

VIRUS RESPIRATORIOS

INTRODUCCIÓN

Los virus productores de Infección Respiratoria Aguda (IRA) penetran por la mucosa del tracto respiratorio, replican en él y producen cuadros respiratorios de diferente gravedad. La infección ocurre habitualmente por inhalación de aerosoles con gotitas de Flügge o por gotas mayores, contaminadas con secreciones infectadas. También es muy frecuente la auto-inoculación por manos contaminadas o fómites (máscaras de oxígeno, nebulizadores, pañuelos). La infección es localizada, por lo que no producen una gran respuesta inmune.

Numerosos virus afectan predominantemente y en forma primaria el aparato respiratorio (más de 100 agentes etiológicos distintos), que se diferencian de otros que también emplean el tracto respiratorio como puerta de entrada y replican en su mucosa y tejido linfóide pero no quedan allí localizados, sino que se diseminan por viremia a otros órganos (por ejemplo, rubeola, sarampión, parotiditis, viruela, etc.).

FAMILIA SUBFAMILIA	GENERO	ESPECIE	SEROTIPOS	ENFERMEDAD
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza</i>	A, B, C	Muchos	Gripe
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Respirovirus</i>	Parainfluenza	1, 3	IRA alta, baja
	<i>Rubulavirus</i>	Parainfluenza Parotiditis	2, 4A, 4B	IRA alta, baja Paperas, Parotiditis
	<i>Morbillivirus</i>	Sarampión	1	Sarampión
	<i>Megamyxoviruses</i>	Hendra y Nipali Virus		
<i>Pneumoviridae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus Respiratorio Sincial (RSV)	1 Subgr. A y B y no A no B	IRA alta y baja
	<i>Metapneumovirus</i>	HMPV (humano) (MPV)		Bronquiolitis
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Adenovirus	Varios	IRA alta y baja
<i>Togaviridae</i>	<i>Rubivirus</i>	Rubeola	1	Rubeola
<i>Picornaviridae</i>	<i>Rinovirus</i>	Rinovirus Humanos	>130	IRA alta
	<i>Enterovirus</i>	Echo	Varios	IRA alta
		Coxsackie	Varios	Encefalitis Miocarditis
<i>Coronaviridae</i>	<i>Coronavirus</i>	Coronavirus Humanos	Varios	IRA alta
<i>Herpesviridae</i>	<i>Herpesvirus</i>	Herpes Simplex		Neumonitis en
		variceia zoster Citomegalovirus		pacientes inmunodeprimidos
<i>Parvoviridae</i>	<i>Bocavirus</i>	Bocavirus Humano	4	IRA alta y baja

Las **infecciones respiratorias agudas (IRA)** se definen como aquellas infecciones del aparato respiratorio, causadas tanto por virus como por bacterias, que tienen una evolución menor a 15 días y que se manifiestan con síntomas relacionados con el aparato respiratorio tales como tos, rinorrea, obstrucción nasal, odinofagia, disfonía o dificultad respiratoria, acompañados o no de fiebre. La rinitis, la faringitis, y la otitis media aguda son los cuadros de IRA más frecuentes; y la mayoría de éstos son de origen viral.

Las IRA se clasifican en altas o bajas, según afecten al tracto respiratorio superior o inferior, respectivamente. Las IRA altas afectan los órganos ubicados por encima de la laringe y los cuadros clínicos pueden ser rinitis, laringitis supraglótica, faringitis, sinusitis y otitis. Las IRA bajas afectan los órganos ubicados por debajo de la laringe y los cuadros clínicos pueden ser laringitis subglótica, laringotraqueobronquitis, traqueítis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía.

Los agentes etiológicos más frecuentes de IRAs son los virus y las bacterias.

Las IRAs altas constituyen la mayor causa de morbilidad en el ser humano en todo el mundo, mientras de las IRAs bajas son un de las primeras causas de mortalidad en niños menores de 4 años en países en vías de desarrollo.

Los individuos en mayor riesgo de padecer una IRA baja grave de origen viral son: niños pequeños, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas e inmunosuprimidos.

Las IRA tienen altos costos directos e indirectos para las familias, los servicios de salud y la comunidad en general.

El diagnóstico clínico de estas infecciones no permite identificar el agente etiológico, ya que muchos virus pueden producir cuadros clínicos similares. El diagnóstico rápido y específico de las IRAs de origen viral tiene un alto impacto en el manejo del paciente y en la prevención de la diseminación de estos virus; numerosas publicaciones demuestran el costo/beneficio de realizar el diagnóstico virológico. Además, permite disminuir la prescripción de antibióticos para infecciones que probablemente no son de origen bacteriano y, con ello, contribuye a prevenir la resistencia bacteriana a los antibióticos.

En Argentina, se realiza una vigilancia epidemiológica activa y los registros sobre la frecuencia y estacionalidad de los virus respiratorios se pueden consultar en el Boletín del Grupo de Vigilancia de influenza y otros virus respiratorios (GROG) o en las páginas web del Ministerio de Salud de la Nación.

NOCIONES DE EPIDEMIOLOGÍA

Los virus respiratorios tienen una distribución universal y producen IRA en todos los grupos etarios, aunque son más frecuentes en infantes y niños pequeños.

Presentan un período de incubación corto (1-4 días) y se diseminan de persona a persona por aerosoles o fómites. La inmunidad contra estos virus no es completa y son frecuentes las reinfecciones. Las sobreinfecciones bacterianas (otitis, sinusitis, traqueobronquitis, neumonía) suelen ser una complicación frecuente de las infecciones inicialmente virales.

La epidemiología de los virus respiratorios varía de acuerdo al área geográfica. En los países de clima frío a moderado, estos virus suelen producir brotes epidémicos todos los años en los meses más fríos. En Argentina, los brotes epidémicos por virus sincicial respiratorio (RSV) se registran todos los años durante el otoño e invierno; los de

influenza tienen una distribución similar y, a veces, se extienden hasta la primavera. Los adenovirus y los virus parainfluenza suelen ser más frecuentes en primavera.

IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Como ya se ha mencionado, el diagnóstico clínico de las infecciones respiratorias no permite precisar la etiología, ya que muchos signos y síntomas son similares en las infecciones virales. Sin embargo, existen algunas asociaciones características:

RINOVIRUS Y CORONAVIRUS ➡ Resfrío común (aunque éste puede ser producido por muchos otros virus respiratorios)

VIRUS SINCICIAL RESPIRATORIO ➡ Bronquiolitis del lactante (también neumonía e IRA alta)

PARAINFLUENZA ➡ Laringotraqueobronquitis (crup)

INFLUENZA ➡ Gripe

El diagnóstico de laboratorio es necesario para:

- Identificar infecciones por eubacterias, clamidias o micoplasmas que requieren tratamiento antibiótico.
- En casos de infección viral, evitar el uso indiscriminado de antibióticos, que serán ineficaces, de alto costo y cuyo uso inadecuado contribuye a aumentar la resistencia bacteriana.
- Disminuir el empleo de otros procedimientos diagnósticos.
- Realizar el aislamiento de los pacientes en cohortes.
- Adoptar medidas de higiene para evitar la diseminación intrahospitalaria o intrafamiliar del virus.
- En infecciones por virus influenza administrar antivirales específicos.
- En infecciones por virus sincicial respiratorio y, en casos seleccionados, administrar antivirales específicos.
- En todos los casos, conocer la situación epidemiológica en una comunidad y las cepas virales circulantes, lo que es importante en relación a futuras vacunas.
- El descubrimiento de nuevos patógenos: el empleo de nuevas metodologías moleculares en muestras conservadas en el laboratorio que fueron negativas para los virus conocidos en un momento dado, ha permitido, posteriormente, el descubrimiento de nuevos virus como el Metapneumovirus, Bocavirus, nuevos coronavirus, etc.

CUADROS CLÍNICOS

Las infecciones respiratorias pueden presentarse clínicamente de diferentes formas:

- De forma similar a una gripe, cuadros denominados como Enfermedad Tipo Influenza (**ETI**) a los efectos de la vigilancia epidemiológica.
- Con manifestaciones clínicas severas que pueden darse tanto en casos de neumonías como de bronquiolitis en menores de dos años, y también en algunos casos de ETI. A este tipo de cuadros graves, que **requieren hospitalización**, se los denomina Infecciones Respiratorias Agudas Graves (**IRAG**).
- Si el cuadro de infección respiratoria aguda grave se presenta en pacientes entre 5 y 64 años previamente sanos, sin antecedentes de riesgo aumentado, se denomina **IRAG Inusitada (IRAGI)**. Estos casos deben ser especialmente observados porque pueden ser causados por nuevas cepas de virus influenza.

La vigilancia epidemiológica de las infecciones respiratorias agudas incluye en su investigación la Enfermedad Tipo Influenza, bronquiolitis en menores de 2 años, coqueluche, neumonías, IRAG (IRA internada) y el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS).

ENFERMEDAD TIPO INFLUENZA (ETI)

DEFINICIÓN DE CASO:

- Aparición súbita de fiebre mayor a 38°C y tos o dolor de garganta en ausencia de otras causas. Puede acompañarse de mialgias o postración.
- Con o sin confirmación de laboratorio por aislamiento viral, detección de antígenos en secreción naso-faríngea o conversión serológica.

DEFINICIÓN DE CASO SOSPECHOSO DE INFLUENZA A H1N1 PANDÉMICA:

- Toda persona que presente enfermedad respiratoria aguda febril (>38° C) en un espectro que va de enfermedad tipo influenza a neumonía.

BRONQUIOLITIS

DEFINICIÓN DE CASO:

- Todo niño menor de 2 años con primer o segundo episodio de sibilancias, asociado a evidencia clínica de infección viral con síntomas de obstrucción bronquial periférica, taquipnea, tiraje, o espiración prolongada, con o sin fiebre.
- Inflamación difusa y aguda de las vías aéreas inferiores, de naturaleza infecciosa, expresada clínicamente por obstrucción de la vía aérea pequeña.

EPIDEMIOLOGÍA:

- Es más frecuente en lactantes, especialmente menores de 6 meses.
- Predomina en los meses de otoño-invierno.

AGENTES ETIOLÓGICOS MÁS FRECUENTES:

- El más frecuente es el VSR, responsable del 70% de los casos de bronquiolitis.

COQUELUCHE

DEFINICIÓN DE CASO:

Menores de 6 meses (6-9% de mortalidad)

- Toda infección respiratoria aguda, con al menos uno de los siguientes síntomas: apnea, cianosis, estridor inspiratorio, vómitos después de toser, tos paroxística.

Mayores de 6 meses hasta 11 años

- Tos de 14 días de duración acompañado de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, vómito después de la tos sin otra causa aparente.

Mayores de 11 años (mejor pronóstico)

- Tos persistente de 14 días o más de duración sin otra sintomatología acompañante.

EPIDEMIOLOGÍA:

- Existe una enfermedad clínicamente similar, denominada síndrome coqueluchoide producida, entre otros, por RSV y Adenovirus.
- La mayoría de los casos se describe en menores de 6 meses.

NEUMONÍA

DEFINICIÓN DE CASO:

- Enfermedad respiratoria aguda febril ($> 38^{\circ}$) con tos, dificultad respiratoria, taquipnea y radiología que muestra un infiltrado lobar o segmentario o derrame pleural.

EPIDEMIOLOGÍA:

- Es inusual en adultos sanos, pero es de importancia en niños y en pacientes inmunodeprimidos. Los virus son los responsables más frecuentes de neumonías en menores de 1 año. Agentes más comunes: RSV, Influenza, Parainfluenza.

IRA INTERNADA (IRAG)

- Toda infección respiratoria aguda que presente antecedente de fiebre o fiebre constatada $\geq 38^{\circ}\text{C}$, tos, inicio dentro de los últimos 10 días y requiera hospitalización.

SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)

Presenta muchas características clínicas insólitas, y todavía no se entiende completamente su patología. Los niños sufren una forma leve que provoca tasas extremadamente bajas de mortalidad. Este índice alcanza su nivel más alto en los ancianos y las personas aquejadas de una enfermedad crónica subyacente. En estos pacientes la enfermedad suele manifestarse de forma atípica, lo que viene a complicar aún más el diagnóstico. A diferencia de lo que ocurre con la mayoría de las afecciones respiratorias, el pico de infecciosidad del SARS se sitúa en torno al décimo día de enfermedad. Llegados a este punto, y por razones que se ignoran, algunos enfermos se recuperan espontáneamente, mientras que otros empeoran con rapidez hasta sufrir graves problemas respiratorios, que a menudo exigen el uso de respirador. Se cree que la destrucción del tejido pulmonar no es consecuencia directa de la

replicación viral sino más bien de una respuesta inmunitaria desmesurada. Otro rasgo singular, tratándose de una enfermedad respiratoria, es la presencia del coronavirus del SARS no sólo en las secreciones respiratorias sino también en las heces y otros líquidos corporales.

TABLA 1. Factores de riesgo para padecer infección respiratoria

Del huésped	Falta de lactancia materna Vacunación incompleta Prematurez/Bajo peso al nacer Desnutrición
Del medio	Hacinamiento Época invernal Asistencia a guardería Madre analfabeta funcional Madre adolescente Contaminación ambiental Contaminación domiciliaria (tabaco, consumo de biomasa para calefacción o cocina)

TABLA 2. Factores de riesgo de IRAB grave

Edad menor de 3 meses
Inmunodeficiencias*
Cardiopatías congénitas
Enfermedades pulmonares crónicas
Prematurez/Bajo peso al nacer
Desnutrición

* En el caso de los pacientes con SIDA se deberán considerar los gérmenes prevalentes en este grupo.

DIAGNÓSTICO VIRAL EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

La técnica primaria de diagnóstico para la mayoría de las infecciones virales es el aislamiento viral en cultivos celulares (gold standard). La detección de antígenos por diferentes técnicas es el método utilizado con mayor frecuencia para el diagnóstico de las infecciones respiratorias. Las técnicas serológicas pueden ser de utilidad en estudios epidemiológicos. Actualmente, la incorporación de las técnicas moleculares con amplificación ha permitido rediseñar nuevos algoritmos para el diagnóstico de los virus respiratorios, si bien los procedimientos clásicos aún continúan siendo empleados.

La selección de las técnicas de diagnóstico dependerá de la complejidad de los laboratorios y de los objetivos del diagnóstico: casos clínicos individuales, estudio de brotes, caracterización de cepas.

TOMA Y TRANSPORTE DE MUESTRAS

El éxito del diagnóstico virológico depende en alto grado de la calidad de la muestra, de las condiciones del envío y del almacenamiento de la muestra antes de procesarla en el laboratorio.

La toma de muestra destinada para la detección directa de antígenos virales, ácidos nucleicos o aislamiento de virus influenza debe realizarse dentro de las primeras 48-72hs de iniciados los síntomas clínicos, durante la etapa febril, pues al transcurrir más tiempo disminuye notablemente tanto la posibilidad de detectar antígeno viral como la de recuperar virus infectivo para su aislamiento. Los niños pequeños y los pacientes inmunocomprometidos pueden estar liberando virus durante un período más prolongado.

La muestra de elección para la detección de antígenos por su alto contenido en células es el **aspirado nasofaríngeo (ANF)**, especialmente en niños. También se pueden utilizar:

- **Hisopado nasal (HN):** utilizando hisopos de poliéster y dacrón con cabo de plástico.
- **Hisopado nasal y faríngeo combinados (HNF):** muestra de elección en adultos
- **Lavado bronco alveolar, lavado nasal, aspirado traqueal, biopsia de pulmón, líquido pleural.**

Las muestras para aislamiento viral deberán refrigerarse inmediatamente después de tomarlas en el medio de transporte adecuado (no congelar) y deberán inocularse lo antes posible en células de cultivo. De no poder inocular la muestra en las siguientes 72 hs, es conveniente congelarla a -70°C . Es importante evitar congelar y descongelar la muestra repetidamente para que el virus no pierda infectividad. Hay que evitar congelar a temperaturas superiores a -70°C (por ejemplo: -20°C / -40°C).

La toma y el transporte de las muestras de aspirados y de hisopados se deberá llevar a cabo en tubos estériles, en un medio de transporte adecuado para virus (PBS, VIB, Hanks, Stuart, Leibovit-Emory). El medio de transporte elegido deberá contener proteínas para estabilizar el virus como albúmina de suero bovino o gelatina a una concentración final de 0,5 a 1%. No se debe utilizar suero fetal como fuente de proteína. Se recomienda añadir antibióticos y antimicóticos a una concentración final de 1% (1600U/ml de penicilina, 800ug/ml de estreptomicina, 10ug/ml de fungizone) para prevenir contaminaciones bacterianas y fúngicas y no afectar el aislamiento en cultivo de células. En el caso de carecer de medio de transporte adecuado para virus se puede utilizar solución salina de fosfato tamponada (PBS) suplementada con proteína, antibióticos y antimicóticos a las concentraciones antes mencionadas. Es conveniente recolectar la muestra en tubos cónicos plásticos o viales con tapa a rosca y enviarlos refrigerados con refrigerantes al laboratorio. Evitar el uso de tubos cónicos de vidrio y tapones de goma o algodón.

PROCESAMIENTO DE MUESTRAS

El propósito es lavar las células epiteliales intactas provenientes de la mucosa respiratoria del paciente para liberarlas del moco, depositándolas sobre un portaobjetos para realizar el diagnóstico rápido y preparar la muestra para realizar aislamiento viral.

A PARTIR DE HISOPOS: agitar el tubo con el hisopo contenido en el medio de transporte en un vórtex. Tomando el hisopo con una pinza, presionar el mismo contra la pared del tubo para escurrir el líquido. Centrifugar el tubo tapado a 1500 rpm durante 10 minutos a 4°C . Separar el sobrenadante y conservarlo en un tubo eppendorf estéril a 4°C , para intento de aislamiento viral. Lavar el paquete de células con 1-2 mL de PBS pH 7,2 y repetir el paso de centrifugación anterior. Descartar el sobrenadante y resuspender el paquete celular en 500 μL de PBS pH 7,2. Homogeneizar para obtener una solución opalescente y colocar 10-20 μL de esta solución en cada pocillo de un portaobjeto para inmunofluorescencia (IF) con pocillos definidos. Dejar secar al aire y fijar con acetona de buena calidad a -20° durante 10 minutos. La acetona puede ser reutilizada, pero debe descartarse cuando se observe hidratación de la misma (opalescencia).

A PARTIR DE ASPIRADOS NASOFARÍNGEOS: lavar la sonda con 2 mL de medio de transporte y vaciar su contenido en un tubo cónico. Con la ayuda de una pipeta de transferencia descartable subir y bajar repetidas veces la muestra en el medio de transporte para desintegrar el moco. Centrifugar a 1500 rpm durante 10 minutos a 4°C . Guardar el sobrenadante en un vial estéril a 4°C para intento de aislamiento viral.

Lavar el paquete celular 2 veces con 1-2 mL de PBS pH 7,2 para quitar el moco, centrifugando en las condiciones anteriormente descriptas. Descartar el sobrenadante y resuspender el paquete celular en 0.5-1 mL de PBS pH 7,2 dependiendo de la cantidad de células obtenidas. Homogeneizar para obtener una solución opalescente y colocar 10-20 µL de esta solución sobre cada pocillo de portaobjetos para inmunofluorescencia (IF). Dejar secar al aire y fijar con acetona de buena calidad a -20°C durante 10 minutos.

Influenza A y B, RSV, Parainfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus son responsables de infecciones respiratorias frecuentes que pueden ser graves en lactantes y en adultos mayores o debilitados. El diagnóstico viral de estas infecciones es esencial para la aplicación de la terapia y de las medidas preventivas.

DIAGNÓSTICO DIRECTO

ASLAMIENTO VIRAL

El aislamiento viral en cultivos celulares es el gold standard para el diagnóstico de virus respiratorios agentes de IRA. Permite obtener la cepa viral y puede contribuir a la identificación de nuevos virus. Sin embargo, es una técnica con limitaciones ya que es lenta (1-2 semanas), costosa, requiere de la existencia de líneas celulares muy sensibles a los virus que se quiere estudiar (algunos virus son de difícil propagación y otros no son cultivables), y de un laboratorio con capacidad de manejar cultivos celulares, además de personal altamente entrenado. Se utilizan varias líneas celulares para el aislamiento de virus respiratorio; las líneas más frecuentemente utilizadas son:

	MDCK	MRC5	HeLa	KB	HEp-2	A549	LLC-MK2	VERO	B95a
ADENOVIRUS		+	+++	+++	+++	++			
INFLUENZA	+++						+	+	
PARAINFLUENZA	+	++			+++		+++	+	
VRS		+	++		+++			+	
SARAMPION								+	+++
PAPERAS							++	++	+

El medio de cultivo de las células deberá estar adaptado según el virus a aislar. Este medio podrá ser MEM con adición de 2% de SFB. Para los virus Influenza o Parainfluenza el medio estará compuesto por MEM con adición de Tripsina (100 veces más diluida, para favorecer la infección del virus a la célula) y EDTA. Influenza también puede aislarse tras inocular la muestra en la cavidad alantoidea de huevos de gallina embrionados, ya que estos virus se replican profusamente en las células tras su incubación a 33-35°C durante 3 días para los aislados de virus de la gripe procedentes de mamíferos, y a 37°C para los aislados aviares de virus de la gripe A. Una vez finalizada la incubación, se debe analizar por hemaglutinación los fluidos, amniótico y alantoideo, en busca de actividad viral.

