

# Infections With Oseltamivir-Resistant Influenza A(H1N1) Virus in the United States

Nila J. Dharan, MD  
Larisa V. Gubareva, PhD  
John J. Meyer, MPH  
Margaret Okomo-Adhiambo, PhD  
Reginald C. McClinton, MPH  
Steven A. Marshall, MS  
Kirsten St. George, MAppSc, PhD  
Scott Epperson, MPH  
Lynnette Brammer, MPH  
Alexander I. Klimov, PhD  
Joseph S. Bresee, MD  
Alicia M. Fry, MD, MPH  
for the Oseltamivir-Resistance  
Working Group

**Context** During the 2007-2008 influenza season, oseltamivir resistance among influenza A(H1N1) viruses increased significantly for the first time worldwide. Early surveillance data suggest that the prevalence of oseltamivir resistance among A(H1N1) viruses will most likely be higher during the 2008-2009 season.

**Objectives** To describe patients infected with oseltamivir-resistant influenza A(H1N1) virus and to determine whether there were any differences between these patients and patients infected with oseltamivir-susceptible A(H1N1) virus in demographic or epidemiological characteristics, clinical symptoms, severity of illness, or clinical outcomes.

**Design, Setting, and Patients** Influenza A(H1N1) viruses that were identified and submitted to the Centers for Disease Control and Prevention by US public health laboratories between September 30, 2007, and May 17, 2008, and between September 28, 2008, and February 19, 2009, were tested as part of ongoing surveillance. Oseltamivir resistance was determined by neuraminidase inhibition assay and pyrosequencing analysis. Information was collected using a standardized case form from patients with oseltamivir-resistant A(H1N1) infections and a comparison group of patients with oseltamivir-susceptible A(H1N1) infections during 2007-2008.

**Main Outcome Measures** Demographic and epidemiological information as well as clinical information, including symptoms, severity of illness, and clinical outcomes.

**Results** During the 2007-2008 season, influenza A(H1N1) accounted for an estimated 19% of circulating influenza viruses in the United States. Among 1155 influenza A(H1N1) viruses tested from 45 states, 142 (12.3%) from 24 states were resistant to oseltamivir. Data were available for 99 oseltamivir-resistant cases and 182 oseltamivir-susceptible cases from this period. Among resistant cases, median age was 19 years (range, 1 month to 62 years), 5 patients (5%) were hospitalized, and 4 patients (4%) died. None reported oseltamivir exposure before influenza diagnostic sample collection. No significant differences were found between cases of oseltamivir-resistant and oseltamivir-susceptible influenza in demographic characteristics, underlying medical illness, or clinical symptoms. Preliminary data from the 2008-2009 influenza season identified resistance to oseltamivir among 264 of 268 influenza A(H1N1) viruses (98.5%) tested.

**Conclusions** Oseltamivir-resistant A(H1N1) viruses circulated widely in the United States during the 2007-2008 influenza season, appeared to be unrelated to oseltamivir use, and appeared to cause illness similar to oseltamivir-susceptible A(H1N1) viruses. Circulation of oseltamivir-resistant A(H1N1) viruses will continue, with a higher prevalence of resistance, during the 2008-2009 season.

JAMA. 2009;301(10):1034-1041

www.jama.com

## Comentario

M. Dolores Folgueira López. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

En enero del 2006, el CDC desaconsejó la utilización de amantadina y rimantadina para el tratamiento de la gripe debido a un incremento significativo en la resistencia a estos antivirales de las cepas de influenza A H3N2 circulantes. Los inhibidores de la neuraminidasa (NAI) se convertían así en los únicos antivirales recomendados para el tratamiento y profilaxis de las infecciones por virus influenza en USA. Desde su introducción en 1999 la proporción de cepas circulantes resistente a estos compuestos ha estado por debajo del 1% en todo el mundo. Sin embargo, durante la epidemia anual 2007-2008 empezaron a detectarse tasas elevadas de resistencia a oseltamivir entre las cepas circulantes de influenza A H1N1. Esta tasa de resistencia parece haberse incrementado significativamente durante la epidemia 2008-2009. Todas las cepas resistentes presentan la misma mutación H274Y en la neuraminidasa viral.

