 1388-96.
8. Esper F, Boucher D, Weibel C, Martinello RA, Kahn JS. Human metapneumovirus infection in the United States: clinical manifestations associated with a newly emerging respiratory infection in children. *Pediatrics* 2003; 111:1407- 10.
9. Williams JV, Tollefson SJ, Heymann PW, Carper HT, Patrie J, Crowe JE. Human metapneumovirus infection in children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 1311-2.
10. Pelletier G, Déry P, Abed Y, Boivin G. Respiratory tract reinfections by the new human metapneumovirus in an immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 976-8.
11. Sumino KC, Agapov E, Pierce RA, Trulock EP, Pfeifer D, Ritter JH et al. Detection of human metapneumovirus by real time polymerase chain reaction and histopathological assessment. *Clin Infect Dis* 2005; 192: 1052-60.
12. Cherry J, Krogstad P. SARS: The first pandemic of the 21st century. *Pediatr Res* 2004; 56:1-5.
13. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH et al. A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *PNAS* 2004; 101: 6212-16.
14. Van de Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout J, Woltheurs KC et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 2004; 10: 368-73
15. Bastien N, Robinson JL, Tse A, Lee BE, Hart L, Li Y. Human coronavirus NL-63 in children. 1 year study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 4567-73.
16. Kuypers J, Martin ET, Heugel J, Wrigh N, Morrow R, Englund J. Clinical diseases in children associated with newly described coronavirus subtypes. *Pediatrics* 2007; 119: 70-6.
17. Esper F, Shapiro D, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Associated between a novel human coronavirus and Kawasaki disease. *J Infect Dis* 2005; 191: 499-502.
18. Woo PC, Lau S, Chu C, Chan K, Tsoi H, Haung T et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 2005; 79: 884-95
19. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Neissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2006; 35: 99-102.
20. Woo PC, Lau S, Tsoi H, Huang Y, Poon R, Chu C, et al. Clinical and molecular epidemiological features of coronavirus HKU1 associated community acquired pneumonia. *J Infect Dis* 2005; 192: 1898-907.
21. Lewis DB. Avian flu to human influenza. *Annu Rev Med* 2006; 57: 139-54
22. Peiris JS, de Jong MP, Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:243-67.
23. Beigel JH, Ferrer J, Han AM, Hayden FG, Hyer R, De Jong MD et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med.* 2005; 353:1374-85.
24. Alender TA, Tammi MT, Erickson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *PNAS* 2005; 102: 1291-6.
25. Foulongne V, Olejnik Y, Perez V, Elaerts S, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 151-3.
26. Weissbrich BK, Neske FF, Schubert FF, Schubert JJ, Tollman FF, Balh KK, Blessing KK et al. Frequent detection of bocavirus DNA in german children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 109.
27. Lee JI, Chung JY, Huan TH, Song MO, Hwang EU. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of gastroenteritis. *J Infect Dis* 2007; 196: 994-7.
28. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-8
29. Bastian N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 848-50.
30. Chung JY, Han TH, Kim CK. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1254-6.
31. Catalano- Pons C, Giraud C, Rozenberg F, Meritet JF, Lebon P, Gendrel D. Detection of human bocavirus in children with Kawasaki disease. *Clin Microbiol Infect* 2007, Sept 10 (Epub ahead print).
32. Xiaoyah L, Chittaganpitch M, Olsen SJ, Mackay IM, Sloots TP, Fry AL, Erdman DD. Real time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3231-5.
33. Pifferi M, Maggi F, Andreoli E, Lanini L, De Marco E, Fornai C et al. Associations between nasal torquetenovirus load and spirometric indices in children with asthma. *J Infect Dis* 2005 ; 192 : 1141-8.
34. Pifferi M, Maggi F, Caranella D, De Marco E, Andreoli E, Meshi S et al. High torquetenovirus virus load are correlation with bronchiectasis and peripheral airflow limitation in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007 ; 25 : 804-8.
35. Raoul D, La Scola B, Birtles R. The discovery and characterization of mimivirus, the largest know virus and putative pneumonia agent. *Clin Infect Dis* 2007; 45 : 95-102.
36. Raoult D, Renesto P, Brougui P. Laboratory infection of a technician by mimivirus. *Ann Inter Med* 2006; 144 :702-3.



GOBIERNO DE CHILE  
MINISTERIO DE SALUD



600-360-7777



SOLO PAGA SERVICIO LOCAL MEDIDO (SLM) • PRIMERA ETAPA: REGION METROPOLITANA