Luego de la inoculación de la muestra en las líneas celulares se observa las células en forma diaria a fin de registrar el efecto citopático, característico para cada virus. Luego se levanta el cultivo y se realiza la confirmación por técnicas inmunológicas. Todo esto hace que el cultivo celular sea de poca aplicabilidad al diagnóstico clínico rápido del agente. No obstante, siempre que sea posible, los cultivos deben de realizarse en paralelo con las pruebas inmunológicas rápidas, pues es la única forma de recuperar el virus para estudios posteriores de caracterización e

identificación de la cepa prevalente (mediante IF, Inhibición de la Hemaglutinación, PCR, secuenciamiento, etc.).

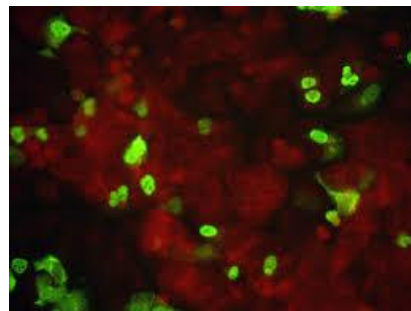
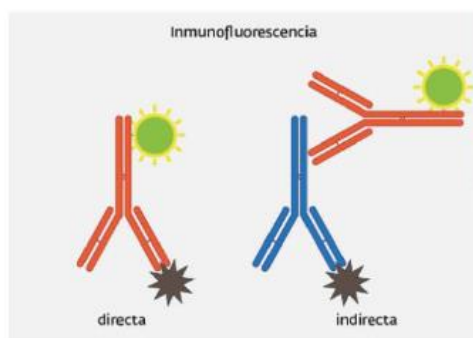
Existen técnicas de aislamiento viral rápidas como el Shell Vial, en el que las muestras son directamente centrifugadas sobre la monocapa celular para facilitar la adherencia y penetración vírica. Posteriormente, a las 24-48 hs se detecta la presencia de proteínas víricas mediante IF.

VIRUS	EFFECTO CITOPATICO
Influenza	Vacuolización, degeneración y desprendimiento
RSV	Formación de Sincicios
Adenovirus	Redondeo y agrupamiento en racimos y formación de cuerpos de inclusión intracelulares
Parainfluenza	Escasa alteración, excepto el tipo 2 que produce sincicios

DETECCIÓN DE ANTÍGENOS VIRALES: INMUNOFLUORESCENCIA DIRECTA

El fundamento del método es la detección directa de los antígenos virales en las células epiteliales presentes en las secreciones respiratorias. La muestra debe obtenerse tempranamente en el curso de la infección, de preferencia a los 3-4 días del comienzo del cuadro clínico, y la técnica de obtención debe ser adecuada para obtener células infectadas, ya que, si no contiene suficientes células, será no apta y el diagnóstico será falsamente negativo.

- Los anticuerpos monoclonales (AcM) marcados con fluoresceína se unen a los antígenos virales (AgV) pegados al portaobjeto.
- El AcM que no se une se elimina con los lavados con PBS.
- El complejo AcM-AgV mostrará fluorescencia verde manzana en microscopio de fluorescencia.
- Las células no infectadas se tiñen de color rojo debido a la presencia del reactivo de contraste Azul de Evans.



También pueden utilizarse AcM no marcados y un conjugado anti ratón marcado con fluoresceína (técnica indirecta).

Puede aplicarse a todos aquellos pacientes menores de 5 años de hasta 7 días de evolución y en muestras de pacientes adultos de hasta 3 días de evolución.

En pacientes pediátricos, para RSV, la IF es más sensible que el cultivo viral que en general no se realiza para este virus (aunque es menos sensible para los otros virus).

VIRUS	FLUORESCENCIA
Influenza	Puede estar presente solo en núcleo, en citoplasma, o en ambos.
RSV	Citoplasmática con cuerpos de inclusión o particulado.
Adenovirus	Nuclear y citoplasmática.
Parainfluenza	Citoplasmática, se observan gránulos y punteado en el citoplasma.

La IF es la más demandante técnicamente y requiere personal especializado para su realización y, sobre todo, para la interpretación de su lectura al microscopio de luz ultravioleta. Las imágenes de los antígenos virales teñidos con los anticuerpos específicos son intracelulares y deben estar en las células adecuadas y en el lugar adecuado. La morfología del antígeno suele ser granular de diferente tamaño y de color verde manzana brillante, que se produce por la excitación de la fluoresceína por la luz ultravioleta que emite la lámpara del microscopio. El observador debe diferenciar estas imágenes de los artefactos producidos por detritus celulares, leucocitos, etc., y deben observarse al menos dos células con las inclusiones características para poder realizar un diagnóstico.

ENZIMOINMUNOENSAYOS (ELISA)

Los numerosos ensayos disponibles (tanto comerciales como artesanales) para detección de virus respiratorios permiten detectar antígenos tanto dentro como fuera de las células y su sensibilidad es similar a la de la IF.

El procedimiento consiste en una fase sólida (celda de poliestireno, o perla, o tubo) sobre cuya superficie se adsorbe un anticuerpo específico antiviral (anticuerpo de captura). Luego se añade la muestra clínica. Si ésta contiene antígenos virales, se unirán al anticuerpo marcado y se detectarán mediante otro anticuerpo marcado con una enzima (peroxidasa, fosfatasa alcalina o biotina-avidina). Luego de un lavado cuidadoso para eliminar el anticuerpo marcado no combinado con el antígeno se añade el sustrato de la enzima. El desarrollo de color puede observarse visualmente o, de preferencia, con un colorímetro. A mayor cantidad de antígeno en la muestra, más intenso será el color observado.

Las ventajas que presentan estos métodos son:

- Pueden ser realizados por personal menos especializado que el requerido para la IF;
- Pueden adaptarse a equipos semiautomatizados que permiten un procesamiento rápido de un gran número de muestras.

La mayor desventaja de los ELISA en relación a la IF es que en éstos no es posible evaluar la calidad de la muestra. Por lo tanto, si ésta carece de células por obtención defectuosa, el resultado será falsamente negativo.

TEST RÁPIDOS

Se han desarrollado numerosos equipos comerciales para detección rápida de antígenos virales (ELISA de membrana, inmunoensayos ópticos, inmunocromatografía o flujo lateral). Sus ventajas son su fácil utilización; no requieren de personal especializado ni equipamiento especial y el resultado se logra en 30 minutos. Por ello

resultan muy útiles al pie de la cama del paciente, en consultorios de emergencia, de pediatría, etc.

Desventajas: su sensibilidad y su especificidad son mucho menores que las de los demás métodos (18-70%). Por ello, su empleo es aceptable solamente durante períodos epidémicos. Si el resultado es negativo, debe intentarse el aislamiento en cultivo u otros métodos. Además, tienen un elevadísimo costo.

El test rápido más utilizado en nuestro medio es la inmunocromatografía. El sistema contiene una tira de nitrocelulosa con anticuerpos antivirales conjugados a partículas visualizadoras. Al añadir la muestra del paciente, ésta fluye por la tira porosa. Los anticuerpos antivirales no marcados capturan el antígeno viral. Luego, los anticuerpos antivirales marcados reaccionan y producen una línea coloreada visible.

Al momento, se han desarrollado equipos para detectar RSV e Influenza A y B. Los resultados NEGATIVOS deben ser confirmados con otra metodología. Los resultados POSITIVOS no descartan la coinfección con otros patógenos y no permiten identificar subtipos específicos del virus Influenza A. Los niños tienden a excretar más virus y durante períodos de tiempo más prolongados que los adultos. Por lo tanto, el análisis de muestras de adultos presenta con frecuencia una menor sensibilidad que el análisis de muestras de niños (Para la prueba de Flu A/Flu B). En el caso de la prueba de RSV, la misma sólo es adecuada para la población pediátrica (menores de 18 años) y NO debe utilizarse para la población adulta. Además, esta metodología no permite inferir en la calidad de la muestra.

TÉCNICAS MOLECULARES

A fin de detectar el genoma de los virus respiratorios, se han diseñado PCR que permiten amplificar diversos genes o fragmentos de los mismos, altamente conservados. Por ejemplo, para RSV, el gen de la polimerasa; para influenza A, el gen de la proteína de matriz, así como un fragmento de las hemagglutininas (H1, H3, H5 o la nueva variante pandémica H1N1); para Influenza B, el gen NS1; para Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, el gen HN; para adenovirus, el gen del hexón o pentón; para Metapneumovirus, el gen de la nucleoproteína; etc.

Las técnicas moleculares con amplificación presentan una mayor sensibilidad y especificidad en relación al cultivo celular (patrón clásico o gold standard) para el diagnóstico de los virus respiratorios cultivables. Para aquellos virus no cultivables o de muy difícil cultivo, las técnicas moleculares están siendo postuladas como nuevos procedimientos patrones. Otra ventaja, es que la detección y amplificación de genomas no requiere de virus viable en la muestra, lo que simplifica el transporte de las mismas. Asimismo, estas técnicas son útiles aun cuando la carga viral en la muestra es baja.

Desventajas: la principal es el alto costo de los reactivos y los equipos, especialmente en nuestro medio. Otras, son la necesidad de personal entrenado y el tiempo requerido para las PCR.

Debido a la necesidad de detectar varios virus simultáneamente, se han desarrollado PCR en formato multiplex, mediante la utilización de diferentes sondas y primers.

Actualmente, la incorporación de las técnicas moleculares con amplificación ha permitido diseñar nuevos algoritmos para el diagnóstico de los virus respiratorios, si bien los procedimientos clásicos aún continúan siendo utilizados. Además, las técnicas moleculares han revolucionado el conocimiento sobre los virus respiratorios: estamos

ante una nueva era en la epidemiología de estos virus; se están rediseñando las frecuencias previamente conocidas de detección de virus en diferentes poblaciones (pediátrica o adulta), en cuadros de IRA alta o baja; se está comenzando a detectar la presencia de coinfecciones (2 o 3 virus diferentes en la misma muestra), cuyas implicancias en la patogénesis y en la gravedad del cuadro clínico se desconocen al momento; se está comenzando a cuantificar por medio de PCR en Tiempo Real los genomas presentes en una muestra. ¿Cuál será la carga viral asociada o predictora de IRA baja, o asociada a mayor gravedad del cuadro clínico? ¿Cómo contribuyen las coinfecciones con más de un virus a la gravedad del cuadro?

LO ÚLTIMO: TEST RÁPIDOS MOLECULARES

El laboratorio Alere™i ha desarrollado dos kits para la detección molecular de Influenza A y B y RSV.

ALERETM i INFLUENZA A & B

El ensayo Alere™ i Influenza A & B llevado a cabo con el instrumento Alere™ i consiste en una prueba molecular rápida de diagnóstico in vitro que utiliza una tecnología de amplificación isotérmica del ácido nucleico para la detección cualitativa y discriminación del ARN viral de la gripe A y B en hisopos nasales directos y en hisopos nasales o nasofaríngeos eluidos en medios de transporte viral de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. Está concebido para su uso como ayuda para el diagnóstico diferencial de las infecciones víricas de la gripe A y B en seres humanos, junto con los factores de riesgo clínicos y epidemiológicos. El ensayo no está indicado para detectar la presencia del virus de la gripe C.

Un resultado negativo no excluye la infección por el virus de la gripe; el diagnóstico, el tratamiento o cualquier otra decisión relacionada con la atención al paciente no deberán basarse exclusivamente en estos resultados.

Las características de la actividad de la gripe A se establecieron durante las temporadas de gripe de 2012-2013 y 2014-2015 en las que los virus de la gripe pandémica A/H3 y A/H1N1 fueron los virus de la gripe A en circulación predominantes. Cuando surgen otros virus de la gripe A, las características de su actividad pueden variar.

Alere™ i Influenza A & B es una prueba isotérmica rápida (se realiza en menos de 15 minutos) con un instrumento para la detección cualitativa y la diferenciación de la gripe A y la gripe B a partir de hisopos nasales o nasofaríngeos eluidos en medios de transporte viral. El instrumento Alere™ i, de tamaño reducido, cuenta con una interfaz gráfica fácil de utilizar y muy práctica para entornos de gran actividad como hospitales o centros de diagnóstico rápido.

La prueba se basa en la tecnología de amplificación isotérmica para la detección cualitativa y la diferenciación de los ácidos nucleicos virales de la gripe A y la gripe B. Está compuesto por un receptor de muestra, que contiene el tampón de elución; una base de prueba, formada por dos tubos de reacción sellados, que contiene cada uno un sedimento liofilizado; un cartucho de transferencia para la transferencia de la muestra eluida a la base de prueba; y el instrumento Alere™ i.

Los tubos de reacción de la base de prueba contienen los reactivos necesarios para la amplificación de la gripe A y la gripe B, respectivamente, así como un control interno. Los mensajeros (similares a los cebadores) diseñados para dirigirse al ARN de la gripe A amplifican una región única del segmento PB2, mientras que los mensajeros diseñados para amplificar el ARN de la gripe B se dirigen a una región única del segmento PA. Para identificar de forma específica cada una de las dianas de ARN amplificado, se emplean balizas moleculares marcadas fluorescentemente.

Para realizar el ensayo, el receptor de muestra y la base de prueba se introducen en el instrumento Alere™ i. La muestra se añade al receptor de muestra y se transfiere a través del cartucho de transferencia a la base de prueba, de modo que se inicia la amplificación de la diana. El instrumento se encarga del calentamiento, la mezcla y la detección, e informa automáticamente de los resultados.

Alere™ i Influenza A & B

Instrucciones de referencia rápida

Materiales necesarios para realizar una prueba:



Base de prueba



Receptor de la muestra



Cartucho de transferencia



Hisopo nasal

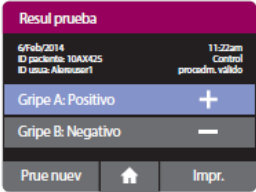
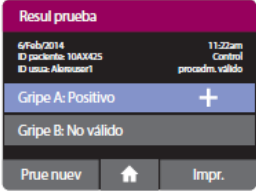
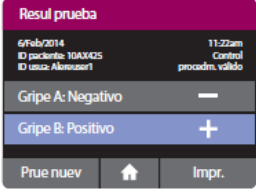
Instrumento:

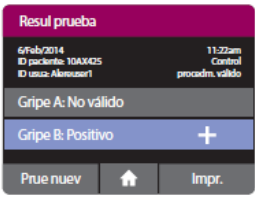
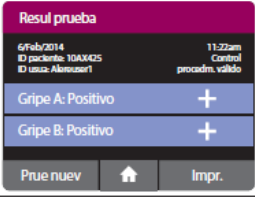
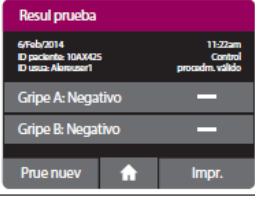


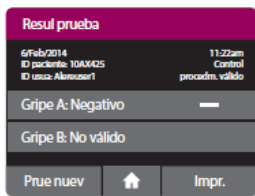
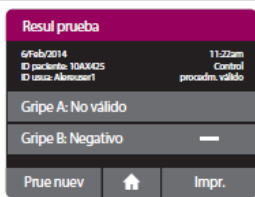
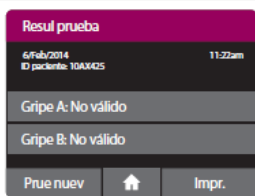
Complejidad CLIA: EXENTA

Consulte las Instrucciones y el manual de usuario de Alere™ i Influenza A & B para obtener instrucciones detalladas.

Interpretación del resultado: Cuando la prueba se haya completado, los resultados se visualizarán claramente en la pantalla del instrumento. Se proporcionará un resultado individual tanto para la gripe A como para la gripe B.

Pantalla del instrumento	Interpretación de los resultados y medidas de seguimiento
	<p>ARN viral Gripe A Detectado; ARN viral Gripe B No detectado.</p> <p>Este resultado no permite descartar coinfecciones por otros agentes patógenos ni identificar ningún subtipo específico del virus de la gripe A.</p>
	<p>ARN viral Gripe A Detectado; no se puede determinar la presencia o ausencia de ARN viral Gripe B.</p> <p>Este resultado no permite descartar coinfecciones por otros agentes patógenos ni identificar ningún subtipo específico del virus de la gripe A.</p>
	<p>ARN viral Gripe B Detectado; ARN viral Gripe A No detectado.</p> <p>Este resultado no permite descartar coinfecciones por otros agentes patógenos ni identificar ningún linaje específico del virus de la gripe B.</p>

Pantalla del instrumento	Interpretación de los resultados y medidas de seguimiento
	<p>ARN viral Gripe B Detectado; no se puede determinar la presencia o ausencia de ARN viral Gripe A.</p> <p>Este resultado no permite descartar coinfecciones por otros agentes patógenos ni identificar ningún linaje específico del virus de la gripe B.</p>
	<p>ARN viral Gripe A Detectado; ARN viral Gripe B Detectado.</p> <p>Las infecciones dobles de gripe A y gripe B son poco frecuentes. Repita la prueba empleando nuevos componentes de prueba. Póngase en contacto con el servicio técnico durante el horario comercial normal si obtiene este resultado con varias muestras distintas.</p> <p>Este resultado no permite descartar coinfecciones por otros agentes patógenos ni identificar ningún linaje específico del virus de la gripe A o la gripe B.</p>
	<p>ARN viral Gripe A No detectado; ARN viral Gripe B No detectado.</p>

Pantalla del instrumento	Interpretación de los resultados y medidas de seguimiento
	<p>ARN viral Gripe A No detectado; no se puede determinar la presencia o ausencia de ARN viral Gripe B.</p> <p>No se puede descartar la infección por gripe B. Repita el análisis de la muestra usando nuevos componentes de prueba. Si se obtienen repetidamente resultados no válidos para la gripe B, dichos resultados deberán confirmarse mediante otro método antes de comunicarlos.</p>
	<p>ARN viral Gripe B No detectado; no se puede determinar la presencia o ausencia de ARN viral Gripe A.</p> <p>No se puede descartar la infección por gripe A. Repita el análisis de la muestra usando nuevos componentes de prueba. Si se obtienen repetidamente resultados no válidos para la gripe A, dichos resultados deberán confirmarse mediante otro método antes de comunicarlos.</p>
	<p>No se puede determinar la presencia o ausencia de ARN viral Gripe A o Gripe B.</p> <p>Repita el análisis de la muestra usando nuevos componentes de prueba. Si se obtienen repetidamente resultados no válidos para la gripe A y la gripe B, dichos resultados deberán confirmarse mediante otro método antes de comunicarlos.</p>

Hisopo nasal directo: rendimiento obtenido para la gripe A y la gripe B con Alere™ i Influenza A & B en comparación con el cultivo viral: estratificado por edad de los pacientes

Tipo de gripe	≤ 5 años de edad (n = 332)		6 - ≤ 21 años de edad (n = 162)		≥ 22 años de edad (n = 77)	
	Sensibilidad IC del 95 %	Especificidad IC del 95 %	Sensibilidad IC del 95 %	Especificidad IC del 95 %	Sensibilidad IC del 95 %	Especificidad IC del 95 %
Gripe A	98,3 % (58/59) 91,0 % - 99,7 %	89,0 % (243/273) 84,7 % - 92,2 %	100 % (31/31) 89,0 % - 100 %	85,5 % (112/131) 78,5 % - 90,5 %	75,0 % (3/4) 30,1 % - 95,4 %	76,7 % (56/73) 65,8 % - 84,9 %
Gripe B	88,9 % (32/36) 74,7 % - 95,6 %	98,0 % (288/294) 95,6 % - 99,1 %	94,4 % (34/36) 81,9 % - 98,5 %	96,8 % (122/126) 92,1 % - 98,8 %	100 % (8/8) 67,6 % - 100 %	89,9 % (62/69) 80,5 % - 95,0 %

LIMITACIONES

- El rendimiento de Alere™ i Influenza A & B se ha evaluado exclusivamente mediante los procedimientos indicados en este prospecto. La modificación de estos procedimientos puede alterar el rendimiento de la prueba.
- El rendimiento de Alere™ i Influenza A & B depende de la carga de ARN viral y puede no estar correlacionado con el cultivo celular elaborado con la misma muestra. El ácido nucleico viral puede permanecer *in vivo* independientemente de la viabilidad del virus. La detección de dianas de analito/s no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- El rendimiento de Alere™ i Influenza A & B no ha sido establecido para la supervisión del tratamiento antiviral de la gripe.
- A pesar de que se ha observado que esta prueba ha detectado los virus A/H1N1 (pandémico anterior a 2009), A/H7N9 (detectado en China en 2013) y A/H3N2v, cultivados a partir de muestras respiratorias positivas de seres humanos, no se han establecido las características de rendimiento de este dispositivo con muestras clínicas que dan positivo para el virus A/H1N1 (pandémico anterior a 2009), A/H7N9 (detectado en China en 2013) ni A/H3N2v.
- Existe el riesgo de obtener falsos negativos debido a la presencia de variantes secuenciales de las dianas víricas del ensayo. Si el virus muta en las regiones diana, es posible que no se detecten los virus de la gripe A o B o que se detecten con menor eficiencia. Asimismo, si la variante secuencial se produce en la secuencia diana reconocida por la baliza molecular marcada fluorescentemente, es posible que se obtenga un resultado no válido en el ensayo.
- Los falsos negativos se pueden dar cuando una muestra se recoge, transporta o manipula de forma incorrecta. Los falsos negativos se pueden dar cuando en la muestra existen niveles de virus inadecuados.
- Los posibles efectos de interferencia de FluMist™ no han sido evaluados. Las personas que hayan recibido la vacuna de la gripe administrada por vía nasal pueden dar positivo en las pruebas rápidas de diagnóstico de la gripe disponibles en el mercado, hasta tres días después de la vacunación.
- Esta prueba no está concebida para diferenciar los subtipos de la gripe A ni los linajes de la gripe B. Si se requiere una diferenciación de los subtipos y cepas específicos de la gripe, se necesitarán otras pruebas, previa consulta a los departamentos de salud pertinentes estatales o locales.