Antes de 2007 las cepas gripales resistentes a oseltamivir se presentaban en pacientes que habían recibido tratamiento antiviral y no se había documentado transmisión entre humanos de estos virus. Además, tanto la información clínica como la obtenida de estudios realizados en animales in vitro, sugería que estos aislamientos resistentes a NAI eran menos infectivos y su capacidad de replicación estaba disminuida.

El objetivo de este estudio es describir las características de los pacientes que presentaron cepas de influenza A H1N1 resistentes a oseltamivir y determinar si existen diferencias demográficas, epidemiológicas o clínicas con respecto a los pacientes infectados con cepas sensibles a este compuesto antiviral.

Del 30 de septiembre de 2007 al 17 de Mayo de 2008 los laboratorios de salud pública de USA enviaron todos los aislamientos de influenza A H1N1 al CDC, además de una muestra representativa de influenza A H3N2 y de influenza B. Desde el 28 de Septiembre de 2008 al 19 de Febrero de 2009 se solicitó el envío al CDC de los 10-20 primeros aislamientos recogidos por cada laboratorio, y después de un n° representativo de aislamientos semanales.

Se investigó la resistencia a oseltamivir y adamantanos mediante secuenciación de los genes N1 y M2 respectivamente, y cuando fue detectada, se contactó telefónicamente con los pacientes con el fin de recoger información demográfica, del historial clínico, antecedentes de vacunación previa y tratamiento antiviral. Para confirmar si el paciente recibió antigripales se contactó además con el médico que le atendió, siendo esto posible en el 93% de los casos.

En los estados en los que se detectaron cepas resistentes a oseltamivir se identificó un grupo de pacientes infectado por virus influenza sensible, que fue seleccionado de forma randomizada y sometido al mismo cuestionario.

Durante la epidemia 2007-2008 39.827 virus influenza fueron enviados al CDC, 2.175 (5%) fueron informados como influenza A H1N1, 6115 (15%) como influenza A H3N2, 19.973 (50%) como influenza A sin incluir información sobre el subtipo, y 11.564 (29%) como influenza B. De las 1.155 cepas de influenza A H1N1 estudiadas 142 (12,3%) fueron resistentes a oseltamivir, permaneciendo sensibles a zanamivir y adamantanos. En 264 (98,5%) de los 268 aislamientos de influenza A H1N1 testados, procedentes de la temporada 2008-2009, se encontró resistencia a oseltamivir.

Pudo recogerse información de 99 pacientes infectados con cepas resistentes a oseltamivir y de 182 con cepas sensibles al antiviral, no encontrándose diferencias demográficas o clínicas entre ambos grupos. Los pacientes en los que se aisló influenza A H1N1 resistente no habían tenido exposición previa a oseltamivir.

Hasta el momento se desconoce porque han aparecido estas cepas resistentes, cuya presencia parece aumentar en la epidemia actual, sugiriendo la posibilidad de mutaciones en el genoma viral que hayan compensado los cambios en la neuraminidasa, un enzima con un papel crucial en la infectividad del virus.

La aparición de la resistencia a oseltamivir pone de manifiesto la necesidad de desarrollar nuevos antivirales y nuevos métodos de diagnóstico rápido que nos permitan identificar subtipos y evaluar la sensibilidad a antivirales, y además nos obliga a considerar nuevas pautas terapéuticas, como el uso preferencial de zanamivir o la utilización en combinación de oseltamivir y adamantanos.