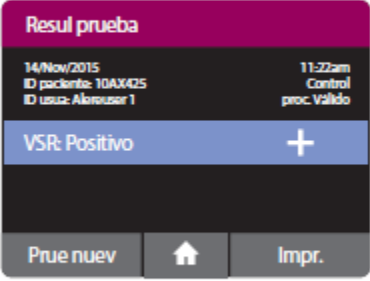
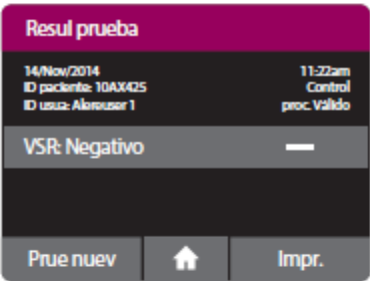
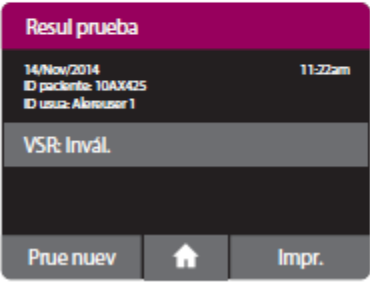
- Los resultados negativos no excluyen la infección por el virus de la gripe, y las decisiones sobre el tratamiento del paciente no deben basarse exclusivamente en estos resultados.
- Los valores predictivos positivos y negativos dependen en gran medida de la prevalencia. El rendimiento del ensayo se estableció durante las temporadas de la gripe de 2012 a 2013 y de 2014 a 2015. Los valores predictivos positivos y negativos pueden variar en función de la prevalencia y la población sometida a la prueba.
- Esta prueba no ha sido evaluada para pacientes sin signos o síntomas de infección por la gripe.
- Se trata de una prueba cualitativa que no proporciona un valor cuantitativo del organismo detectado como presente.
- La reactividad cruzada con organismos de las vías respiratorias distintos a los que son objeto de la prueba del estudio de especificidad analítica puede ocasionar resultados erróneos.
- Este ensayo no ha sido evaluado para personas inmunodeficientes.
- Esta prueba no permite descartar enfermedades provocadas por otros agentes patógenos bacterianos o virales. Las regiones seleccionadas para la amplificación se mantienen dentro de todos los subtipos y cepas conocidos de la gripe A y la gripe B (si están disponibles los datos secuenciales de las bases de datos públicas). En las analíticas del laboratorio se ha observado que Alere™ i Influenza A & B es capaz de amplificar y detectar rápidamente los subtipos de la gripe H1N1 (pandémico anterior a 2009), H3N2 (variante) y H7N9 (detectado en China en 2013), pero no se ha establecido el rendimiento del ensayo para la detección de estos subtipos en el entorno clínico, debido a la falta de muestras clínicas.

ALERE™ i RSV

El ensayo Alere™ i RSV que se realiza en el Alere™ i Instrument es una prueba de diagnóstico *in vitro* molecular rápido que utiliza la tecnología de amplificación isotérmica de ácidos nucleicos para la detección cualitativa del ARN vírico del virus sincicial respiratorio (VSR) en hisopos nasofaríngeos directos e hisopos nasofaríngeos eluidos en un medio de transporte de virus procedentes de pacientes con signos y síntomas de infección respiratoria. Se utiliza como ayuda en el diagnóstico del VSR en niños de <18 años y adultos de ≥60 años, en conjunción con factores de riesgo clínicos y epidemiológicos.

Para realizar el ensayo, el receptor de muestra y la base de prueba se introducen en el Alere™ i Instrument. La muestra se añade al receptor de muestra y se transfiere a través del cartucho de transferencia a la base de prueba, con lo cual se inicia la amplificación de la diana. El instrumento se encarga del calentamiento, la mezcla y la detección, y los resultados se comunican automáticamente como negativos o positivos para el VSR, o no válidos.

Interpretación del resultado: cuando la prueba se haya completado, los resultados se visualizarán claramente en la pantalla del instrumento.

Pantalla del instrumento	Interpretación de los resultados
	Positivo para el ARN vírico de VSR.
	Negativo para el ARN vírico de VSR.
	No válido. Repita de inmediato el análisis de la muestra según las siguientes instrucciones.

El rendimiento de Alere™ i RSV comparado con el método de referencia PCR en tiempo real se muestra en las siguientes tablas.

Hisopo nasofaríngeo directo – Alere™ i RSV frente al método de referencia

Alere™ i RSV	Método de referencia		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	137	7 ^a	144
Negativo	2	351	353
Total	139	358	497
Sensibilidad:	137/139	98,6 % (IC del 95 %: 94,9 %-99,6 %)	
Especificidad:	351/358	98,0 % (IC del 95 %: 96,0 %-99,1 %)	

^a Se detectó ácido nucleico del VSR en 6/7 muestras falsamente positivas utilizando una prueba molecular aprobada por la FDA

Hisopo nasofaríngeo eluido en medio de transporte de virus – Alere™ i RSV frente al método de referencia

Alere™ i RSV	Método de referencia		
	Positivo	Negativo	Total
Positivo	138	8 ^a	146
Negativo	2	353	355
Total	140	361	501
Sensibilidad: 138/140 98,6 % (IC del 95 %: 94,9 %-99,6 %)			
Especificidad: 353/361 97,8 % (IC del 95 %: 95,7 %-98,9 %)			

^a Se detectó ácido nucleico del VSR en 6/8 muestras falsamente positivas utilizando una prueba molecular aprobada por la FDA

LIMITACIONES

- El rendimiento de Alere™ i RSV se ha evaluado solamente con los procedimientos indicados en esta hoja informativa en envase. La modificación de estos procedimientos puede alterar el rendimiento de la prueba.
- El rendimiento de Alere™ i RSV depende de la carga vírica del ARN y puede no correlacionarse con un cultivo celular realizado con la misma muestra. El ácido nucleico viral puede permanecer *in vivo* independientemente de la viabilidad del virus. La detección de dianas de analitos no implica que los virus correspondientes sean infecciosos, ni que sean los agentes causantes de los síntomas clínicos.
- Existe el riesgo de obtener falsos negativos debido a la presencia de variantes secuenciales de las dianas víricas del ensayo. Si el virus muta en las regiones diana, los virus VSR pueden no ser detectados o detectarse de forma menos eficaz. Asimismo, si la variante secuencial se produce en la secuencia diana reconocida por la baliza molecular marcada fluorescentemente, es posible que se obtenga un resultado no válido en el ensayo.
- Los falsos negativos se pueden dar cuando una muestra se recoge, transporta o manipula de forma incorrecta. Los falsos negativos se pueden dar cuando en la muestra existen niveles de virus inadecuados.
- La mucina puede interferir en la detección del VSR a niveles superiores al 0,0625 % p/v.
- Esta prueba no se ha diseñado para diferenciar los subtipos de VSR. Si se requiere una diferenciación de los subtipos específicos del VSR, se necesitarán otras pruebas, previa consulta a los departamentos de salud pertinentes, estatales o locales.
- Los resultados negativos no excluyen la infección por el VSR, y las decisiones sobre el tratamiento del paciente no deben basarse exclusivamente en estos resultados.
- Esta prueba no ha sido evaluada para pacientes sin signos o síntomas de infección respiratoria.
- La reactividad cruzada con organismos de las vías respiratorias distintos a los que son objeto de la prueba del estudio de especificidad analítica puede ocasionar resultados erróneos.
- Este ensayo no ha sido evaluado para personas inmunodeficientes.
- Se trata de una prueba cualitativa que no proporciona un valor cuantitativo del organismo detectado como presente.

- Los valores predictivos positivos y negativos dependen en gran medida de la prevalencia. El rendimiento del ensayo se estableció durante la temporada de enfermedades respiratorias de 2015 a 2016. Los valores predictivos positivos y negativos pueden variar en función de la prevalencia y la población sometida a la prueba.

DIAGNÓSTICO INDIRECTO

SEROLOGÍA

Los métodos indirectos son de escaso valor para el diagnóstico de virus respiratorios debido a la presencia habitual de anticuerpos como consecuencia de infecciones previas, lo que dificulta el diagnóstico por medio de la conversión serológica. Además, en el caso de niños pequeños, la respuesta humoral a las infecciones respiratorias puede ser débil. Por otra parte, la respuesta inmune es tardía con respecto a la aparición de los síntomas: sólo aumentan de forma significativa 10 a 15 días después del inicio de los síntomas clínicos.

Sin embargo, constituye una excepción la infección o reinfección por virus sincicial respiratorio en ancianos que suelen tener escasa cantidad de secreciones, lo que dificulta el diagnóstico por métodos directos y, en estos casos, la detección de IgM específica es una alternativa para el diagnóstico.

Asimismo, la serología es de gran utilidad para estudios epidemiológicos retrospectivos tendientes a demostrar la circulación de un determinado virus en la comunidad. Además, los estudios serológicos son de importancia fundamental para investigar la eficiencia de las vacunas.

Las técnicas serológicas que se utilizan en la actualidad para detectar IgM e IgG específicas son: inmunofluorescencia, ELISA e IHA y neutralización.

FAMILIA ORTHOMYXOVIRIDAE

INTRODUCCIÓN

Esta familia incluye 4 géneros asociados a la patología humana: a) Influenzavirus A (especie: Influenza A); b) Influenzavirus B (especie: Influenza B); Influenzavirus C (especie: Influenza C); y d) Thogotovirus (especie: virus Thogoto, que infecta garrapatas).

El nombre con que se designa esta familia proviene de su habilidad para unirse al mucus (del latín Ortho: verdadero; myxo: mucus). Mientras que los virus influenza B y C están prácticamente restringidos al hombre, la mayoría de los Influenza A infectan especies aviares y solamente unos pocos subtipos infectan al hombre y otros animales, particularmente cerdos y caballos. Los virus de influenza A y B son los de mayor interés desde el punto de vista de la salud humana y son los más estudiados y mejor comprendidos.

Los virus influenza son agentes envueltos y su genoma se encuentra segmentado en porciones de RNA de cadena única con polaridad negativa. Las diferencias antigénicas en las proteínas matriz (M1) y nucleoproteína (NP) permiten clasificarlos en 3 tipos: A, B y C. Los virus del tipo A, a su vez, pueden ser subtipificados en base a las características antigénicas de las glicoproteínas de superficie, hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Los virus del tipo B, en cambio, se clasifican en linajes. Los virus de influenza A producen enfermedad en humanos, equinos, porcinos, perros, aves y mamíferos marinos como focas y ballenas. Los virus de influenza B y C producen enfermedad sólo en el hombre. Los virus similares de Thogoto infectan diferentes especies de vertebrados como caballos, perros, camellos e inclusive al hombre y son transmitidos por garrapatas a través de la saliva del arácnido durante su alimentación. El virus Thogoto produce un rango de enfermedades variables desde leves hasta fatales. Pueden causar abortos en animales; en humanos se los asocia a neuritis óptica, meningitis fatal y encefalitis.



NOMENCLATURA

Los antígenos NC (nucleocápside) y M (matriz) son específicos de tipo y en base a ellos se caracteriza al virión como perteneciente al tipo A, B o C. Las variaciones antigénicas se producen en los antígenos de superficie NA y HA. Considerando el papel fundamental de estas glicoproteínas en la determinación del carácter antigénico, la OMS ha propuesto un sistema de nomenclatura en el cual los antígenos de superficie se designan numéricamente. En la designación actual se consideran:

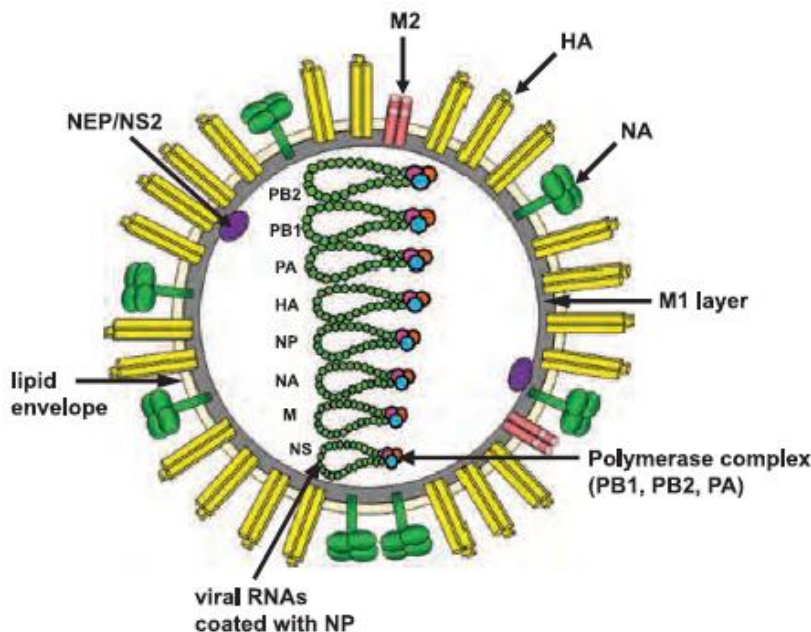
1. el tipo de virus (A, B, C);
2. el huésped de origen si no es humano (por ej.: "eq" equino; "sw" porcino, etc.);
3. el lugar geográfico del aislamiento;

4. el número de la cepa del laboratorio;
5. el año del aislamiento.

Para el virus A se agrega el subtipo de HA y NA. En los virus A existen hasta el momento 16 subtipos de HA (los subtipos H1, H2 y H3 son los que se expresan en el hombre) y 9 de NA (los subtipos N1 y N2 son los aislados en humanos). Por ejemplo, A/Panamá/2007/99 (H3N2).

MORFOLOGÍA

Los viriones son partículas redondeadas u ovals al microscopio electrónico, con un diámetro de 80 a 120 nm. Son virus envueltos con dos tipos de espículas glicoproteicas en su superficie dispuestas a intervalos regulares, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), específicas para cada cepa. La HA tiene



forma redondeada y la NA la de un hongo, y la proporción HA: NA es usualmente de 5:1. Estas glicoproteínas están enclavadas en una doble membrana lipídica (envoltura), que se encuentra tapizada en su interior por la proteína de matriz M1, la cual da forma y estabilidad a la envoltura. La proteína M1 se

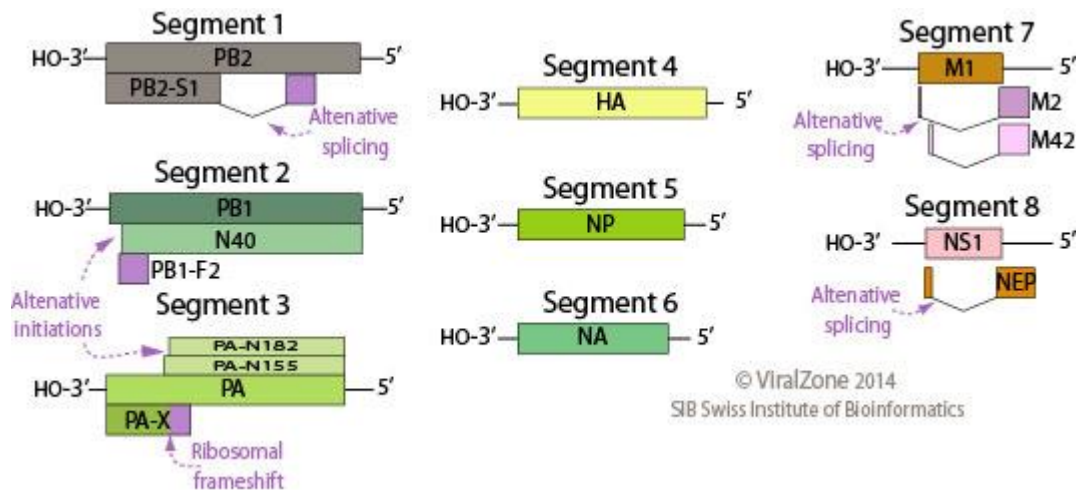
contacta con los segmentos de ribonucleoproteína (RNP) del core viral. El genoma viral está constituido por 8 segmentos de RNA de cadena única y polaridad negativa (7 segmentos en el caso de Influenza C), de simetría helicoidal y asociados a la nucleoproteína, que codifican la información para la síntesis de 9 a 11 proteínas estructurales y no estructurales.

Los virus del tipo A y B son morfológicamente indistinguibles entre sí, mientras que los del tipo C presentan las espículas ordenadas hexagonalmente.

GENOMA

Los virus de Influenza A y B contienen 8 segmentos de RNA, mientras que los del tipo C contienen 7 segmentos. Los segmentos de RNA de los virus A y B poseen diferente migración electroforética.

Los complejos de ribonucleoproteínas (RNP) están compuestos por RNA y 4 especies proteicas diferentes. La NP es la subunidad proteica predominante de la nucleocápside. Asociados a las RNP se encuentran los complejos de RNA-polimerasa-RNA dependiente conformados por las 3 polimerasas: PB1, PB2 y PA.



PROTEÍNAS

POLIPÉPTIDO-POLIMERASAS: las proteínas denominadas PB1, PB2 y PA son codificadas por los segmentos 2, 1 y 3 del RNA viral, respectivamente. Estos segmentos son los de mayor tamaño del genoma viral. Luego de su síntesis, las 3 proteínas son transportadas al núcleo donde tienen actividad de RNA polimerasa-RNA dependiente. PB1 y PB2 son necesarias para la síntesis del RNA complementario y PA para la síntesis del RNA viral junto con la NP.

HEMAGLUTININA (HA): es codificada por el segmento 4 del RNA viral y tiene forma de bastón. Es un homotrímero en el que los monómeros se encuentran unidos de forma no covalente, cada uno compuesto por un polipéptido (HA0) que es procesado proteolíticamente para generar dos subunidades, la HA1 y la HA2. Ambas subunidades permanecen unidas por un puente disulfuro. El clivaje de esta unión es esencial para activar las propiedades de la molécula: infectividad, fusión y hemólisis.

La HA consta de dos regiones distintas: una cola fibrilar constituida por una triple cadena espiralada de helicoides, y una región globular de capas antiparalelas que en su extremo distal contiene:

1. un sitio adsorptivo viral (receptor viral), por el cual la HA1 se une a los receptores siálicos de la célula huésped y a los eritrocitos;
2. los determinantes antigénicos variables (epítopes), cuyos cambios en las secuencias de aminoácidos hacen que el virus se comporte como epidémico o pandémico.

En el extremo amino terminal de la HA2, existe una región conservada de 10 aminoácidos (péptido de fusión), que sería homólogo a la región amino terminal de la glicoproteína de fusión (F) de los virus parainfluenza. La infectividad viral dependería de la fusión de la HA. A pH 5 la HA2 sufre cambios conformacionales y adquiere la habilidad de producir la hemólisis de los eritrocitos. En definitiva, las funciones de la HA serían:

- Adsorción y penetración del virus a la célula por unión a receptores mucoproteicos de las células del epitelio respiratorio que contienen ácido N-acetilneuramínico (ácido siálico).
- Fusión entre la membrana celular y la envoltura viral, para lo cual requiere el clivaje de HA0 en HA1 y HA2.
- Hemaglutinación, hemadsorción.
- Induce la aparición de anticuerpos neutralizantes protectores.

Se han descrito 16 subtipos de HA (H1 a H16) dentro de los virus del tipo A, que difieren aproximadamente en un 30% en la secuencia aminoacídica de la HA1. En cambio, la porción HA2 es mucho más conservada.

NEURAMINIDASA (NA): forma de hongo, formada por una cabeza cuadrangular integrada por cuatro subunidades globulares y una prolongación cilíndrica adherida centralmente, que posee en su extremo distal una región hidrófoba por la que penetra en la envoltura viral.

Es una enzima destructora de receptores y representa el 6.7% del total de proteínas del virión (1 a 5 en relación con la HA). Codificada por el segmento 6 del ARN viral, se sintetiza como cadena simple igual que la HA, y no sufre clivaje postraducción. Penetra a la envoltura por su extremo amino terminal, donde existe una secuencia de seis aminoácidos que se han conservado inalterados en cada uno de los 9 subtipos de NA conocidos para influenza A (N1 a N9). A esta secuencia le sigue una segunda que se enclava en la envoltura y que no es conservada por todos los subtipos. El sitio activo ha sido identificado en el centro de cada cabeza globular del tetrámero y contiene muchos residuos conservados que no son accesibles a los anticuerpos neutralizantes. Su función es facilitar la movilidad del virus hacia y desde el sitio de infección.