## LETTERS

**Platelet-derived growth factor- $\alpha$  receptor activation is required for human cytomegalovirus infection**Liliana Soroceanu<sup>1</sup>, Armin Akhavan<sup>1</sup> & Charles S. Cobbs<sup>1,2</sup>

Human cytomegalovirus (HCMV) is a ubiquitous human herpesvirus that can cause life-threatening disease in the fetus and the immunocompromised host<sup>1</sup>. Upon attachment to the cell, the virus induces robust inflammatory, interferon- and growth-factor-like signalling<sup>2-9</sup>. The mechanisms facilitating viral entry and gene expression are not clearly understood<sup>4</sup>. Here we show that platelet-derived growth factor- $\alpha$  receptor (PDGFR- $\alpha$ ) is specifically phosphorylated by both laboratory and clinical isolates of HCMV in various human cell types, resulting in activation of the phosphoinositide-3-kinase (PI(3)K) signalling pathway. Upon stimulation by HCMV, tyrosine-phosphorylated PDGFR- $\alpha$  associated with the p85 regulatory subunit of PI(3)K and induced protein kinase B (also known as Akt) phosphorylation, similar to the genuine ligand, PDGF-AA. Cells in which PDGFR- $\alpha$  was genetically deleted<sup>10</sup> or functionally blocked were non-permissive to HCMV entry, viral gene expression or infectious virus production. Re-introducing human *PDGFRA* gene into knockout cells restored susceptibility to viral entry and essential viral gene expression. Blockade of receptor function with a humanized PDGFR- $\alpha$  blocking antibody (IMC-3G3)<sup>11</sup> or targeted inhibition of its kinase activity with a small molecule (Gleevec)<sup>12</sup> completely inhibited HCMV viral internalization and gene expression in human epithelial, endothelial and fibroblast cells. Viral entry in cells harbouring endogenous PDGFR- $\alpha$  was competitively inhibited by pretreatment with PDGF-AA. We further demonstrate that HCMV glycoprotein B directly interacts with PDGFR- $\alpha$ , resulting in receptor tyrosine phosphorylation, and that glycoprotein B neutralizing antibodies<sup>13</sup> inhibit HCMV-induced PDGFR- $\alpha$  phosphorylation. Taken together, these data indicate that PDGFR- $\alpha$  is a critical receptor required for HCMV infection, and thus a target for novel anti-viral therapies.

**Comentario**

M. Dolores Folgueira López. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La infección por Citomegalovirus humano (hCMV) es la complicación infecciosa más frecuente en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS); este  $\beta$ -herpesvirus es además el agente causal más frecuente de infección congénita. Hasta ahora conocíamos que la unión de hCMV a la célula diana provocaba una respuesta celular similar a la del interferón, que era capaz de modular la vía de transducción de señal mediada por PI(3)/Akt inhibiendo los mecanismos de apoptosis celular, permitiendo así la supervivencia a largo plazo del virus, y que se unía al receptor de crecimiento celular epidérmico (EGFR). Sin embargo, tanto los autores de este artículo como otros grupos, han demostrado que la unión a este receptor celular no induce la activación de factores celulares ni la expresión de genes de hCMV. Este grupo además había publicado previamente que la infección de células humanas por hCMV producía la fosforilación de una proteína de 180-kDa, distinta a EGFR, que coimmunoprecipitaba con la subunidad p85 de PI(3)K. Su hipótesis de partida para este trabajo es que un receptor tirosin-kinasa desconocido es activado por hCMV y media la entrada y expresión del virus. El primer paso es tratar de identificar este receptor, para lo cual utilizan una batería de anticuerpos anti-RTK encontrando que sólo PDGFR- $\alpha$  está fosforilado en fibroblastos pulmonares humanos (HEL) infectados con la cepa Towne de CMV. Comprueban que esta fosforilación no es específica de este tipo de células ni de esta cepa de HCMV, observando el mismo fenómeno en otros tipos celulares (U87 y células endoteliales HUVEC) infectados con otras cepas de CMV (AD169 y TR). En experimentos de coimmunoprecipitación demuestran que PDGFR- $\alpha$  es la proteína de aproximadamente 180 kDa asociada a la subunidad p85 de PI(3)K. La infección por HCMV induciría la fosforilación de la protein kinasa B (Akt) de la misma manera que el ligando natural del receptor PDGFR- $\alpha$ . El bloqueo de la función del receptor mediante compuestos farmacológicos, impidiendo la unión mediante el anticuerpo IMC-3G3 (ImClone) o inhibiendo la actividad kinasa (Gleevec), impide la internalización del virus y la expresión de genes virales tanto en fibroblastos como en células epiteliales y endoteliales.

Células que no expresan PDGFR- $\alpha$  no son permisivas a la infección por HCMV; cuando se reintroduce en estas células knockout el gen que codifica este receptor se restablece la capacidad de estas células para infectarse de forma productiva.

Los autores demuestran también que es la glicoproteína B de CMV la que interactúa con PDGFR- $\alpha$ . Esta glicoproteína permite clasificar al virus en diferentes genotipos que se han intentado correlacionar con diferentes manifestaciones clínicas de la infección por CMV, con resultados muy dispares en la bibliografía.

En resumen, los datos presentados en esta publicación sugieren que hCMV necesita unirse y activar el receptor PDGFR- $\alpha$  para la internalización del virus, la expresión de genes virales esenciales, la producción de virus infectivos y la activación la vía de transducción de señal mediada por PI(3)/Akt. Es probable que el virus utilice además otros coreceptores para su internalización y expresión como los receptores de integrina. La proteína viral responsable de la unión al receptor PDGFR- $\alpha$  es la glicoproteína B. Esta unión puede inhibirse por agentes farmacológicos, lo cual abre una posible vía terapéutica alternativa al tratamiento disponible actualmente.

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 6, 2008

VOL. 358 NO. 10

## A New Arenavirus in a Cluster of Fatal Transplant-Associated Diseases

Gustavo Palacios, Ph.D., Julian Druce, Ph.D., Lei Du, Ph.D., Thomas Tran, Ph.D., Chris Birch, Ph.D., Thomas Briese, Ph.D., Sean Conlan, Ph.D., Phenix-Lan Quan, Ph.D., Jeffrey Hui, B.Sc., John Marshall, Ph.D., Jan Fredrik Simons, Ph.D., Michael Egholm, Ph.D., Christopher D. Paddock, M.D., M.P.H.T.M., Wun-Ju Shieh, M.D., Ph.D., M.P.H., Cynthia S. Goldsmith, M.G.S., Sherif R. Zaki, M.D., Ph.D., Mike Catton, M.D., and W. Ian Lipkin, M.D.

### ABSTRACT

#### BACKGROUND

Three patients who received visceral-organ transplants from a single donor on the same day died of a febrile illness 4 to 6 weeks after transplantation. Culture, polymerase-chain-reaction (PCR) and serologic assays, and oligonucleotide microarray analysis for a wide range of infectious agents were not informative.

#### METHODS

We evaluated RNA obtained from the liver and kidney transplant recipients. Unbiased high-throughput sequencing was used to identify microbial sequences not found by means of other methods. The specificity of sequences for a new candidate pathogen was confirmed by means of culture and by means of PCR, immunohistochemical, and serologic analyses.

#### RESULTS

High-throughput sequencing yielded 103,632 sequences, of which 14 represented an Old World arenavirus. Additional sequence analysis showed that this new arenavirus was related to lymphocytic choriomeningitis viruses. Specific PCR assays based on a unique sequence confirmed the presence of the virus in the kidneys, liver, blood, and cerebrospinal fluid of the recipients. Immunohistochemical analysis revealed arenavirus antigen in the liver and kidney transplants in the recipients. IgM and IgG antiviral antibodies were detected in the serum of the donor. Seroconversion was evident in serum specimens obtained from one recipient at two time points.