En definitiva, las funciones de la NA son:

- Romper la unión molecular entre la hemaglutinina y el ácido siálico. Esto se realiza por tres razones principales:
 1. La unión HA-ácido siálico permite al virus entrar en una célula diana. Los nuevos viriones, producidos dentro de la célula, al salir se quedan ligados a ella a nivel del ácido siálico. Gracias a que la NA rompe la unión molecular, estos viriones pueden despegarse de la célula y replicarse dentro de otras.
 2. Los viriones liberados quedan recubiertos de ácido siálico. La NA ayuda a sacar este ácido de la superficie del virión, para impedir que se agreguen entre ellos.
 3. El moco del aparato respiratorio es rico en ácido siálico, lo que hace que las moléculas de HA (y por ende el virus) queden pegadas a él. Acá nuevamente actúa la NA, que al romper la unión libera por el organismo al virus atrapado.
- Estimular la producción de anticuerpos, pero estos no son neutralizantes. No obstante, al colaborar en el proceso de replicación viral, si hay anticuerpos dirigidos contra la NA, la infectividad del virus se ve disminuida.

El estudio exhaustivo de esta proteína ha tenido como fin alcanzar el desarrollo de antivirales que funcionen como inhibidores de su actividad enzimática.

PROTEÍNA CON FUNCIONES DE HEMAGLUTININA-ESTERASA-FUSIÓN DE LOS VIRUS C (HEF): la única glicoproteína de superficie de los virus de Influenza C aloja las funciones de unión al receptor celular y de fusión de las HA, más la actividad destructora del receptor asociada con la NA de los virus Influenza A y B. Esta actividad de destrucción del receptor no es de neuraminidasa, como en los virus A y B, sino de esterasa.

PROTEÍNA DE MATRIZ (M): Contribuye a la estabilidad del virión y participa del ensamblaje de éste en la célula infectada. Es un **antígeno específico de tipo** y, junto con la nucleoproteína, puede ser utilizada como antígeno para identificar virus influenza en pruebas serológicas y moleculares (es el gen amplificado por PCR para diferenciar tipo).

VIRUS DE INFLUENZA A: el segmento 7 del RNA de los virus de influenza A codifica para dos proteínas, M1 y M2. La M1 es un antígeno tipo-específico de los virus de influenza y, de acuerdo a las secuencias analizadas, es altamente conservada, es muy abundante y se encuentra asociada con la cara interna de la membrana de la envoltura viral. La M2 es una proteína de transmembrana y funciona como un canal iónico; permite la entrada de H^+ produciendo un descenso de pH dentro de la partícula viral, promoviendo una disociación de la M1 y los complejos RNP inducida por la acidez. Esta proteína ha sido objeto de estudios para el desarrollo de drogas antivirales y así es que en la actualidad se dispone de dos moléculas, la amantadina y la rimantadina, que son capaces de bloquear su actividad de canal iónico.

VIRUS DE INFLUENZA B: el segmento 7 del RNA de los virus de Influenza B codifica para dos proteínas, M1 y BM2. La BM2 también funciona como un canal iónico, pero a diferencia de la M2 necesita de su activación por Na^+ y es permeable al paso de Cl^- . Los antivirales que bloquean la función de la M2 de los virus tipo A no son activos en este caso.

VIRUS DE INFLUENZA C: la proteína M de influenza C se denomina CM2.

NUCLEOPROTEÍNA (NP): es codificada por el segmento 5 del RNA viral. Es la proteína más abundante en la partícula viral y en la célula infectada, y **es también uno de los antígenos de tipo (A, B o C) junto con la M1**. Las moléculas de NP son transportadas al núcleo y allí interaccionan con los segmentos de RNA para formar las RNP junto con las polimerasas PA, PB1 y PB2. La NP es el blanco más importante de reactividad cruzada para los linfocitos T citotóxicos y también induce el desarrollo de anticuerpos específicos de tipo.

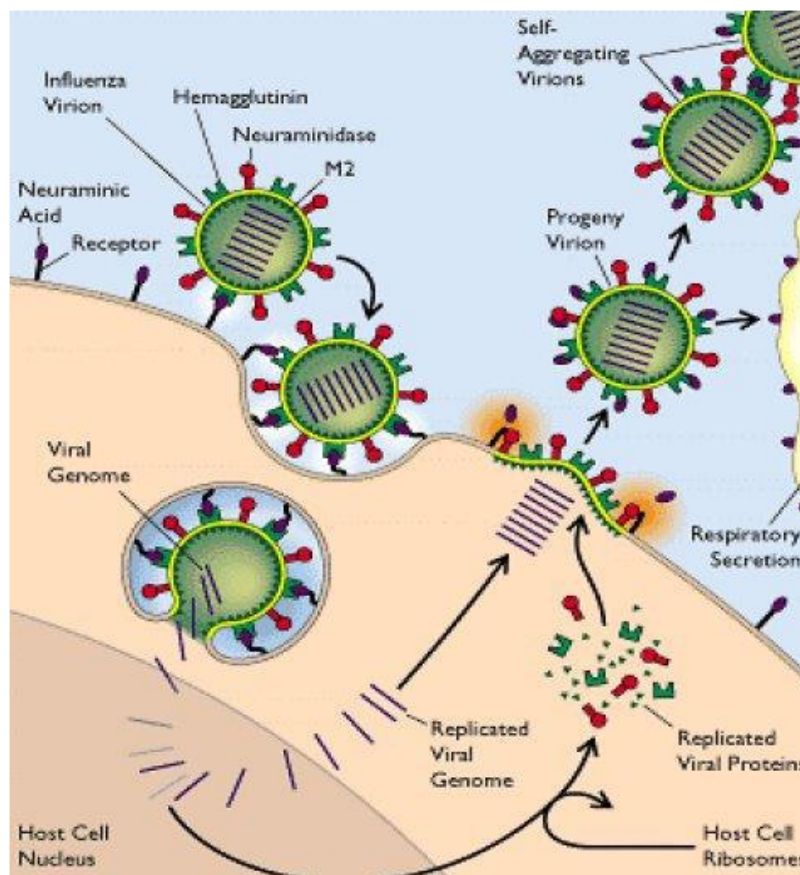
PROTEÍNAS NO ESTRUCTURALES (NS1 Y NS2): son codificadas por el segmento 8 del RNA viral. La proteína NS1 es expresada en grandes cantidades en la célula infectada pero no es detectada en la partícula viral. Se asocia a polisomas en el núcleo y posee señales de exportación nuclear. En cuanto a la NS2, originalmente se postuló que no se encontraba en la partícula viral, pero se la ha detectado asociada a M1 en el virión. En la célula se la puede encontrar tanto en el núcleo como en el citoplasma. La señal de exportación nuclear tendría como rol la exportación de las RNP desde el núcleo.

Fragmento RNA	Proteína Codificada	Función
1	PB2	Complejo Transcriptasa (Polimerasa)
2	PB1	
3	PA	
4	HA	Hemaglutinina
5	NP	Nucleoproteína
6	NA	Neuraminidasa
7	M1, M2	M1: Proteína de Matriz - M2: Canal iónico
8	NS1, NEP	Proteínas no estructurales, transporte del RNA viral al núcleo de la célula huésped

CICLO DE REPLICACIÓN

ENTRADA

Cuando un virus completo infecta células permisivas (mucosa respiratoria, células de riñón de mono o huevos embrionados), el primer paso es la adsorción a la superficie celular. La partícula viral se adhiere a receptores celulares que contienen ácido siálico a través de la HA1. A continuación, el virus penetra mediante una endocitosis mediada por el receptor. El bajo pH de la vesícula endocítica (5-6) activa el proceso de desnudamiento y liberación de las RNP al citoplasma celular. Esto promueve un cambio estructural en la molécula de HA que induce la fusión entre la envoltura del virus y la membrana del endosoma para liberar el core interno, a la vez que el ingreso de protones por el canal iónico M2 produce el descenso del pH dentro de la partícula viral produciendo la disociación de las RNP de la M1, proceso esencial para su migración desde el citoplasma al núcleo celular.



TRANSCRIPCIÓN Y REPLICACIÓN

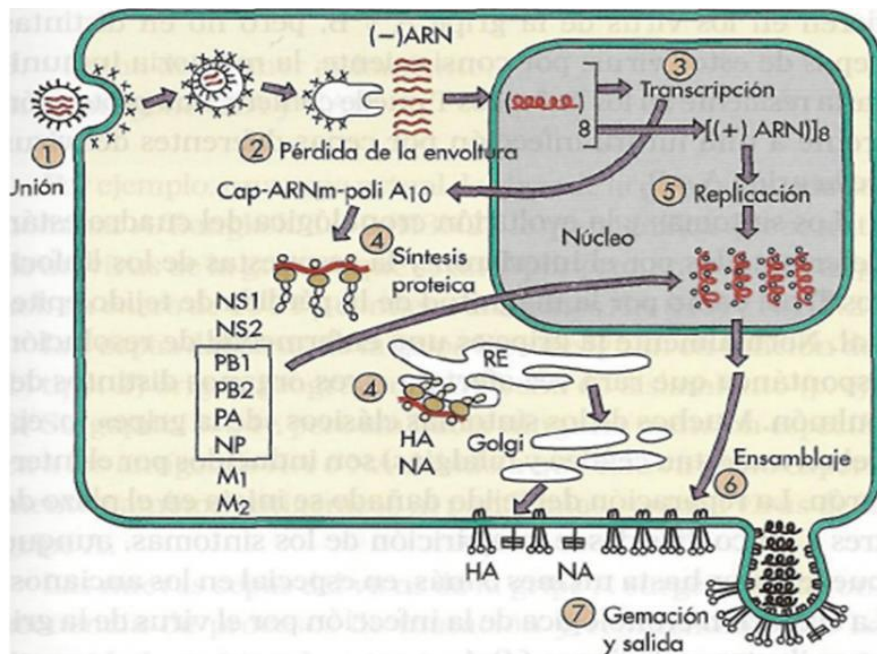
Luego de la entrada de las RNP al núcleo, a través de los poros nucleares, se inicia la fase de transcripción del genoma en RNA mensajeros, catalizada por la RNA polimerasa viral adherida a las RNP infectantes y la síntesis del RNA complementario, que sirve como templado para la síntesis del RNA genómico. El mRNA es transportado al citoplasma donde dirige la síntesis de proteínas virales. Se pueden distinguir dos fases en la expresión de los genes: la fase temprana caracterizada por la síntesis preferencial de las proteínas NP y NS1, y la fase tardía principalmente dedicada a la síntesis de los componentes estructurales del virión. En esta etapa, los RNA virales son sintetizados en mayor proporción a lo requerido, se produce la síntesis preferencial de la HA y la M1 y la reducción de la NS1. La producción de la M2 es aún más tardía. El ingreso al núcleo

de M1 y NS2 induce la finalización de la síntesis de RNA y promueve la exportación de nucleocápsides y de pequeñas cantidades de polimerasas unidas al RNA con polaridad negativa hacia el citosol y, finalmente, hacia la membrana plasmática.

ENSAMBLE Y LIBERACIÓN DE LOS VIRIONES

El ensamble viral tiene lugar en la membrana plasmática de la célula infectada al producirse el proceso de brotación, mediante el cual el core RNP-M1 adquiere una envoltura derivada de regiones de la membrana plasmática modificada por contener casi exclusivamente proteínas virales de membrana. Las proteínas integradas a la envoltura viral, HA, NA, M2 y NB de los virus A y B, y la HEF y CM2 de los virus C son sintetizadas en asociación con el retículo endoplásmico e insertadas en la membrana. Por último, la M1 es asociada con la membrana plasmática y forma las bases para la interacción a través de la cual las RNP virales se ensamblan y brotan de la membrana plasmática de la célula infectada constituyendo la progenie viral.

La replicación del virus produce la muerte de la célula infectada.



PATOGENIA

Como el resto de los virus respiratorios, la puerta de entrada es la vía respiratoria. Altamente infeccioso, se transmite de persona a persona por gotitas llevadas por el aire, por contacto directo con otra persona infectada, o por contacto con superficies contaminadas con secreciones respiratorias. Se destacan muy especialmente las manos como vehículo de transmisión de los virus respiratorios por su importancia en la prevención de infecciones nosocomiales, en especial entre niños.

Luego de que ingresa a las vías respiratorias, alcanza la mucosa o directamente llega a los alvéolos pulmonares. Si las partículas virales no son expulsadas por el reflejo de la tos y escapan a la neutralización por anticuerpos IgA específicos, o no son inactivadas por sustancias inespecíficas de las secreciones mucosas, pronto se formará una progenie de viriones nuevos que se diseminan a las células adyacentes. La NA, disminuye la viscosidad de la película mucosa y favorece la dispersión del virus hacia sectores inferiores del tracto respiratorio.

En los estudios histológicos se observa reordenamiento de las células columnares, picnosis, fragmentación nuclear y vacuolización citoplasmática. Al desintegrarse los núcleos se observan cuerpos de inclusión en el citoplasma y las cilias desaparecen. La infección termina destruyendo las células que infecta.

La patogenidad y la virulencia del virus influenza están determinados por varios factores que interactúan, algunos propios del hospedador y otros del virus:

FACTORES DEL HUÉSPED:

- Presencia de receptores adecuados en la célula hospedadora.
- Presencia de enzimas celulares necesarias para la entrada y replicación viral.
- Estado de inmunocompetencia y habilidad del sistema inmune para controlar la replicación viral con escasos daños colaterales asociados a la respuesta inflamatoria.

FACTORES DEL VIRUS:

- Habilidad para unirse a la célula hospedadora.
- Restricción del efecto citopatogénico para llegar a un equilibrio adecuado entre replicación viral y control de la infección.
- Escape a la inmunovigilancia, mediante la variación genética inducida por la presión selectiva ejercida por la respuesta inmune.

Un aspecto central de la infección por este virus es su capacidad para evadir al sistema inmune del hospedador al que infecta. Para ello el virus posee diversas estrategias:

1. La producción de cambios antigénicos mayores (shift) y fluctuaciones antigénicas menores (drift).
2. La producción del fenómeno de von Magnus.
3. La inhibición parcial de la respuesta mediada por interferón.
4. La inadecuada presentación de péptidos virales en el contexto de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA

Uno de los aspectos únicos y más notables del virus influenza es la frecuencia con la que ocurren cambios en la antigenicidad. Este hecho es más frecuente para el virus A que para el B, y no se ha observado para el virus C. Este fenómeno ayuda a explicar por qué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica. Las variaciones antigénicas involucran fundamentalmente a la HA y NA. Las variaciones en la HA son las más importantes por ser más frecuentes. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra estas glicoproteínas (HA). Se conocen dos tipos de variaciones antigénicas producidas por mecanismos diferentes y que afectan a la HA y a la NA:

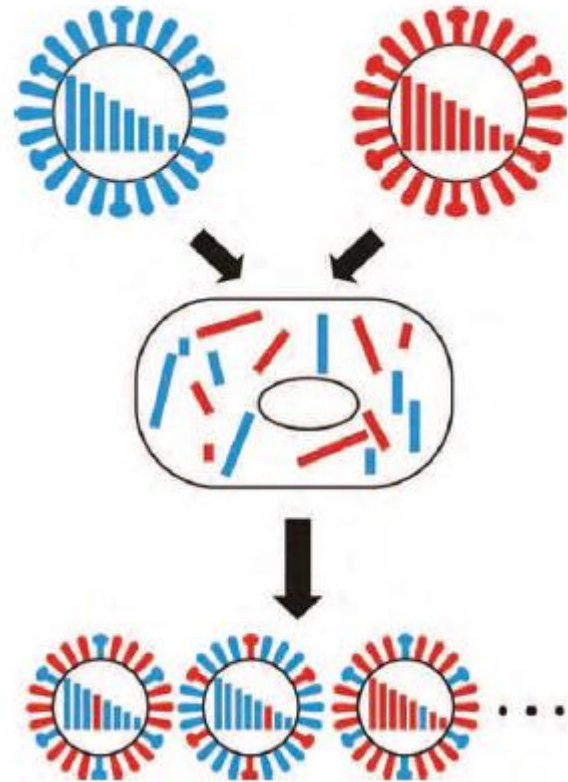
1. **Variaciones menores o fluctuaciones antigénicas (drift): cambio menor, mismo subtipo.** Se producen gradualmente cada 2 o 3 años dentro de un subtipo de influenza. Estos cambios son el resultado de la selección de mutantes que tienen alteraciones en la secuencia de aminoácidos de los péptidos de HA o NA, causadas por mutaciones puntuales en el RNA viral. Estos cambios se van acumulando debido a que la infección genera una alteración en los mecanismos de reparación del genoma, presentes en la célula huésped. **Estos cambios, aunque menores, son suficientes para no ser reconocidos por los anticuerpos.** Las mutaciones puntuales en los genes que codifican estos antígenos se traducen en cambios de aminoácidos principalmente en los sitios antigénicos de las proteínas virales, que permiten evadir la respuesta inmune y llevan a la aparición de enfermedad, aun existiendo anticuerpos previos. Este mecanismo permite la constante evolución del virus generando cepas

epidémicas dentro de un mismo subtipo, responsables de las epidemias anuales.

2. **Variaciones mayores (shift): cambio mayor, nuevo subtipo.** Han sido descritas sólo para influenza A. Son cambios súbitos y dramáticos producidos en los genes que codifican para la HA y NA. Son virus nuevos para los cuales la población no tiene ningún recuerdo inmunológico. Se producen cuando ocurre la emergencia de una cepa viral que no ha circulado en la población en años recientes, con una HA o HA y NA diferentes a las conocidas.

Estas son las cepas que causan las mayores pandemias; son ejemplos de ello los cambios de estructura de H1N1 a H2N2 en 1957 y de H2N2 a H3N2 en 1968. El virus humano influenza tipo A H1N1 aislado por primera vez en 1933, circuló hasta 1957, año en que se produjo el primer cambio mayor detectado en los antígenos de superficie. En 1968 aparece el virus H3N2 y en 1977 reaparece el H1N1, desde entonces hasta la fecha coexisten cepas de influenza A H1N1 y H3N2. Hay varias hipótesis que tratan de explicar estas variaciones:

- Reasociación o reordenamiento genético entre virus influenza, humanos y no humanos, en especial los de origen aviario, presentes en un mismo huésped. Esto puede generar la emergencia de un virus de influenza A con un subtipo diferente de hemaglutinina al circulante en humanos que puede tener potencial pandémico (los virus B y C no muestran variaciones, quizás debido a que existen pocos virus semejantes en animales).
- Acumulación de mutaciones puntuales que en un momento se manifiesten como variaciones mayores, y que hacen que un virus con baja virulencia y patogenicidad se vuelva muy agresivo (mutaciones adaptativas).



Si llega a producirse un intercambio genético entre diferentes especies de virus de la influenza, con reordenamiento del genoma y generación de un nuevo subtipo viral, se produce el fenómeno conocido como cambio antigénico mayor (antigenic shift). Puede causar pandemias.

DERIVA GÉNICA

Es lo que ocurre cada año, razón por la cual varía la cepa de virus Influenza que circula de un año a otro. Esto trae como consecuencia, la necesidad de vacunar nuevamente cada año con la vacuna formulada con la cepa que circula en la temporada del hemisferio opuesto. **Cada año se elige qué variantes de cada subtipo es el más apropiado para la protección óptima.**

INFLUENZA A H1N1

Este nuevo virus es un mosaico complejo no visto hasta ahora pues se compone de:

- 2 genes de la cepa clásica norteamericana del virus influenza porcino (NP y NS).
- 2 segmentos genéticos de la cepa euroasiática del virus influenza porcino (NA y M).
- El gen de la hemaglutinina de la cepa clásica (HA).
- 2 genes de origen aviar norteamericano (PB2 y PA).
- Un gen del virus influenza humano (PB1).

Todos estos genes han pasado al nuevo virus, el cual, a su vez, a través de un salto de especie ha pasado al ser humano (constituye un cambio antigénico mayor o antigenic shift).

RESPUESTA INMUNE

FENÓMENO DE VON MAGNUS

Consiste en la producción de partículas virales defectivas que conservan los determinantes antigénicos de superficie, razón por la cual compiten con las partículas infectivas en su interacción con los receptores, sin contribuir a la propagación viral. El fenómeno de von Magnus, por ende, **contribuye a la limitación de la infección por influenza mediada por la respuesta inmune del huésped.**

INHIBICIÓN PARCIAL DE LA RESPUESTA MEDIADA POR INTERFERÓN

Se ha demostrado que el virus influenza no sólo puede intentar la evasión del sistema inmune mediante los mecanismos de variación antigénica, sino también contrarrestándola específicamente. El virus también puede inhibir la actividad del interferón actuando a tres niveles:

1. Interfiriendo con la vía de señalización de inducción del interferón.
2. Interfiriendo con la señalización mediada por el interferón.
3. Interfiriendo con las vías/moléculas efectoras del interferón.

INADECUADA PRESENTACIÓN DE PÉPTIDOS VIRALES EN EL CONTEXTO DE MOLÉCULAS DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD DE CLASE I

El virus Influenza también puede producir cambios en las secuencias flaqueantes de epítopes T, que pueden contribuir a la evasión a los linfocitos T citotóxicos.

A pesar de los mecanismos de evasión descritos, el virus no produce por lo habitual infecciones persistentes, ya que el sistema inmune del individuo inmunocompetente finalmente logra controlar la infección. Para poder persistir en la naturaleza, influenza adopta la estrategia de “golpear y escapar” del huésped (hit and run) afectando a otro individuo susceptible (no inmune).

La infección producida por el virus influenza estimula la respuesta inmune, en la cual los linfocitos T citotóxicos tienen un rol importante en la recuperación de la enfermedad y hay producción de anticuerpos de tipo IgA, IgM e IgG dirigidos contra antígenos internos y de la superficie del virus.

Los anticuerpos anti-HA son neutralizantes y protectores de una reinfección por la misma cepa. Los anticuerpos anti-NA no son neutralizantes, pero disminuyen la transmisibilidad del virus, hecho importante en la limitación de una epidemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se da el nombre de gripe a la enfermedad respiratoria aguda febril causada por los virus Influenza A, B y C. No tiene signos patognomónicos; sin embargo, es de naturaleza explosiva, de signos respiratorios y sistémicos, tiende a la estacionalidad y tiene una elevada tasa de ataque con alta mortalidad en personas de edad avanzada. La presentación de la gripe es extremadamente amplia, desde las infecciones asintomáticas que ocurren en alrededor de un 50% de los casos, hasta una enfermedad respiratoria con signos sistémicos (que comprenden pulmones, corazón, hígado, riñones y músculos), hasta la muerte debida principalmente a la neumonía viral primaria o bacteriana secundaria.

La evolución estará influenciada por varios factores que incluyen la edad del paciente, infecciones o vacunaciones previas con cepas relacionadas antigénicamente, propiedades intrínsecas del virus (subtipo o nuevas cepas pandémicas), presencia de patologías crónicas que afecten el corazón o los pulmones, falla renal o desórdenes de la inmunidad.

El período de incubación es de pocas horas (<48 hs.) a 3 días. La gripe se define como una **infección respiratoria alta de comienzo abrupto, con fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ y un síntoma sistémico (mialgias, astenia, escalofríos)**. Un 90% de los casos presenta tos seca que perdura una o dos semanas luego de la resolución, al igual que la astenia y el malestar general. La fiebre dura entre 1 y 5 días y el cuadro agudo en general resuelve en una semana. Estudios comparativos sugieren que las infecciones por el subtipo H3N2 producen una enfermedad más grave que con el subtipo H1N1 o el tipo B. El virus Influenza C causa resfriado común, aunque en ocasiones se asocia con bronquitis y neumonía en adultos y niños. Las infecciones por influenza en niños se manifiestan en forma similar, aunque se evidencian algunas diferencias como temperaturas más elevadas y convulsiones febriles. Los niños hospitalizados por influenza pueden presentar un cuadro de falso crup (por el sonido de la tos; se considera verdadero crup al producido en el curso de la difteria), bronquiolitis o neumonía y se observa una relativa prominencia de otitis media y manifestaciones gastrointestinales, especialmente en menores de 6 meses.

COMPLICACIONES

Son predominantemente respiratorias. Incluyen bronquitis aguda, laringotraqueobronquitis (crup), bronquiolitis, neumonía, otitis media, absceso pulmonar, empiema, exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, del asma y de la fibrosis quística. Las complicaciones cardiovasculares se reflejan en anormalidades del ECG, falla cardíaca y miocarditis. A nivel del SNC pueden observarse convulsiones febriles en pediatría, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Reyé (influenza B). Otras complicaciones son la falla renal, la dificultad en el control de la diabetes, la miositis y las complicaciones graves en los pacientes inmunocomprometidos por cáncer hematológico o receptores de trasplantes.

PROFILAXIS

El CDC recomienda dos mecanismos para disminuir el impacto de la gripe: inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis.

La vacunación es, sin duda, la medida más efectiva. La vacuna está elaborada a partir de virus vivos inactivados por sucesivos pasajes en huevos de gallina embrionados e inactivados con formalina. Desencadenan una respuesta inmune cepa-específica con niveles reducidos de protección para variantes antigénicas respecto de las cepas vacunales y no son eficaces para cepas no relacionadas. Por lo tanto, las vacunas se reformulan en cada primavera para que contengan los antígenos virales que circularon ese año. Por el momento, están constituidas por dos linajes de virus influenza B y dos tipos de influenza A (H3N2-H1N1). Las personas sanas desarrollan títulos elevados de anticuerpos contra la cepa vacunal, aunque los lactantes y las personas con enfermedades de base desarrollan títulos menores. A pesar de que la vacuna no previene las infecciones respiratorias agudas, sí previene las complicaciones de las mismas, fundamentalmente la neumonía. La eficacia varía entre 30-70%.

La inmunidad generada por la vacuna es de corta duración (3-6 meses).

Argentina incorporó en el año 2011 la vacuna antigripal en el Calendario Nacional de Inmunizaciones, con el propósito de disminuir las internaciones, complicaciones, secuelas y mortalidad en la población en riesgo. La población objetivo comprende el personal de salud, embarazadas en cualquier trimestre de la gestación, puérperas hasta el egreso de la maternidad (máximo 10 días si no recibieron la vacuna durante el embarazo), niños de 6 a 24 meses, personas entre 2 y 64 años con factores de riesgo y de 65 años o mayores.

Se recomienda que las vacunas antigripales para la temporada 2021, en el hemisferio sur, contengan los siguientes componentes:

Vacuna Trivalente

Cepas Virus Influenza Tipo A:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 (cepa análoga: A/Victoria/2570/2019, IVR-215)

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)

Cepas Virus Influenza Tipo B:

B/Washington/02/2019-like (B/Victoria lineage) virus (cepa análoga: B/Victoria/705/2018, BVR-11)

Vacuna Tetravalente

Cepas Virus Influenza Tipo A:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 (cepa análoga: A/Victoria/2570/2019, IVR-215)

A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) - cepa análoga (A/Hong Kong/2671/2019, IVR-208)

Cepas Virus Influenza Tipo B:

B/Washington/02/2019-cepa análoga (B/Washington/02/2019, tipo salvaje)

B/Phuket/3073/2013 - cepa análoga (B/Phuket/3073/2013, tipo salvaje)

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

La terapia antiviral específica para la gripe es posible mediante el uso de dos tipos de drogas: los inhibidores del canal iónico M2 (amantadina y rimantadina) y los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir y zanamivir). El primer grupo sólo actúa sobre influenza A inhibiendo el desnudamiento viral al inicio del ciclo de replicación. Reducen la fiebre y los síntomas en 1 o 2 días si se administran dentro de las 24 horas transcurridas desde el inicio de los síntomas, aunque también pueden usarse para prevenir la infección. Puede aparecer con rapidez resistencia antiviral. El segundo grupo de antivirales compite con la NA viral a nivel del sitio activo en la unión con el ácido siálico del receptor celular, lo que impide la liberación de los nuevos viriones limitando la infección; esta porción de la NA es una región altamente conservada en influenza A y B, por lo que el antiviral es efectivo para ambos tipos de virus. Deben ser administrados dentro de las 36 horas transcurridas desde el comienzo de la enfermedad.

RECOMENDACIONES DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN SOBRE EL USO DE ANTIVIRALES PARA INFLUENZA:

- El oseltamivir sigue siendo la droga antiviral de elección para el tratamiento de las infecciones por virus influenza. El Laboratorio Nacional de Referencia no ha detectado un incremento de cepas resistentes a este fármaco entre las que circulan en Argentina en el momento actual.
- Si bien la mayor efectividad del tratamiento se ha demostrado con la administración precoz del mismo (idealmente dentro de las 48 horas del inicio de los síntomas), hay evidencia disponible de que, en pacientes con alto riesgo de complicaciones por influenza o en pacientes con enfermedad grave o progresiva, se obtienen beneficios aún comenzando el tratamiento más tardíamente.
- Así mismo, existe evidencia de que el tratamiento antiviral en embarazadas (en cualquier trimestre) infectadas con virus influenza es beneficioso para la prevención de insuficiencia respiratoria y muerte, incluso en la administración tardía (3 a 4 días del inicio de los síntomas) de iguales dosis que las mujeres no embarazadas.
- Dado que la efectividad de la vacuna contra la influenza no es del 100%, la historia de vacunación no descarta que se pueda padecer una infección por virus influenza, por lo que el tratamiento antiviral empírico temprano debe iniciarse en las personas vacunadas con signos y síntomas de influenza en los grupos en los que está indicado.
- **No se debe esperar la confirmación de influenza por laboratorio para tomar decisiones acerca del inicio del tratamiento con antivirales.**
- **La indicación de tratamiento antiviral con Oseltamivir deberá continuar durante todo el período en que se evidencie circulación de virus Influenza.**

EPIDEMIOLOGÍA

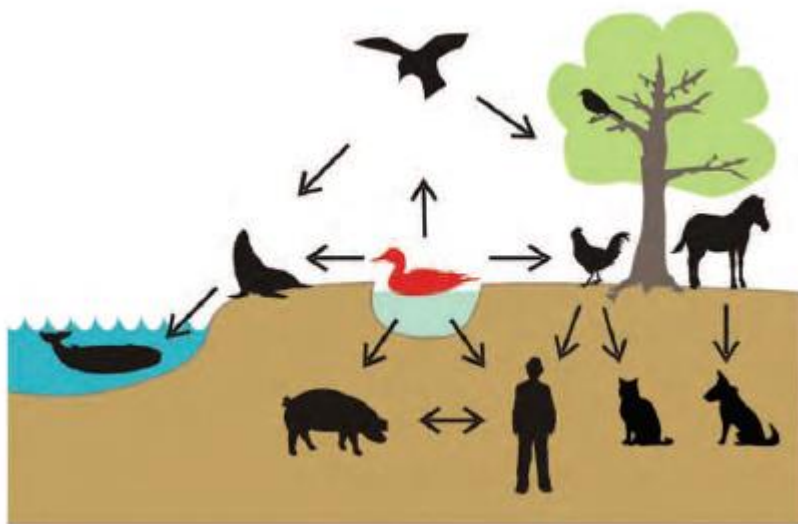
El virus influenza A infecta no sólo al hombre sino también animales (porcinos, aves domésticas y silvestres). En mamíferos, la enfermedad está limitada al aparato respiratorio, mientras que en aves se puede manifestar como infección asintomática o enfermedad sistémica letal. El virus C es el menos importante y causa infecciones leves esporádicas no epidémicas, el virus B en ocasiones puede producir epidemias, sin embargo, el virus A puede cruzar continentes y causar pandemias.

La epidemiología de la gripe, como ocurre con las infecciones virales en general, está influenciada por una compleja interacción de factores que afectan la transmisión del virus de persona a persona. Estos factores son:

- la virulencia y antigenicidad viral (La virulencia de los virus influenza coincide con el orden alfabético);
- la inmunidad del huésped;
- el ambiente.

Afecta a todos los grupos etarios. El virus A está asociado con neumonía e infecciones graves en adultos mayores de 65 años y en niños pequeños (lactantes), infecciones menos graves se asocian con los virus B y C. Los brotes son claramente influenciados por factores estacionales, la gripe aparece con mayor frecuencia en los meses de invierno en el hemisferio norte y sur y en cualquier época del año en regiones tropicales.

Las temperaturas bajas y la humedad aumentan la susceptibilidad del epitelio respiratorio a la infección y al mismo tiempo, favorece la supervivencia del virus en las secreciones respiratorias eliminadas. Si bien los brotes epidémicos ocurren en invierno, hay que recordar que los



virus influenza circulan simultáneamente durante todos los meses del año. Una vez instalado, un brote de influenza A y B se extiende durante 6 a 8 semanas, mientras que el virus C puede extenderse hasta 17 semanas, sugiriendo una mayor endemicidad en la población.

Los brotes de Influenza presentan un segundo pico de casos luego del primero. En general, este segundo pico está asociado a otra cepa que probablemente será la dominante en la siguiente temporada.

Los cuadros gripales causados por algunos subtipos de influenza A (H1N1, H2N2, H3N2) pueden presentarse en forma pandémica (difusión mundial), epidémica (difusión restringida a nivel regional) o en forma de brotes esporádicos moderados.

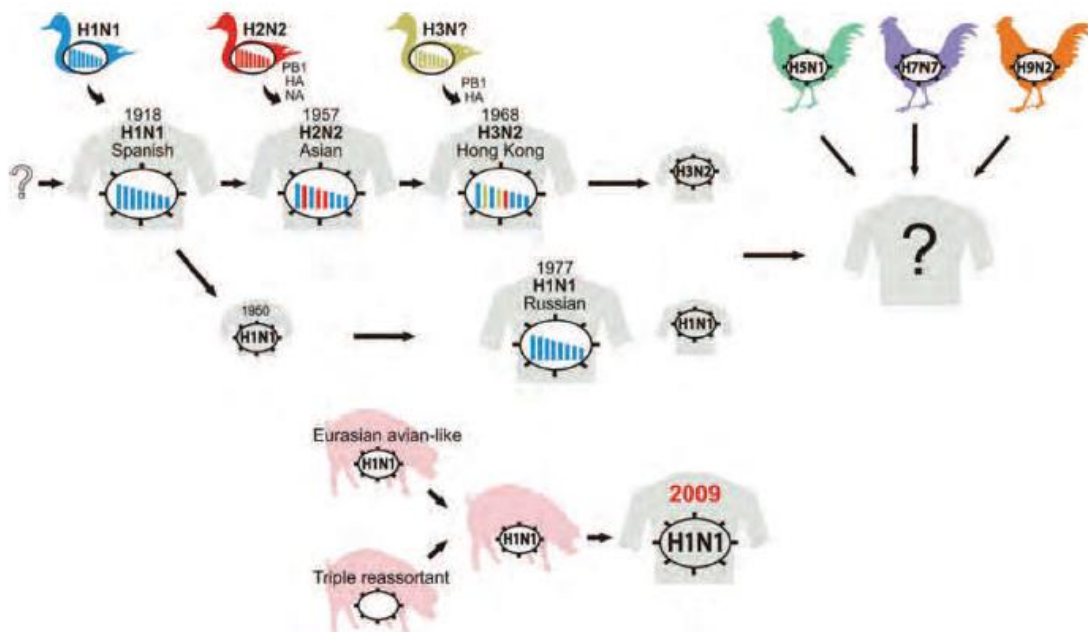
Se han comunicado casos de gripe humana de origen aviar. La gripe aviar es un subtipo del virus A (H5N1) que circula entre aves en todo el mundo. Este virus no infecta típicamente a humanos, sin embargo, en 1997 se demostró por primera vez un caso de transmisión ave-humano. Esta cepa se aisló en 18 personas con una infección respiratoria aguda y severa, de las cuales 6 fallecieron. Hasta el momento no se ha demostrado la transmisión interhumana de esta cepa aviar. La vigilancia de los brotes de influenza tiene por finalidad identificar la aparición temprana de nuevas cepas para preparar vacunas antes de que ocurra una epidemia.

PANDEMIAS Y EPIDEMIAS

Las pandemias son eventos mundiales producidos por nuevas variantes antigénicas del virus influenza A, que aparecen en períodos variables de 10 años. Las tasas de ataque son altas en todos los países y afectan a todos los grupos etarios, la mortalidad es elevada. Las pandemias comienzan y se diseminan en cualquier época del año y pueden producir 2 o 3 ondas en 1 o 2 años de expansión. Las pandemias de influenza se han originado frecuentemente en el sudeste asiático, donde las comunidades rurales densamente pobladas, viven en estrecha proximidad con aves. Este ecosistema permite que ocurran recambios genéticos entre virus de diferentes especies y virus humanos.

Las epidemias son producidas por virus influenza A o B que han sufrido variaciones menores. Aparecen cada 2 o 3 años y no se inician en un lugar determinado, sino que surgen en diferentes lugares. En el hemisferio sur se detectan 6 meses antes o después que en el hemisferio norte, con iguales o similares cepas de virus.

La primera pandemia del siglo se registró en 1918-1919, la denominada "gripe española" (H1N1). Se estima que fallecieron más de 20 millones de personas, y casi la mitad de las muertes ocurrieron en adultos jóvenes sanos. De todas las pandemias producidas en este siglo sólo las de 1957, 1968 y 1977 fueron estudiadas clínicamente, virológicamente y epidemiológicamente. Las tres se iniciaron en China, y dos de ellas tuvieron como agente causal a dos nuevas variantes, las estructuras H2N2 y H3N2. La tercera, producida en 1977, fue causada por la reaparición de un virus histórico que desapareció del mundo por 20 años (H1N1).



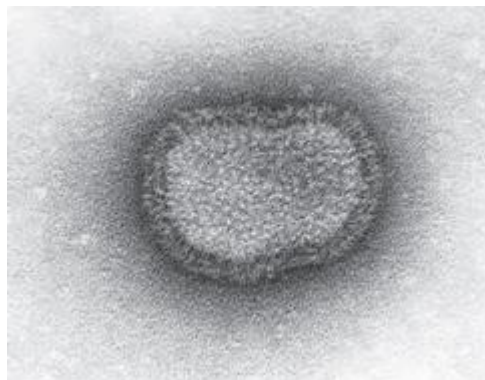
Evolution of influenza A viruses circulating in humans. An avian H1N1 virus caused the Spanish influenza in 1918. Its descendants circulated until the mid-1950s and reemerged in 1977, causing the Russian influenza. Viruses of this lineage continued to circulate in human populations until 2009. The Asian influenza in 1957 was caused by an H2N2 virus that acquired its HA, NA, and PB1 genes from an avian H2N2 virus. A similar reassortment event in 1968 resulted in the introduction of avian virus HA and PB1 genes into the human population, causing the Hong Kong influenza. H3N2 viruses circulate in humans to this day. In 2009, reassortment of triple-reassortant swine viruses and Eurasian avian-like swine viruses (which donated the NA and M segments) resulted in the A(H1N1)pdm09 virus (see Fig. 41.5 for more details), which replaced the then-circulating H1N1 viruses.

FAMILIA PARAMYXOVIRIDAE

INTRODUCCIÓN

Los paramyxovirus penetran por vía respiratoria y producen infecciones agudas. Afectan con frecuencia a la población pediátrica, aunque también infectan adultos, ancianos e inmunosuprimidos.

Pueden provocar infecciones localizadas exclusivamente en el tracto respiratorio (IRA) o, además, diseminadas a otros órganos. Los virus que producen IRA son los virus parainfluenza, el virus sincicial respiratorio (RSV) y el metapneumovirus humano (hMPV). Dado que no producen viremia, no se diseminan a otros órganos. En niños pequeños pueden producir desde IRA leves del tracto superior, hasta IRA del tracto inferior graves y aún mortales. La inmunidad depende fundamentalmente de la IgA de la mucosa respiratoria. Esta respuesta local de IgA suele ser de escasa magnitud y corta duración, por lo cual suelen ser frecuentes las reinfecciones. Por ésta y otras causas inherentes a los virus, no existen aún vacunas eficaces para RSV, parainfluenza y hMPV.



Esta respuesta local de IgA suele ser de escasa magnitud y corta duración, por lo cual suelen ser frecuentes las reinfecciones. Por ésta y otras causas inherentes a los virus, no existen aún vacunas eficaces para RSV, parainfluenza y hMPV.

Los paramyxovirus que producen infecciones diseminadas son el virus del sarampión y el de la parotiditis. Éstos también penetran y replican en el tracto respiratorio, pero además producen viremia y de esa forma se diseminan a otros tejidos (piel, testículos, glándulas salivales, SNC, etc.). Dada la intensa estimulación antigénica producida por la viremia y por la replicación en órganos se induce una importante respuesta humoral (IgM e IgG) y celular que genera una inmunidad sólida y duradera y resistencia a las reinfecciones. Para prevenir el sarampión y la parotiditis existen vacunas a virus vivo y atenuado de gran eficacia.

TAXONOMÍA

La familia Paramyxoviridae comprende dos subfamilias: Paramyxovirinae que incluye cuatro géneros (Respirovirus, Morbillivirus, Rubulavirus y Henipavirus) y la subfamilia Pneumovirinae (con los géneros Pneumovirus y Metapneumovirus). Las subfamilias y géneros se definen de acuerdo a sus características morfológicas (diámetro de la nucleocápside, antígenos, etc.), a la actividad biológica de sus proteínas y a la organización de sus genomas.

Dentro del género *Respirovirus* se incluyen los virus parainfluenza humano 1 y 3, y dentro del *Rubulavirus* los parainfluenza 2 y 4 y el virus de la parotiditis. En el género

GÉNERO	ESPECIE	SEROTIPOS
Subfamilia Paramyxovirinae		
Respirovirus	Parainfluenza	1, 3
	Sendai (prototipo, no patógeno para el hombre)	
Rubulavirus	Parainfluenza	2, 4A y 4B
	Parotiditis	1
	Newcastle (aves)	
Morbillivirus	Sarampión	1
	Moquillo (perros)	
	Peste bovina (ganado)	
Henipavirus	Nipah (cerdos, humanos)	
	Hendra (caballos, humanos)	
Subfamilia Pneumovirinae		
Pneumovirus	Virus Sincicial Respiratorio (RSV)	Grupos A y B
Metapneumovirus	Metapneumovirus humano (hMPV)	Grupos A y B
	Pneumovirus aviarios	

Morbillivirus se encuentra el virus sarampión y otros productores de enfermedad en animales.

En el género *Pneumovirus* se ubica el RSV y otros que afectan a animales. En el género *Metapneumovirus* se clasifica el hMPV y el pneumovirus aviar.

En el nuevo género *Henipavirus* se encuentran dos virus muy patógenos productores de zoonosis, el virus Nipah y el virus Hendra. El Nipah está asociado a infección respiratoria en cerdos y a encefalitis en humanos, con una mortalidad del 40%. El hombre se infecta indirectamente por contacto con cerdos infectados. El Hendra se describió por primera vez en Australia, en cuadros respiratorios en caballos y en el hombre. Ambos virus han sido clasificados como patógenos de clase 4 y sus reservorios son los murciélagos frugívoros.