#### CONCLUSIONS

Unbiased high-throughput sequencing is a powerful tool for the discovery of pathogens. The use of this method during an outbreak of disease facilitated the identification of a new arenavirus transmitted through solid-organ transplantation.

From the Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York (G.P., T.B., S.C., P.-L.Q., J.H., W.I.L.); Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Victoria, Australia (J.D., T.T., C.B., J.M., M.C.); 454 Life Sciences, Branford, CT (L.D., J.F.S., M.E.); and the Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (C.D.P., W.-J.S., C.S.G., S.R.Z.). Address reprint requests to Dr. Lipkin at the Center for Infection and Immunity, Mailman School of Public Health, Columbia University, 722 W. 168th St., New York, NY 10032, or at wil2001@columbia.edu, or to Dr. Catton at the Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory, Locked Bag 815, Carlton South, Victoria 3053, Australia, or at mike.catton@mh.org.au.

Drs. Palacios and Druce contributed equally to this article.

This article (10.1056/NEJMoa073785) was published at [www.nejm.org](http://www.nejm.org) on February 6, 2008.

N Engl J Med 2008;358:991-8.

Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society.

### Comentario

M. Dolores Folgueira López. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Las técnicas moleculares nos han permitido en los últimos años identificar en muestras clínicas nuevos patógenos virales. Este artículo nos muestra como la aplicación de estos métodos ha conducido a la identificación de un nuevo arenavirus, relacionado

con el virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV), en 3 receptores de trasplante de órgano sólido del mismo donante, en los que causó una enfermedad mortal.

El donante falleció por una hemorragia cerebral 10 días después de regresar a Australia después de un viaje de 3 meses por los territorios de lo que hasta hace unos años era Yugoslavia. Dos mujeres de 63 (Receptor 1) y 44 años (Receptor 3) recibieron un riñón y una tercera paciente de 64 años (Receptor 2) el hígado. El postoperatorio inmediato en los 3 casos se desarrolló sin complicaciones, pero a las 4-5 semanas postrasplante todas las pacientes desarrollaron un cuadro de fiebre y encefalopatía que condujo a su muerte. Para encontrar el agente causal del cuadro clínico se realizaron cultivos bacterianos y virales y se investigó por PCR la presencia de virus de la familia Herpes, lyssavirus, virus respiratorios (influenza A y B, VRS, virus parainfluenza, adenovirus y picornavirus), flavivirus, alphavirus, hantavirus, poliomavirus, virus de la fiebre hemorrágica de Congo-Crimea, virus de la fiebre del valle del Rift, toxoplasma, *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycoplasma pneumoniae*, siendo todas las determinaciones realizadas negativas.

Se extrajo RNA del suero, LCR, biopsia cerebral, hepática y renal del Receptor 1 y del LCR y suero del Receptor 2; después de realizar una RT-PCR con random primers, los productos amplificados fueron secuenciados mediante una técnica de secuenciación de alto rendimiento, obteniéndose 103.632 fragmentos de entre 45 y 337 nucleótidos. Se eliminaron secuencias repetitivas y secuencias derivadas de la amplificación de los primers resultando 94.043 fragmentos que fueron analizados; 14 de ellos presentaban similitud con el genoma del LCMV. Con la referencia de estas secuencias se diseñaron primers específicos para realizar una RT-PCR que detectase el RNA viral de este nuevo arenavirus en 30 muestras clínicas de los 3 receptores y del donante. En 22 muestras de los 3 receptores se encontró la presencia de RNA viral.

En el donante se encontraron anticuerpos IgM e IgG arenavirus-específicos, lo cual indicaba una infección aguda.

Una biopsia renal del Receptor 1 fue homogeneizada e inoculada en células Vero E6, observándose la producción de efecto citopático y la presencia de antígeno viral citoplasmático utilizando anticuerpos policlonales frente a arenavirus y LCMV.

Todos estos datos parecen confirmar que el donante sufrió una infección aguda por un nuevo arenavirus que transmitió a los 3 receptores causando su muerte. La transmisión de arenavirus, en concreto de LCMV, a través del trasplante de órgano sólido ya había sido descrita en dos ocasiones.

El análisis filogenético del virus encontrado se ve dificultado por la escasez de secuencias de arenavirus en las bases de datos; parece relacionado con las cepas de



LCMV LE (aislamiento humano), M1 y M2 (aislamiento procedente de roedores), y con la cepa Kodoko aislada en roedores africanos.

La secuenciación de alto rendimiento ha sido utilizada para caracterizar la presencia de microorganismos en el contexto medioambiental. Esta publicación muestra como esta tecnología puede ser aplicada para la investigación del agente causal de un brote infeccioso, en este caso en receptores de TOS, permitiendo la identificación de un nuevo arenavirus.

## Presence of the newly discovered human polyomaviruses KI and WU in Australian patients with acute respiratory tract infection

S. Bialasiewicz<sup>a,b</sup>, D.M. Whiley<sup>a,b</sup>, S.B. Lambert<sup>a,b</sup>, K. Jacob<sup>a,b</sup>,  
C. Bletchly<sup>c</sup>, D. Wang<sup>d</sup>, M.D. Nissen<sup>a,b,c</sup>, T.P. Sloots<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Queensland Paediatric Infectious Diseases Laboratory, Sir Albert Sakzewski Virus Research Centre,  
Royal Children's Hospital and Health Service District, Herston Road, Herston, Queensland 4029, Australia

<sup>b</sup> Clinical Medical Virology Centre, University of Queensland, Queensland, Australia

<sup>c</sup> Microbiology Division, Pathology Queensland Central Laboratory, Queensland, Australia

<sup>d</sup> Departments of Molecular Microbiology and Pathology & Immunology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

Received 1 November 2007; accepted 1 November 2007

### Abstract

**Background:** Currently, the role of the novel human polyomaviruses, KI (KIV) and WU (WUV) as agents of human disease remains uncertain. **Objectives:** We sought to determine the prevalence of these viruses and their rate of co-detection with other viral respiratory pathogens, in an Australian population.

**Study design:** Polymerase chain reaction assays previously described were used to examine the presence of KIV and WUV in 2866 respiratory specimens collected from January to December 2003 from Australian patients with acute respiratory infections.

**Results:** KIV and WUV were present in our population with an annual prevalence of 2.6% and 4.5%, respectively. There was no apparent seasonal variation for KIV, but a predominance of infection was detected during late winter to early summer for WUV. The level of co-infection of KIV or WUV with other respiratory viruses was 74.7% and 79.7%, respectively. Both viruses were absent from urine and blood specimens collected from a variety of patient sources.

**Conclusions:** KIV and WUV circulate annually in the Australian population. Although there is a strong association with the respiratory tract, more comprehensive studies are required to prove these viruses are agents causing respiratory disease.

Crown Copyright © 2007 Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

**Keywords:** Human polyomavirus; Acute respiratory infection; Respiratory viruses; Epidemiology; Molecular; Clinical; Emerging virus

### Comentario

M. Dolores Folgueira López. Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

En los últimos 7 años se han descrito nuevos virus respiratorios como metapneumovirus humano (HMPV) (van den Hoogen et al., 2001), varios coronavirus humanos, SARS (Ksiazek et al., 2003), NL63 (van der Hoek et al., 2004) y HKU1 (Woo et al., 2005), bocavirus humano (HBoV) (Allander et al., 2005), y muy recientemente 2 nuevos poliomavirus, virus KI (KIV) (Allander et al., 2007) y virus WU (WUV) (Gaynor et al., 2007). Su papel como patógenos respiratorios ha sido demostrado claramente en algunos de ellos como hMPV, SARS y NL63, pero permanece incierto en los demás. KIV y WUV fueron descubiertos de forma independiente en Suecia y USA con pocos meses de diferencia. Allander et al., publicaron que KIV está relacionado con otros poliomavirus presentes en primates, aunque su genoma difería claramente de éstos. Gaynor et al. confirmaron que WUV era claramente otro poliomavirus, relacionado con KIV y diferente de los virus BK y JC.