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA ANTIGÉNICA

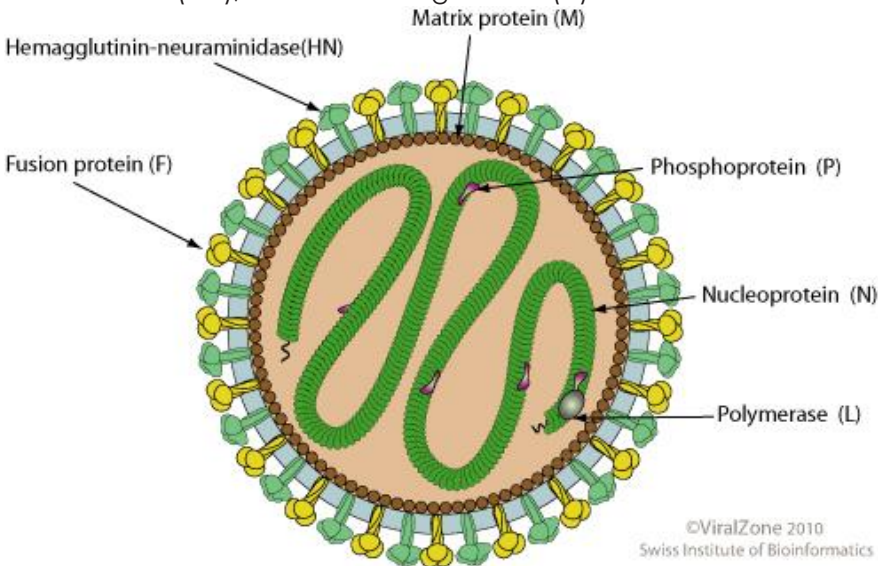
Los paramyxovirus son esféricos y de mayor tamaño (150-300 nm) que los orthomyxovirus y presentan más pleomorfismo debido a que poseen una envoltura laxa. Al igual que los orthomyxovirus, los paramyxovirus poseen una nucleocápside tubular con simetría helicoidal que contiene RNA con polaridad negativa y una transcriptasa asociada al virión. Una diferencia esencial es que los paramyxovirus presentan un genoma no segmentado. Esto hace que sean genéticamente más estables, es decir, que no se observa la gran variabilidad antigénica característica de los orthomyxovirus.

La envoltura con doble capa lipídica posee tres proteínas: dos son glicoproteínas y una es no glicosilada y se ubica en la parte interna (proteína M). Las dos glicoproteínas se encuentran en dos proyecciones o espículas. Una de ellas permite la unión al receptor celular, y se denomina HN, H o G, dependiendo de si contiene la actividad de hemaglutinina y neuraminidasa (HN), sólo de hemaglutinina (H) o si carece de ambas actividades (G).

Esto constituye otra diferencia con los orthomyxovirus que contienen la actividad de hemaglutinina y neuraminidasa en espículas separadas.

La otra espícula exclusiva de los paramyxovirus es la glicoproteína de fusión (F), fundamental

para la penetración viral por fusión de su envoltura con la membrana celular, así como para la diseminación intercelular. Esto induce la formación de sincicios (células gigantes multinucleadas) por fusión de las membranas de las células infectadas. Para actuar, la proteína F debe ser clivada en dos polipéptidos (F1 y F2) que se mantienen unidos por puentes disulfuro, lo que ocurre por acción de proteasas celulares. Si estas enzimas no están presentes, la penetración no ocurre. En el virus de la parotiditis y en el RSV existe otra proteína integral de membrana, la SH, cuya función aún no está determinada.



GENERO	MIEMBROS	GLICOPROTEINAS
RESPIROVIRUS	Virus parainfluenza humano tipo 1 (VPIH 1)	Hemaglutinina-Neuraminidasa Proteína de fusión
	Virus parainfluenza humano tipo 3 (VPIH 3)	
RUBULAVIRUS	Virus parainfluenza humano tipo 2 (VPIH 2)	Hemaglutinina-Neuraminidasa Proteína de fusión
	Virus parainfluenza humano tipo 4 (VPIH 4)	
	Virus de las Paperas	
MORBILLIVIRUS	Sarampión	Hemaglutinina - Proteína de fusión
PNEUMOVIRUS	Virus Respiratorio Sincicial	G - Proteína de fusión
METAPNEUMOVIRUS	Metapneumovirus	

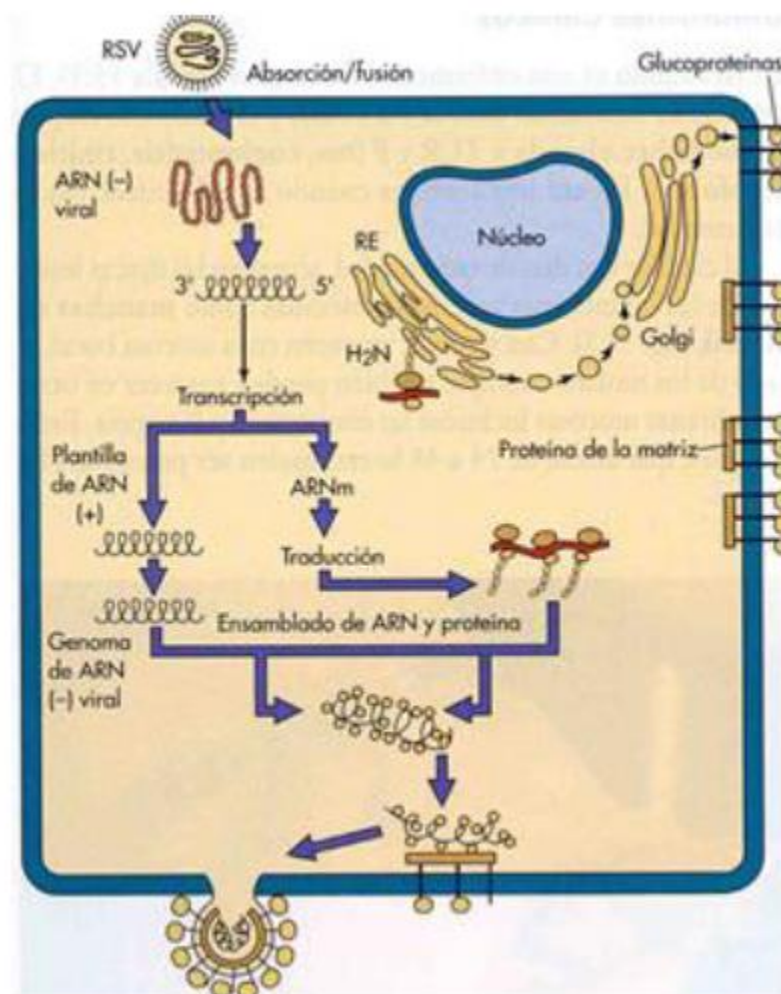
CULTIVO

Los paramyxovirus son muy lábiles al calor, la desecación y a la congelación y descongelación. Por ello, en el transporte de las muestras para diagnóstico por aislamiento debe tenerse extremo cuidado en un envío rápido y convenientemente refrigerado (4°C) para evitar la inactivación viral, siendo recomendable la inoculación inmediata de la muestra en los cultivos celulares.

La mayoría no produce una clara acción citopatogénica, con excepción del RSV y del virus del sarampión que producen sincios. Por ello, la presencia de un paramyxovirus puede demostrarse por reacciones de hemaglutinación o hemadsorción, ya que todos producen hemaglutinación excepto el RSV y el hMPV. Los antígenos virales en los cultivos infectados también pueden detectarse por IF. Los paramyxovirus no se propagan en huevos embrionados en el primer pasaje, con la excepción del virus de la parotiditis.

REPLICACIÓN

La adsorción a receptores celulares se produce a través de la proteína NH (porción con actividad de hemaglutinina) y la proteína F, la neuraminidasa presente



en la misma espícula puede revertir este proceso. La fusión por F1 se produce al pH neutro del entorno extracelular (no necesita internalizarse por endosomas). El ciclo de replicación entre los paramyxovirus es similar si bien difieren en el período de latencia. Luego de que penetran al citoplasma pierden la cubierta de la nucleocápside liberando su RNA. La síntesis de RNA se realiza en el citoplasma, mediante una RNA polimerasa RNA dependiente de origen viral. Se sintetiza, por un lado, el mRNA que codificará las proteínas virales, y por otro lado este RNA sirve de molde para copiar el RNA

genómico que será rodeado por las proteínas de la NC. Las proteínas virales se sintetizan en el citoplasma y la cantidad de cada producto depende del número de copias del mRNA:

- Las glicoproteínas virales se sintetizan en el RER.
- Las proteínas de la cápside, NP y la transcriptasa reversa en los poli-ribosomas dispersos en el citoplasma.

Durante el ensamblaje y maduración de los nuevos viriones, las NC se ubican en zonas cercanas a la membrana celular, donde se unen a la proteína M. La membrana celular se modifica por acción viral y expresa glicoproteínas de origen viral que dan lugar a los fenómenos de hemadsorción, hemoaglutinación o fusión celular, con la

típica formación de sincicios. Los nuevos viriones salen por gemación arrastrando la envoltura celular.

VIRUS PARAINFLUENZA

Los virus parainfluenza pueden producir un amplio espectro de cuadros clínicos, de gravedad variable que dependen del tipo de virus y sobre todo de la edad del paciente. Tienen una distribución mundial, existen 5 tipos (1, 2, 3, 4A y 4B). Producen habitualmente infecciones leves del tracto respiratorio superior en adultos y constituyen la causa más frecuente de laringitis en niños pequeños. Son la 2ª o 3ª causa, después del RSV, de enfermedad del tracto respiratorio inferior en niños pequeños.

La primoinfección, habitualmente en lactantes, se manifiesta como una infección respiratoria aguda alta (rinitis, faringitis). Sin embargo, cuando afecta al tracto respiratorio inferior producen crup, bronquiolitis, neumonía.

Las primoinfecciones suelen ser producidas por **parainfluenza 3**, después del primer mes de vida, generando bronquiolitis y crup. Se ha demostrado que la mitad de los niños poseen anticuerpos antes del primer año de vida. Ocurren casos de crup durante todo el año (especialmente en primavera) y son frecuentes los brotes epidémicos en guarderías. Parainfluenza 3 puede producir bronquiolitis, neumonías y otitis media.

En niños entre 6 meses y 6 años los virus **parainfluenza 1 y 2** constituyen las causas más frecuentes de laringitis y crup. La mayoría de los casos se observa en forma epidémica en los meses de otoño-invierno.

Los virus **parainfluenza 4A y 4B** producen habitualmente infecciones respiratorias altas de menor gravedad. Las reinfecciones son frecuentes, tanto en niños como en adultos, ya que la inmunidad es de escasa duración y tipo específica.

Los niños y adultos inmunocomprometidos pueden desarrollar infecciones graves, y aun mortales, por parainfluenza, especialmente por **parainfluenza 1**. En estos pacientes se han detectado infecciones respiratorias con excreción muy prolongada de estos virus.

CLÍNICA

El período de incubación es de 2 a 6 días y el cuadro dura menos de 48hs. La mayoría son asintomáticas, especialmente en niños mayores y en adultos. En niños y en adultos inmunocomprometidos ocurren infecciones particularmente severas y persistentes; en las que se ve una excreción viral prolongada.

La primoinfección ocurre antes de los 5 años. Las reinfecciones son menos severas y pueden ocurrir durante toda la vida. Por lo tanto, pueden producir un amplio espectro de cuadros clínicos de gravedad variable, los cuales dependen de la edad del huésped y del tipo de virus:

- Fiebre;
- IRA alta: Rinorrea/rinitis, faringitis, tos -> resfrío común.
- IRA baja: Crup (laringotraqueobronquitis) -> síndrome caracterizado por estridor, tos seca y disfonía; en la mayoría de los casos es producido por el virus Parainfluenza tipo 1. Su aparición oscila entre los 6 meses y los 3 años de vida. Produce inflamación y edema de la región subglótica (laringe) alrededor de las cuerdas vocales y de las vías aéreas superiores, conllevando a un estrechamiento de las vías respiratorias que en su progresión puede alterar la ventilación. Bronquitis; bronquiolitis, neumonía.
- También pueden ocurrir, aunque raramente, otitis media, meningitis aséptica.

DIAGNÓSTICO

Se realiza por métodos directos (aislamiento del virus en cultivos o detección de antígenos; también RT-PCR). El diagnóstico serológico no es recomendable debido a la escasa respuesta inmune humoral a estos virus, en especial en lactantes. Además, dada la existencia de reacciones cruzadas entre los diferentes virus parainfluenza y considerando que el tipo 3 es el que más precozmente infecta, la seroconversión frente a uno de los tipos no asegura la correcta identificación del tipo causal.

TRATAMIENTO Y PROFILAXIS

No existe vacuna para los virus parainfluenza. La única profilaxis es evitar la exposición al contagio en los lactantes, así como una adecuada higiene de manos y objetos en contacto con el niño.

VIRUS PAROTIDITIS

Produce infecciones endemo epidémicas durante todo el año (casos esporádicos) y brotes epidémicos con mayor frecuencia en invierno, en especial en poblaciones susceptibles (escuelas, asilos, concentraciones militares, etc.).

Se acepta que existe un solo tipo antigénico. Por ello y debido a la intensa estimulación antigénica producida por la viremia, la inmunidad suele perdurar durante toda la vida.

Aunque el virus parotiditis es serológicamente monotípico, se han detectado variaciones antigénicas entre las distintas cepas y se lo ha clasificado en 10 genotipos (A-L) basados en la secuencia nucleotídica de la proteína SH de membrana que es la más variable.

La emergencia reciente de epidemias de paperas en países con programas de vacunación efectivos, junto con estudios que demuestran la diversidad antigénica entre las cepas, cuestiona la afirmación de que el virus productor de paperas sea monotípico.

CUADROS CLÍNICOS Y COMPLICACIONES

El cuadro clínico habitual es la parotiditis. La enfermedad tiene un período de incubación de 18-20 días. Consiste en la tumefacción de una o ambas parótidas, lo que produce dolor al abrir la boca, hablar o masticar. Varios órganos se pueden ver afectados sintómicamente: testículos, SNC, epidídimo, próstata, ovario, hígado, páncreas, bazo, pulmón, timo, corazón, glándulas mamarias y tiroides. Generalmente, esto ocurre luego de la parotiditis, pero pueden ser clínicamente evidentes antes, durante o después y aún en ausencia de la parotiditis. Una complicación importante de la infección por este virus es la orquitis que se desarrolla en alrededor de un cuarto de todos los varones; con frecuencia es unilateral y ocurre después de la pubertad. Esto puede producir atrofia testicular y por lo tanto esterilidad. El compromiso meníngeo (meningitis aséptica) se presenta con menor frecuencia (11% de los casos), a veces sin la típica tumefacción de la parótida. Las encefalitis debidas a este



virus son de escasa frecuencia. La sordera sería otra complicación de la diseminación del virus al SNC.

PATOGENESIS

El virus penetra por la mucosa orofaríngea. Durante el período de incubación replica en el epitelio del tracto respiratorio, luego pasa a tejidos linfoides y produce una fugaz viremia que le permite diseminarse a otros órganos (glándulas salivales, testículo, riñón, SNC).

El virus se encuentra en saliva 6 días antes del comienzo de los síntomas hasta la aparición de IgA secretoria, evento que ocurre alrededor de 5 días después del inicio de la enfermedad. Es decir, el período de diseminación viral a través de saliva es de 7 a 10 días. La viremia desaparece con la detección de la respuesta inmune humoral específica alrededor de los 11 días post infección. El virus parotiditis infecta también a los linfocitos T.

Los síntomas clínicos iniciales están relacionados con la infección de las glándulas parótidas, ya que el virus replica en las células epiteliales de los ductos produciendo tumefacción y dolor. Usualmente se disemina al riñón y la viruria se puede detectar por períodos prolongados, hasta 14 días después del comienzo de los síntomas. El SNC también puede ser invadido por este virus con o sin síntomas de parotiditis y la llegada del virus sería a través del plexo coroideo por traspaso de células mononucleares infectadas.

Otros órganos que puede infectar son testículos, páncreas y corazón. Cuando la infección ocurre en el primer trimestre del embarazo, el virus llega a la placenta y al feto a través de la viremia materna pudiendo producir aborto. Cuando la infección ocurre en el último mes del embarazo, se han reportado casos de cuadros respiratorios graves en el recién nacido.

Pueden existir infecciones inaparentes en el 20-35% de los casos. La infección induce inmunidad que persiste durante toda la vida.

DIAGNÓSTICO

Habitualmente es clínico. Sin embargo, en los casos atípicos es necesario el diagnóstico virológico. El virus puede aislarse en saliva durante los primeros 4 días del comienzo de los síntomas; de orina hasta 2 semanas; y de LCR dentro de los 8-9 días desde el comienzo de los síntomas de meningitis. En la actualidad, en las meningitis, el diagnóstico de elección es la detección del RNA viral por RT-PCR en LCR.

El diagnóstico serológico es muy utilizado. Actualmente, existen ensayos de ELISA y de IF para detección de IgM específica, que tienen gran sensibilidad diagnóstica.

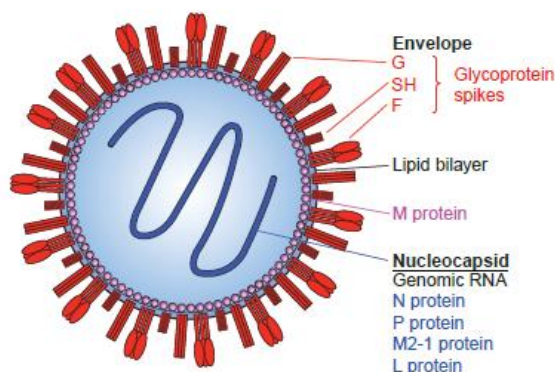
EPIDEMIOLOGÍA Y PROFILAXIS

El virus parotiditis se transmite por contacto directo con saliva o microgotas de Flügge desde pocos días antes del inicio de los síntomas hasta una semana después. La aparición de casos clínicos suele ser esporádica durante todo el año, aunque se observan brotes epidémicos en invierno y primavera. En los países desarrollados se ha observado una marcada disminución en la incidencia de parotiditis luego de la introducción de la vacuna. La vacuna actualmente en uso es a virus vivo y atenuado, obtenida por pasajes en fibroblastos de embrión de pollo. Presenta elevada eficacia e inocuidad ya que una sola inoculación produce seroconversión en más del 95% de los vacunados. La inmunidad es de larga duración. La inmunización puede realizarse con vacuna única en niños y adultos sin historia de parotiditis previa, o bien, como vacuna combinada (triple viral: paperas, sarampión y rubeola). Ésta se emplea en la

inmunización de niños de 12-15 meses. Si bien la parotiditis es una enfermedad benigna, la vacunación es aconsejable debido a que este virus es una causa frecuente de meningitis aséptica, sordera y esterilidad en el hombre.

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (RSV)

Es un importante patógeno productor de infecciones respiratorias agudas en niños pequeños tanto por su frecuencia como por su gravedad. **El RSV es la causa más frecuente de bronquiolitis en niños menores de un año, y constituye la causa más frecuente de hospitalización por IRA en menores de un año.** Se diferencia de otros paramyxovirus en que no posee hemaglutinina. En su envoltura posee una glicoproteína mayor, proteína G, que permite la unión a la célula huésped y una proteína de fusión o F, factor esencial en la infección y la patogenia, ya que media la fusión



de la envoltura y la membrana celular. Se conoce sólo un serotipo con cuatro variantes o subtipos (A, B, no A-no B y AB). Es un virus muy lábil a la desecación, al calor y a los agentes externos, una adecuada higiene de manos y objetos es fundamental en el control de la transmisión del mismo.

Los dos grupos antigénicos principales A y B han sido identificados sobre la base de anticuerpos monoclonales; estos grupos antigénicos circulan simultáneamente en cada epidemia, siendo el grupo A el más frecuentemente encontrado y el que habitualmente se asocia a enfermedad más grave.

Los dos grupos antigénicos principales A y B han sido identificados sobre la base de anticuerpos monoclonales; estos grupos antigénicos circulan simultáneamente en cada epidemia, siendo el grupo A el más frecuentemente encontrado y el que habitualmente se asocia a enfermedad más grave.

El RSV es responsable de más de la mitad de las infecciones respiratorias agudas en menores de 90 días. Las formas graves de infecciones por RSV, potencialmente evitables, afectan tanto a niños sanos como prematuros, o niños con comorbilidad.

El conocimiento de la epidemiología de esta infección en adultos es muy limitado. En un estudio retrospectivo, se encontró al RSV como agente de neumonía en un 4-18% de los adultos. Y de estos, 80% eran mayores de 65 años. La mayoría de ellos presentaba comorbilidad (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca congestiva, inmunodepresión).

Los brotes ocurren al final del otoño y durante el invierno, extendiéndose hacia inicios-mediados de la primavera (4-5 meses desde su inicio). Argentina: abril-noviembre. Precede a la epidemia de Influenza A.

CLÍNICA

El período de incubación es de 4-6 días (rango 2-8 días). Solamente replica en nasofaringe, no causa viremia ni diseminación sistémica. El período de contagio precede a los síntomas y se extiende por períodos prolongados.

INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR (RESFRÍO COMÚN) EN NIÑOS MAYORES Y ADULTOS: fiebre, rinitis, faringitis.

INFECCIÓN DEL TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR EN NIÑOS MENORES DE 1 AÑO: bronquiolitis y/o neumonía, tos, taquipnea, distrés respiratorio (anomalía en el traslado

del O₂), hipoxemia, cianosis. Las infecciones severas ocurren en infantes prematuros (especialmente en menores de 35 semanas de edad gestacional y en aquellos con enfermedad pulmonar crónica), en niños con enfermedad cardíaca congénita de tipo cianótica, y en huéspedes inmunocomprometidos.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

El tratamiento de las bronquiolitis por RSV es sintomático (oxígeno, broncodilatadores, humidificación del aire). La ribavirina inhibe la polimerasa viral y la producción de mRNA. Es la única droga aprobada para el tratamiento de la bronquiolitis grave por RSV en infantes y en inmunocomprometidos. Su administración es difícil ya que debe ser aerosolizada. Su eficacia es limitada y su costo muy elevado. Además, ya se han detectado mutantes de RSV resistentes a la misma. También se puede administrar parenteralmente anticuerpos neutralizantes contra RSV (inmunización pasiva artificial) a infantes de alto riesgo.

A la actualidad, no se ha autorizado ninguna vacuna contra RSV. Su desarrollo se enfrenta a varios obstáculos: la corta edad de la población a vacunar, menores de 6 meses; la inmadura y escasa respuesta inmune de los lactantes; el efecto inmunosupresor de los anticuerpos maternos en los primeros meses de vida; y la dificultad de lograr un equilibrio entre atenuación e inmunogenicidad en las cepas virales a incluir en la vacuna.

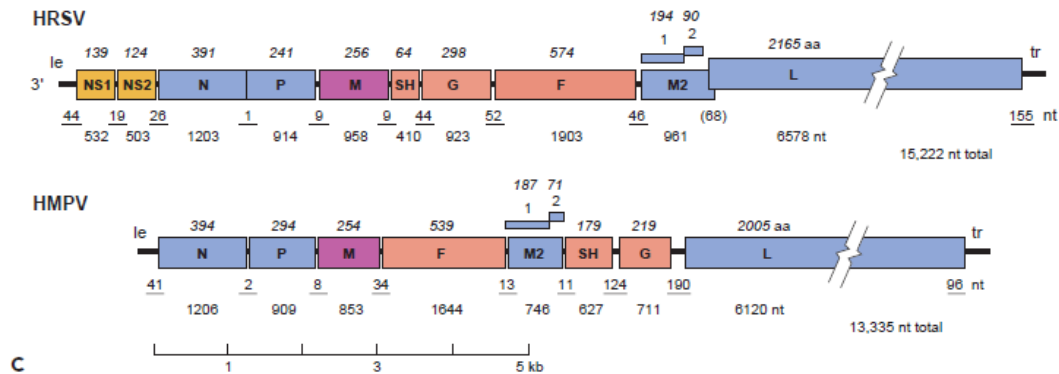
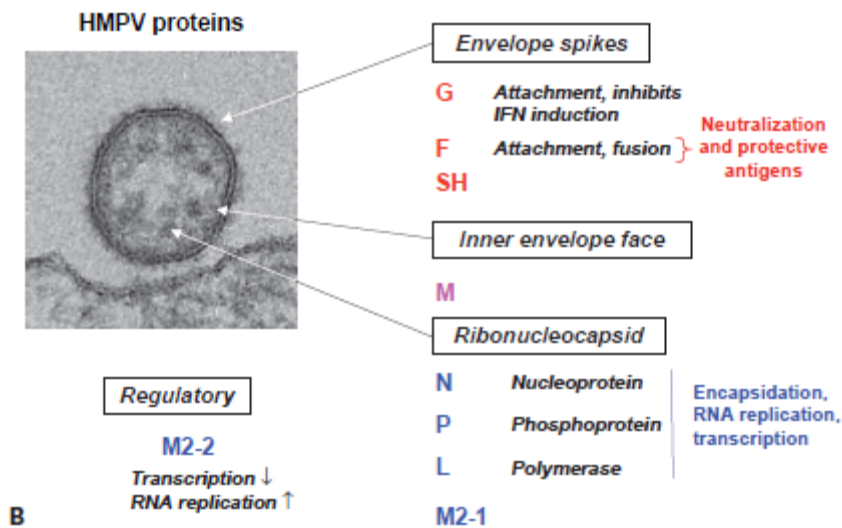
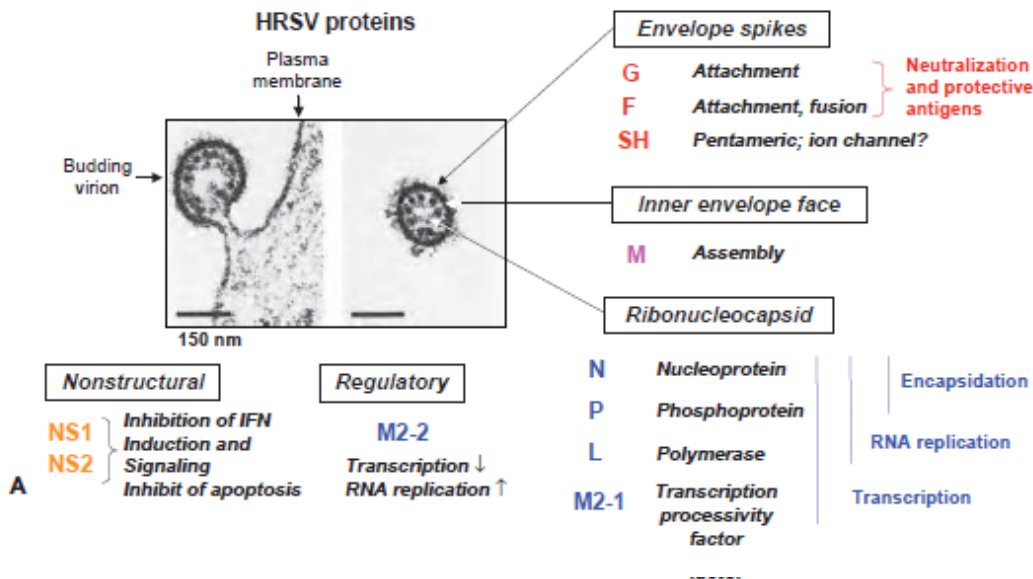
DIAGNÓSTICO

Puede realizarse por métodos directos, como aislamiento en cultivos celulares, detección directa de antígenos virales (rápido) o por técnicas moleculares. El diagnóstico serológico no es útil dado el tiempo necesario para la conversión serológica y la pobre respuesta humoral en los niños lactantes. Sin embargo, la detección de IgM específica puede ser de utilidad en adultos y niños mayores, aunque su sensibilidad es inferior a la de detección de antígeno y a la de técnicas moleculares.

METAPNEUMOVIRUS (HMPV)

Fue descubierto en Europa en el año 2001. La primera detección en Argentina se publicó en 2004.

Es un virus a RNA simple cadena de polaridad negativa, envuelto y pleomórfico, de 100 nm. Se divide en 2 linajes A y B, cada uno con dos tipos: A1, A2, B1 y B2, que pueden circular en la misma época. Existen dos grandes diferencias entre los genomas de hMPV y el RSV: el orden de los genes es diferente, y el hMPV no presenta genes no estructurales (NS). En el RSV, las proteínas codificadas en estos genes (NS1 y NS2) han sido recientemente identificadas como antagonistas del IFN; sin embargo, se desconoce la significación de la ausencia de estas dos proteínas en el hMPV. En el RSV, las proteínas externas de membrana F y G constituyen los principales antígenos, y se cree que cumplen la misma función en el hMPV.



CLÍNICA

Causa infecciones el tracto respiratorio que pueden ser desde asintomáticas hasta neumonías complicadas. Ocupan el 2º lugar en importancia como agente causal de cuadros respiratorios en niños pequeños, luego del RSV.

La infección afecta severamente a niños pequeños (lactantes), siendo más leve en los más grandes. A los 5 años el 100% de los niños tiene serología positiva para hMPV. La inmunidad que genera es de tipo específica, por lo que puede haber reinfecciones a lo largo de la vida. En adultos mayores e individuos inmunocomprometidos hay mayor riesgo de enfermedad severa y hospitalización. La coinfección hMPV y RSV produce enfermedad más severa.

hMPV 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. Tiene una evolución de mayor gravedad en inmunocomprometidos, ancianos y recién nacidos. Sin embargo, se han descrito casos graves en pacientes sin antecedentes mórbidos. En trasplantados de médula ósea se han reportado casos fatales.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución es mundial y predomina en los meses de septiembre y octubre, y alcanza su pico máximo cuando empieza a declinar la epidemia de RSV. Prevalencia: 5-10% de los que son negativos para los otros virus.

DIAGNÓSTICO

El mecanismo de transmisión es por gotitas y contacto directo con secreciones, al igual que el RSV. 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.

El hMPV puede detectarse en todas las muestras respiratorias habituales. Este virus presenta una propagación sumamente lenta y fastidiosa en cultivos celulares, produciendo una aceptable acción citopática sólo en células de riñón de mono (MK). La ACP empieza a observarse 10 a 20 días post infección. Con algunas cepas pueden observarse sincicios similares a los producidos por RSV; con otras cepas se observan células redondeadas y destrucción. El aislamiento de hMPV es dependiente de la presencia de tripsina en el medio de cultivo.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales específicos para la detección directa y rápida de antígenos de hMPV en muestras respiratorias. También existe un ELISA de origen comercial. Estas dos técnicas tienen una sensibilidad similar entre sí, pero menor a la de los procedimientos moleculares.

La detección de hMPV por técnicas moleculares es la más empleada para diagnóstico. La mayoría de los protocolos de PCR se basan en la amplificación de los genes que codifican para las proteínas L, N o F, que son los más conservados. Algunos estudios señalan a los genes N y L como los más indicados para el diagnóstico molecular.

El diagnóstico serológico de este virus por IF sobre células infectadas o por ELISA con lisados de células infectadas, al igual que para todos los virus respiratorios, tiene un valor limitado y permite un diagnóstico retrospectivo. Dado que la infección es casi universal durante la infancia, es necesario demostrar un aumento del título de anticuerpos específicos en más de 4 veces para confirmar una infección reciente.

PROFILAXIS Y TRATAMIENTO

Aún no existen vacunas, antivirales o preparaciones de anticuerpos que hayan sido aprobadas para la prevención o el tratamiento de la infección por el hMPV. Algunos estudios recientes muestran que la ribavirina y la inmunoglobulina policlonal intravenosa, proveniente de dadores sanos, utilizadas para el tratamiento de la infección por RSV presentan similar actividad in vitro contra ambos virus. Por el contrario, el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína F del RSV, no presentó actividad alguna contra el hMPV.

FAMILIA ADENOVIRIDAE

INTRODUCCIÓN

Actualmente se reconoce que los adenovirus causan con más frecuencia enfermedades del tracto respiratorio, sin embargo, dependiendo del serotipo infectante, pueden causar otras enfermedades como gastroenteritis, conjuntivitis, cistitis, hepatitis y exantema.

El espectro clínico de la enfermedad del tracto respiratorio va desde un cuadro de rinofaringitis hasta un cuadro de neumonía fulminante. Para algunos serotipos, el cuadro clínico varía dependiendo del lugar de la infección. Así, el serotipo 7 adquirido por inhalación está asociado con enfermedad severa del tracto respiratorio inferior, mientras que la transmisión oral del mismo serotipo causa infección asintomática o enfermedad leve.

Los adenovirus son endémicos en la población pediátrica, se menciona que son responsables de hasta el 10% de las infecciones del tracto respiratorio, y que causan el 10% de casos de gastroenteritis aguda.

TAXONOMÍA

Los adenovirus están ampliamente distribuidos en la naturaleza y pertenecen a la familia Adenoviridae, la cual incluye especies de origen humano y animal. Los adenovirus han sido aislados de todas las especies estudiadas de mamíferos placentarios, de marsupiales, aves, reptiles y anfibios. La familia Adenoviridae se subdivide en cuatro géneros: Aviadenovirus, Atadenovirus, Mastadenovirus y Siadenovirus.

El género Mastadenovirus del griego mastos (mamas) infecta a mamíferos e incluye los virus de humanos, simios, bovinos, equinos, porcinos, ovinos, caninos y murinos. Existen al menos 19 especies dentro del género Mastadenovirus, pero solamente 7 especies se asocian con infección en humanos. Estas 7 especies se denominan A, B, C, D, E, F y G.

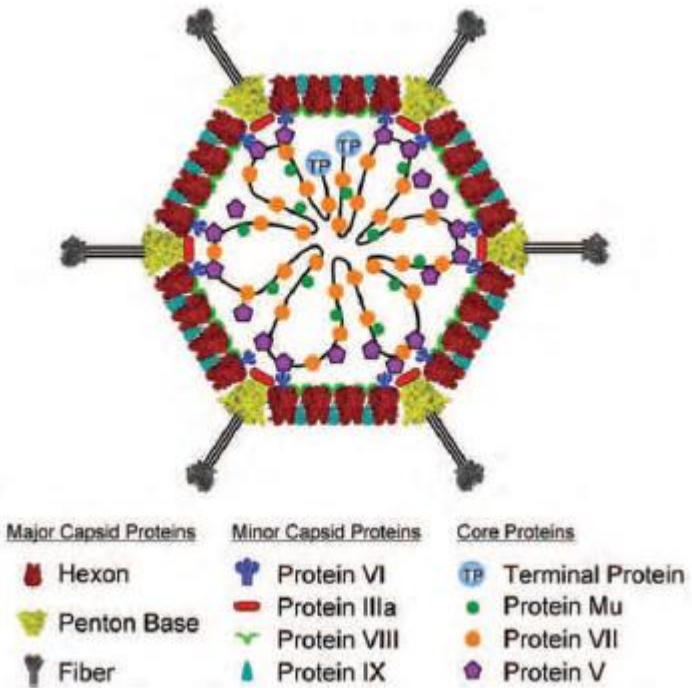
ESPECIE Y SUBESPECIE	SEROTIPOS	ENFERMEDADES / INFECCIONES
A	12, 18, 31	Gastrointestinal
B1	3, 7, 16, 21, 50	Respiratoria, miocarditis
B2	11, 14, 34, 35	Cistitis hemorrágica, enfermedad diseminada, persistencia en riñón
C	1, 2, 5, 6	Respiratoria, conjuntivitis, enfermedad diseminada, persistencia en tejido linfoide
D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51	Queratoconjuntivitis
E	4	Respiratoria, conjuntivitis
F	40, 41	Gastroenteritis
G	52	Gastroenteritis

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Todos los miembros de esta familia poseen una partícula viral de tamaño, estructura y composición polipeptídica similar. Sin embargo, presentan antígenos específicos de especie y se caracterizan por presentar una gran variabilidad genética.

El adenovirus es un virus de 70-90 nm de diámetro y se caracteriza por no poseer cubierta externa (virus desnudos).

Su nucleocápside posee simetría icosaédrica, está constituida por 252 unidades morfológicas o capsómeros que están formados a partir de proteínas estructurales. De ellas, 240 son hexones, que constituyen cada una de las caras triangulares del prisma, y 12 son pentones, que se ubican en cada uno de los vértices y poseen una proyección con apariencia de "antena" que se denomina fibra y es la estructura que interactúa con la superficie celular en la adsorción viral. Los principales determinantes antigénicos están localizados en los hexones y pentones. Los polipéptidos estructurales



del virión se designan con números romanos. El hexón está formado por tres cadenas idénticas del polipéptido II y cada fibra por tres unidades idénticas del polipéptido IV. Los hexones poseen epítopes específicos de género, especie y serotipo; los pentones, de género y especie; y la fibra posee determinantes antigénicos específicos de especie y serotipo.

Son virus desnudos, hecho que les ofrece gran resistencia a las condiciones ambientales. Son estables a pH bajo y resistentes a las secreciones ácidas del estómago. También resisten solventes orgánicos como éter, alcohol, clorhexidina; el hipoclorito 500 ppm lo inactiva en 10 minutos, así como la temperatura mayor de 60°C.

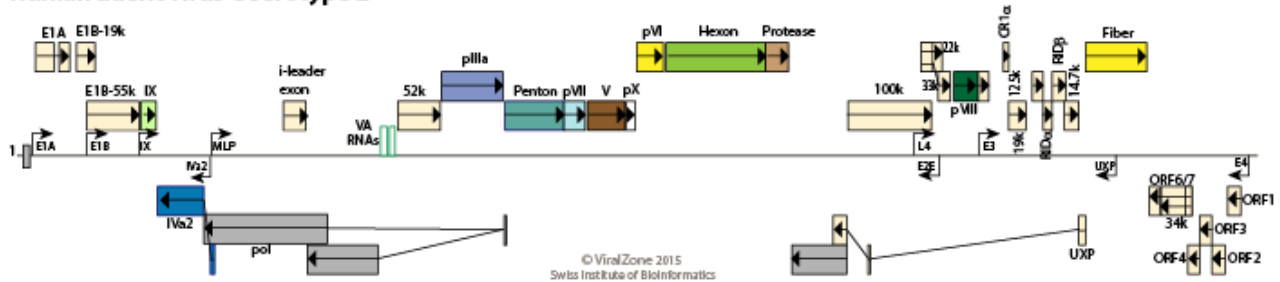
Nombre	Localización	Función Conocida
II	Monómero de hexón	Estructural
III	Base pentón	Penetración
IIIa	Asociado con base pentón	Penetración
IV	Fibra	Unión a receptor, hemoaglutinación
V	Núcleo: asociado con DNA y base penton	Similar a histona; empaquetamiento
VI	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
VII	Núcleo	Similar a histona
VIII	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
IX	Polipéptido menor hexón	Estabilización/ensamblaje de partículas
TP	Proteína terminal del genoma	Replicación de genoma

Su genoma está constituido por DNA bicatenario lineal, que tiene capacidad para codificar entre 30-40 genes. Está asociado a las proteínas básicas V y VII (similares

a las histonas, estabilizan el DNA) formando un core organizado en 12 subunidades esféricas, cada una de ellas asociada con un vértice del icosaedro. Además, en el núcleo se encuentran las siguientes proteínas:

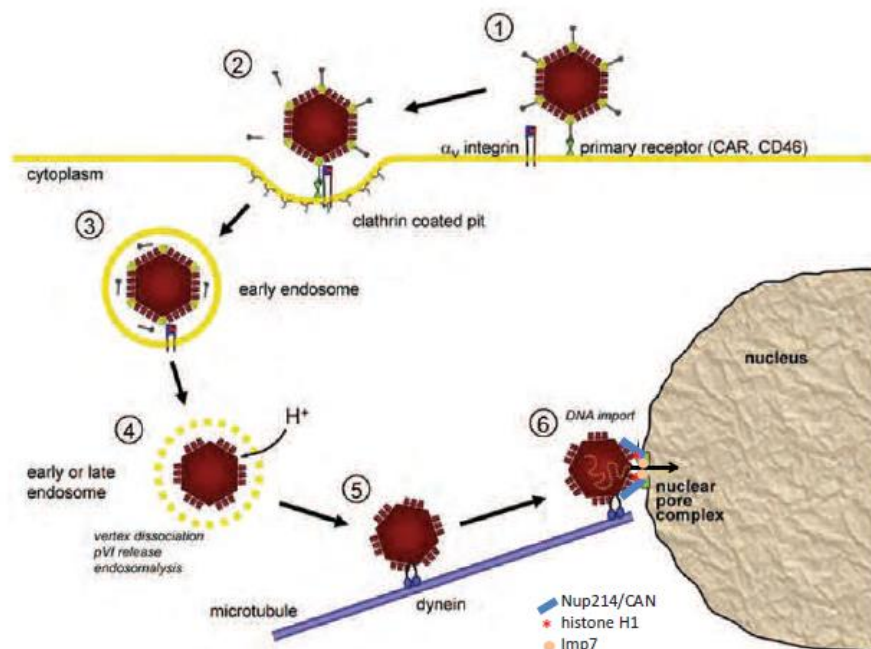
- Proteína terminal (TP), se encuentra al final del genoma y sirve como primer para la replicación.
- Proteína Mu, proteína pequeña transactivadora.

Human adenovirus C serotype 2



REPLICACIÓN

Los adenovirus sólo se replican bien en células epiteliales. El ciclo de replicación se divide en una fase temprana (E) y una fase tardía (L). La infección se inicia con la unión de la fibra a un receptor presente en la superficie de las células permisivas (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I y receptores coxsackie-adenovirus -CAR- de la familia de las inmunoglobulinas). Para la internalización del virus, el pentón interactúa con las integrinas V3 y V5. La internalización es regulada por segundos mensajeros celulares, que favorecen la progresión del ciclo celular, y la reorganización del citoesqueleto de actina, el cual a su vez jugaría un rol importante en la penetración del virus. La



partícula penetra por endocitosis, en vesículas revestidas por clatrina. La membrana de la vesícula fagocítica se rompe por acción tóxica del pentón. Se produce entonces la liberación de la partícula viral dentro del citoplasma, con pérdida de proteínas de la cápside y desnudamiento del DNA viral.

El core migra desde el citoplasma al núcleo vía microtúbulos y el DNA viral entra al núcleo a través de los poros nucleares donde tendrá lugar la replicación del mismo (la proteína viral TP actúa como primer o cebador de la replicación). La traducción de los mensajeros tiene lugar en el citoplasma. Durante la replicación viral se producen las siguientes proteínas:

- Proteínas tempranas inmediatas: E1A.
- Proteínas tempranas: E1B, E2A, E2B, E3, E4.
- Proteínas tardías: proteínas virales.