Cómo primer paso para dilucidar el papel patógeno de KIV y WUV los autores investigan la presencia de estos virus en la población australiana y su asociación con patología respiratoria.

Se examinaron 2.866 muestras respiratorias (2.733 aspirados nasales, 91 LBAs, 33 aspirados bronquiales y 9 aspirados endotraqueales) obtenidas de pacientes hospitalizados o que acudieron a urgencias por una infección respiratoria aguda durante todo el año 2003. El 76.5% de las muestras procedían de pacientes pediátricos < 5 años. La detección de KIV y WUV se realizó mediante PCR convencional, siguiendo la metodología descrita previamente por los grupos descubridores de ambos poliomavirus.

En todas las muestras se investigó la presencia de otros virus respiratorios: virus respiratorio sincitial (VRS), virus influenza A y B, virus parainfluenza 1,2 y 3, adenovirus y HMPV. Además en todas las muestras en las que se amplificó KIV y WUV se estudió la presencia de otros virus respiratorios como rinovirus humano (HRV), coronavirus humanos (OC43, 229E, NL63 y HKU1) y bocavirus humano.

Se secuenció el genoma completo de 3 virus KI y de 6 virus WU.

Dado que BKV y JCV se detectan con frecuencia en orina y sangre periférica, se investigó la presencia de KIV y WUV en 215 orinas que se habían remitido al laboratorio para urocultivo, procediendo 55 de ellas de receptores de trasplante de médula ósea. Asimismo se examinaron 102 muestras sanguíneas procedentes de 27 pacientes pediátricos con leucemia que habían sido remitidas al laboratorio para la monitorización de aspergilosis invasiva.

En 75 (2,6%) aspirados nasales se detectó la presencia de KIV y en 128 (4,5%) la de WUV. El 78,6% de las muestras positivas para KIV y el 93% de las que lo fueron para WUV pertenecían a niños menores de 5 años. Los dos virus se detectaron a lo largo de todo el año, sin un patrón estacional en el caso de KIV y con una prevalencia mayor de Agosto a Diciembre en el caso de WUV.

Con respecto a la asociación de KIV y WUV con otros virus respiratorios, ésta se produjo en el 74,7% (56/75) y en el 79,7% (102/128) de los casos, respectivamente, asociándose más frecuentemente con rinovirus y bocavirus.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes que tuvieron una amplificación positiva para cualquiera de estos nuevos poliomavirus y no se encontró ninguna característica diferencial con el resto de virus respiratorios. La presentación clínica en estos pacientes fue predominantemente de fiebre, tos y malestar general.

Aunque el nº de muestras analizadas fue muy pequeño, se encontró muy poca diversidad genética en ambos virus.

No se detectó la presencia de KIV ni de WUV en ninguna de las muestras de orina o sangre estudiadas.

Este estudio demuestra que la prevalencia de KIV y WUV en muestras respiratorias es muy similar a la de otros nuevos virus respiratorios, presentando como ellos una tasa de coinfección muy elevada que hace difícil dilucidar su papel patógeno. La falta de detección de estos virus en orina y sangre indica que estos poliomavirus presentan un ciclo biológico diferente al de BKV y JCV. Es posible que KIV y WUV no produzcan enfermedad respiratoria y que su presencia en el tracto respiratorio simplemente refleje su modo de transmisión. Dado el potencial oncogénico de los poliomavirus en humanos, establecer una asociación de estos virus con una enfermedad determinada puede ser de gran interés.