Luego de la entrada del virus a la célula se produce la interrupción de la síntesis proteica del huésped. Esto explicaría, en parte, el motivo de la lisis celular. En la fase temprana el genoma viral se transcribe según un programa complejo y se duplica. En la fase tardía la transcripción de los mensajeros tardíos se inicia poco después de comenzada la duplicación del DNA. Previo al ensamblaje, las proteínas estructurales, las cuales son sintetizadas a partir de los genes virales tardíos, son transportadas al núcleo, siendo los genes virales tempranos responsables de la síntesis de productos que modifican el metabolismo celular y de factores de virulencia. El ensamblaje ocurre en el núcleo, pero empieza en el citoplasma, donde polipéptidos individuales se ensamblan en capsómeros (hexones y pentones). Las cápsides inmaduras y vacías son ensambladas en el núcleo celular, donde el core es formado por el DNA genómico y proteínas core asociadas. Las partículas virales recién formadas constituyen agregados cristalinos en forma de cuerpos de inclusión intranucleares. Los adenovirus formados son liberados por ruptura de la célula infectada.

PATOGENIA

Los adenovirus son transmitidos por contacto directo, por vía fecal-oral, por vía inhalatoria y, ocasionalmente, a través de aguas estancadas. Tiene especial predilección por las células epiteliales, afectando a casi todas las mucosas.

Se describen 3 tipos de interacciones entre el adenovirus y la célula huésped:

INFECCIÓN LÍTICA: se da el ciclo replicativo completo. Se producen entre 104 y 106 partículas de virus por célula, de los cuales 1-5% son infecciosos. Se da en células epiteliales.

INFECCIÓN LATENTE: es una infección crónica y se da principalmente en células linfoides (amígdalas; adenoides y placas de Peyer). El genoma viral se mantiene en forma episomal, sin integrarse al genoma de la célula huésped. Dicha infección puede reactivarse en pacientes inmunocomprometidos. La infección latente produce la transcripción de factores que favorecen la producción de citoquinas inflamatorias (IL-8, ICAM-1, TNF- α), con la consiguiente amplificación del proceso inflamatorio a dicho nivel. Además, se ha visto que los adenovirus inducen a células quiescentes entrar a la fase S del ciclo replicativo e inhibir la apoptosis de las células huéspedes.

TRANSFORMACIÓN ONCOGÉNICA: se dan sólo los pasos iniciales de la replicación viral. Algunos productos de los genes tempranos virales inhiben a los anti oncogenes. El DNA viral es aparentemente integrado y replicado con el DNA celular, no se producen viriones infecciosos. La proteína E1A se une a proteínas celulares alterando sus funciones (p105-RB, p53) e inhibe apoptosis por alteraciones del bcl-2.

Una vez que el adenovirus se pone en contacto con células de alguna mucosa del organismo, se ponen en marcha los mecanismos de defensa temprana:

- Acción del sistema muco-ciliar.
- Mecanismos celulares y humores, como IgA secretoria y acción de células linfoides en amígdalas y adenoides, macrófagos y otras células fagocíticas.
- Respuesta sistémica temprana con la síntesis de citoquinas.

La finalización del ciclo replicativo en la célula epitelial implica por lo general la lisis celular con liberación de viriones infecciosos, los cuales, al alcanzar el torrente sanguíneo, permiten su diseminación a otros órganos (primera viremia). Tomando como modelo la infección de las vías respiratorias bajas, el virus alcanza a las células del epitelio bronquiolar donde se replica y finalmente produce destrucción celular, respuesta inflamatoria local y síntesis de inmunoglobulinas específicas, principalmente IgM e IgG. Los viriones producidos en este nuevo ciclo replicativo al alcanzar el torrente sanguíneo producen una segunda viremia, la cual se da entre el segundo y tercer día luego de la infección y coincide con el inicio de las manifestaciones clínicas. Si bien es cierto que el adenovirus se replica en las células bronquiales, se ha demostrado que el virus alcanza a los macrófagos alveolares cuando ingresa por vía inhalatoria, postulándose además que el macrófago alveolar desempeñaría una función importante en la resistencia a la infección tanto por su acción fagocítica como por su rol en la producción de citoquinas.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Causan infecciones oculares (causan las típicas conjuntivitis de las piletas), diarrea, infecciones urinarias y de vías respiratorias. Las infecciones por adenovirus ocurren en todo el mundo como epidemias, endemias o casos esporádicos. Los diferentes genotipos muestran diferencias según su distribución geográfica.

La transmisión se realiza a través del contacto directo con aerosoles o secreciones respiratorias a través de las manos, por vía fecal-oral, agua contaminada o fómites (pañuelos, mascarillas de oxígeno, nebulizadores, instrumentos oftalmológicos, utensilios de cocina u otro material contaminado con secreciones respiratorias, oculares o materia fecal de una persona infectada). También se han demostrado como agentes de infecciones nosocomiales.

La mayoría de las infecciones son asintomáticas, lo que facilita mucho su diseminación en la comunidad. Los serotipos 1-7 son los más frecuentemente asociados con infecciones del tracto respiratorio. Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en invierno y primavera. Las infecciones respiratorias tienen un pico de incidencia entre los 6 meses y los 5 años. Los factores de riesgo son las deficiencias en la inmunidad mediada por células, niños prematuros, recién nacidos, trasplantados.

Los adenovirus son causa frecuente de infecciones del tracto respiratorio en niños, pero muchas de estas infecciones son subclínicas o resultan en enfermedades leves. No obstante, en algunos casos causan enfermedad severa. Los pacientes con sistemas inmunes comprometidos y los niños pequeños menores de 1 año son especialmente susceptibles a complicaciones graves de la infección por adenovirus. El espectro de manifestaciones clínicas de los distintos serotipos de adenovirus es muy amplio y muchas veces se superponen.

Los síndromes respiratorios asociados a adenovirus incluyen el resfriado común, faringitis, amigdalitis, fiebre faringo-conjuntival y neumonía, luego de un período de incubación de 5-7 días.

IRA ALTA: faringitis que puede ir acompañada de amigdalitis exudativa, congestión nasal, mialgias, dolor de cabeza y fiebre. La conjuntivitis suele acompañar estos cuadros dando la fiebre faringo-conjuntival.

IRA BAJA: laringotraqueobronquitis, bronquiolitis y neumonía, siendo esta última la más severa y pudiendo llegar a ser mortal en niños pequeños. Se han descrito también casos de neumonía en adultos, en especial en reclutas militares.

La enfermedad se resuelve en un período de 8 a 36 días. La neumonía se da en el 10-20% de casos.

La faringoamigdalitis se ve más frecuentemente en verano, asociada a las piscinas.

El adenovirus serotipo 7 es un causal reconocido de enfermedad severa en niños y las secuelas pueden incluir enfermedad pulmonar crónica tales como bronquiectasias y pulmón hiperlucente bilateral. La neumonía severa por adenovirus ha sido asociada con inmunosupresión, malnutrición o infección viral severa reciente. La frecuencia global de neumonía no bacteriana grave en niños es menor que la del RSV y de Parainfluenza 3. La neumonía grave alcanza su frecuencia máxima en niños cuyas edades oscilan entre 3 y 18 meses de edad.

Otra forma de presentación es la conjuntivitis folicular aguda, que es la infección adenoviral más frecuente y benigna del ojo. Es generalmente unilateral y se manifiesta por lesiones foliculares en la superficie conjuntival. Los síntomas se caracterizan por quemazón, sensación de cuerpo extraño y eritema conjuntival, resolviéndose en un plazo de 10 días a 3 semanas. Se ha descrito una forma infantil de queratoconjuntivitis epidémica que afecta a lactantes menores de dos años de edad. La conjuntivitis pseudo membranosa de modo normal se acompaña de fiebre, faringitis, otitis, diarrea y vómitos.

Los adenovirus afectan fundamentalmente a la población pediátrica. La gravedad de la sintomatología expresada por el adenovirus dependerá del serotipo infectante, órgano(s) blanco afectado(s) y su agresividad está en relación inversa con el estado inmunológico del huésped.

Los anticuerpos aparecen aproximadamente 7 días después de la aparición de los síntomas, aumentando tanto las inmunoglobulinas séricas como las secretorias. Raramente se producen reinfecciones por el mismo serotipo debido a que la respuesta inmune que se produce es tipo específica.

SÍNDROME CLÍNICO	CARACTERÍSTICAS
Infección del tracto respiratorio superior	Coriza, faringitis, tonsilitis, fiebre
Fiebre faringo-conjuntival	Fiebre, conjuntivitis, faringitis, cefalea, rash, linfadenopatía
Infección del tracto respiratorio inferior	Bronquitis, neumonía, fiebre, tos
Neumonía	Distress respiratorio grave que requiere asistencia respiratoria mecánica e internación en UTI en niños pequeños
Síndrome símil a Pertussis	Fiebre, tos paroxística, emesis post-tusiva
Enfermedad respiratoria aguda	Traqueobronquitis, neumonía, fiebre; epidemias en los reclutas militares
Queratoconjuntivitis epidémica	Cefalea, conjuntivitis seguida de queratitis, nódulos linfáticos pre-auriculares
Conjuntivitis hemorrágica/folicular aguda	Quemosis, foliculos, hemorragias subconjuntivales, adenitis preauriculares
Cistitis hemorrágica aguda	Hematuria macroscópica, fiebre, disuria
Gastroenteritis	Diarrea especialmente en niños < 4 años

FAMILIA CORONAVIRIDAE

CORONAVIRUS - SÍNDROME RESPIRATORIO AGUDO SEVERO (SARS)

Varios coronavirus pueden infectar el tracto respiratorio y causar enfermedad (productores del resfrío común). Entre ellos, tomó notoriedad el coronavirus causante del SARS, una neumonía atípica reportada por primera vez en Vietnam y China, en el invierno de 2002-2003. Los primeros casos dieron paso a un brote con alto número de casos graves y elevada tasa de mortalidad, que causó alerta mundial.

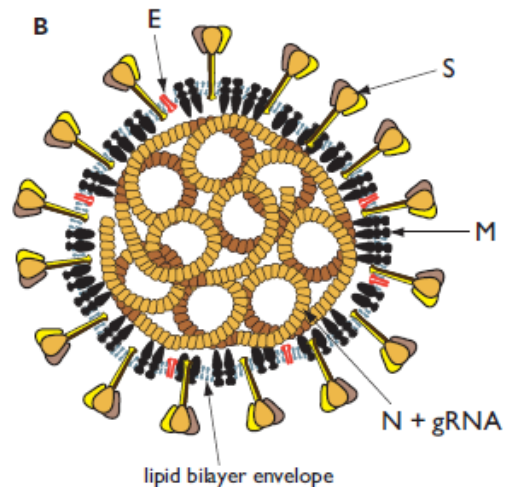
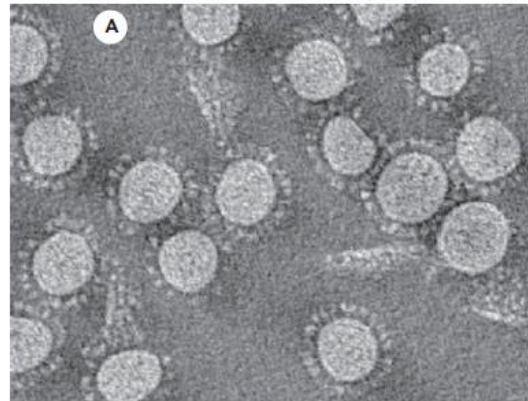
Este síndrome es producido por un coronavirus (SARS CoV). Los coronavirus son virus RNA de simple cadena, envueltos y pleomórficos, con proyecciones de la superficie en forma de palo de golf. Dentro de esta familia de virus han sido identificados agentes de infecciones respiratorias e intestinales en animales. En humanos fueron identificados como una de las etiologías del resfrío común, también asociados a diarrea infecciosa.

Si bien por su morfología y estructura se agrupan dentro de los coronavirus, la enfermedad producida por estos virus difiere sustancialmente de las ocasionadas por los antes mencionados. El SARS tiene un período de incubación más prolongado en comparación con el resto de los virus respiratorios, el cual típicamente varía entre 4 a 7 días, para el SARS sería de 2-14 días (promedio 4-6 días); tiene un comienzo insidioso y los signos y síntomas que comprometen al tracto respiratorio superior son raros; la sintomatología que compromete el aparato respiratorio bajo se establece lentamente pero constante durante 14 a 15 días. La enfermedad en menores de 12 años es más leve que en adultos, así como es menor la excreción viral.

Tiene una presentación bifásica y en algunos casos trifásica:

- Síntomas iniciales: Fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$), escalofríos, cefaleas, astenia, mialgias.
- 3-7 días: Afectación respiratoria (tos seca, disnea), hipoxia, diarrea y vómitos.
- Progresión a neumonía atípica con gran afectación radiológica: 20-30%
- Síndrome de distrés respiratorio; 7-16% muertes, que llega al 50% en mayores de 65 años.

La linfopenia es una característica común del SARS. Al inicio el recuento de glóbulos blancos está disminuido o es normal, registrándose niveles más bajos en la segunda semana y recuperándose en la tercera. El descenso de las subpoblaciones CD4^{+} y CD8^{+} se asocia a un peor pronóstico. Por lo tanto, la linfopenia refleja la severidad de la infección y podría ser un buen marcador de infección activa. Al



progresar la enfermedad, el 50% de los pacientes presenta leucopenia y trombocitopenia. Se ha reportado elevación de la CK, LDH y de las transaminasas. La positividad para la proteína C reactiva ha sido asociada a casos fatales.

Cabe destacar que, aunque el síndrome recibió su nombre por la severidad de las manifestaciones respiratorias que condujeron a centenares de casos fatales, existen incontestables fundamentos clínicos, bioquímicos y diagnósticos que avalan la conclusión de que el SARS-CoV es capaz de alguna forma de replicar, diseminarse y provocar una enfermedad sistémica. Este modelo de infección es consistente con los cuadros clínicos causados por otros coronavirus capaces de provocar infección sistémica y presentar su principal blanco en los aparatos respiratorio, digestivo o nervioso.

Se demostró la transmisión de persona a persona y la alta resistencia de hasta varios días en superficies secas, aunque el virus se puede inactivar a 56°C. Las barreras comunes (máscaras, guantes, lavado de manos, aislamiento) demostraron ser efectivas para frenar la transmisión.

Aunque su vía de transmisión es la misma que la de las otras infecciones respiratorias, se caracteriza por la ocurrencia de brotes explosivos, con una mortalidad global del 13%.

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.

En este momento hay más preguntas que respuestas acerca de esta enfermedad. La aparición del SARS en 2002 hace recordar que nuevas enfermedades infecciosas continúan emergiendo y que se necesita la colaboración internacional de las autoridades de salud pública para poder identificarlas, estudiarlas y controlarlas oportunamente.

En Argentina no hay reportados casos de SARS.

CORONAVIRUS CAUSANTE DEL SÍNDROME RESPIRATORIO DE ORIENTE MEDIO (MERS-CoV)

El síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) es una enfermedad respiratoria vírica provocada por un nuevo coronavirus (el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio o MERS-CoV) que fue detectado por primera vez en Arabia Saudita en 2012.

Los coronavirus son una extensa familia de virus causantes de enfermedades que van desde el resfriado común al síndrome respiratorio agudo severo (SARS).

Los síntomas típicos del MERS son fiebre, tos y dificultades respiratorias. Es habitual que haya neumonía, pero no siempre. También se han registrado síntomas gastrointestinales, en particular diarrea. Algunos casos de infección por MERS-CoV no presentan síntomas, aunque den positivo para el virus en las pruebas de laboratorio. La mayoría de estos casos asintomáticos se han detectado tras exhaustivos rastreos de los contactos de casos confirmados. En su versión grave la enfermedad puede provocar insuficiencia respiratoria que exige ventilación mecánica y apoyo en una unidad de cuidados intensivos. El virus parece provocar una enfermedad más grave en personas mayores, personas con inmunodepresión y personas con enfermedades crónicas como cáncer, neumopatía crónica y diabetes.

Aproximadamente el 35% de los casos de MERS-CoV notificados han desembocado en la muerte del paciente.

Si bien la mayoría de los casos humanos de MERS se han atribuido a la transmisión de persona a persona en entornos sanitarios, los datos científicos actuales indican que los dromedarios son un importante reservorio de MERS-CoV y una fuente animal de infección humana. Sin embargo, se desconocen la función específica de los dromedarios en la transmisión del virus y cuáles son exactamente las vías de transmisión.

No parece que el virus se transmita fácilmente de una persona a otra a menos que haya un contacto estrecho, por ejemplo, al atender a un paciente sin la debida protección. Ha habido brotes asociados a la atención sanitaria en varios países. Los más importantes se han producido en Arabia Saudita, los Emiratos Árabes Unidos y la República de Corea.

No se conocen bien los orígenes del virus, pero según se desprende del análisis de varios de sus genomas, se cree que el virus habría podido originarse en murciélagos y haberse transmitido a los camellos en algún momento de un pasado lejano.

No se dispone actualmente de vacuna alguna ni de tratamiento específico. El tratamiento es de apoyo y depende del estado clínico del paciente.

Como precaución general, las personas que visiten granjas, mercados, establos u otros lugares donde haya dromedarios u otros animales deben tomar medidas de higiene generales, en particular lavarse sistemáticamente las manos antes y después de tocar a algún animal, y deben evitar el contacto con animales enfermos.

El consumo de productos de origen animal crudos o poco cocinados, por ejemplo, leche y carne, conlleva un elevado riesgo de infección por diferentes organismos que pueden provocar enfermedades en los seres humanos. Los productos de origen animal debidamente procesados por cocción o pasteurización no presentan ningún peligro para el consumo, pero deben manipularse con cuidado para evitar que se contaminen por contacto con productos crudos. La carne y la leche de camello son productos nutritivos que pueden seguir consumiéndose tras la pasteurización, cocción u otros tratamientos por calor.

Hasta que se sepa más del MERS-CoV, se considera que las personas que padecen diabetes, insuficiencia renal, neumopatía crónica o inmunodepresión tienen un alto riesgo de padecer enfermedad grave en caso de infección por MERS-CoV. Esas personas deben evitar el contacto con camellos, no deben beber leche de camello cruda u orina de camello, ni consumir carne que no esté debidamente cocinada.

SARS-COV-2 (2021)

El 31 de diciembre de 2019 la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue notificada de un brote de neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan, ubicada en la provincia de Hubei en China, cuyos casos estaban relacionados epidemiológicamente a un mercado de venta de mariscos. Días después se publicó la primera secuencia del genoma de un nuevo virus, aislado en una línea celular de epitelio de vías aéreas humanas a partir de muestras de lavado broncoalveolar, inicialmente denominado 2019-nCoV y luego SARS-CoV-2. El virus se propagó rápidamente y como consecuencia de ello el día 11 de marzo, con más de 118.000

casos en 114 países y más de 4.000 muertes en todo el mundo, la OMS decidió declarar la pandemia por SARS-CoV-2.

La rápida expansión del SARS-CoV-2 produjo una crisis sin precedentes, desnudando la fragilidad de los sistemas de salud. Ante falta de tratamientos específicos o de disponibilidad de vacunas, las políticas públicas orientadas a contener los brotes se centraron en la identificación de los infectados y en medidas como la cuarentena y/o el aislamiento. En este contexto, surgió la necesidad de detectar rápidamente a las personas infectadas con el virus para rastrear sus contactos, aislarlos y de esta forma contener los brotes epidémicos. Dada la falta de especificidad de las manifestaciones clínicas y de los estudios por imágenes, el diagnóstico recayó en la identificación del agente etiológico. En este sentido, la prueba diagnóstica de elección es la retrotranscripción seguida por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) en muestra de hisopado de fauces, que detecta secuencias específicas del RNA del SARS-CoV-2 y que pudo desarrollarse rápidamente gracias a que muy tempranamente fue posible conocer y acceder a la secuencia del virus. Si bien la detección de RNA viral por RT-PCR es el ensayo con mayor sensibilidad y exactitud para confirmar el diagnóstico de SARS-CoV-2, en la práctica clínica se han reportado casos en los que puede arrojar resultados falsos negativos. El diagnóstico por RT-PCR puede verse afectado, por ejemplo, por el momento de toma de la muestra y el tiempo de evolución de la enfermedad, la calidad de la muestra, la carga viral y/o las variantes (mutaciones) del virus. La identificación de individuos infectados mediante ensayos serológicos, que miden la respuesta de anticuerpos inducida por el virus, es una herramienta que posibilitaría cubrir esta limitación diagnóstica. Su desarrollo demoró más tiempo que el de las técnicas moleculares, en parte debido a la falta de controles positivos y a la necesidad de estandarizar la sensibilidad y especificidad de estos ensayos en el contexto de inmunidad preexistente a coronavirus estacionales. La detección de anticuerpos mediante test serológicos es una herramienta de diagnóstico virológico indirecto de gran importancia en diversos escenarios como, por ejemplo, en el estudio de pacientes con alta sospecha clínica que requieren de atención médica varios días después del inicio de los síntomas; en el manejo estratégico del recurso humano de las instituciones sanitarias, para reducir la exposición al virus de los trabajadores de la salud susceptibles; para determinación de inmunidad, control de vacunación y riesgo de infección en población general; para la estimación de variables epidemiológicas y la comprensión del alcance de la propagación del virus; para la identificación de

posibles donantes de plasma inmune; y para la evaluación de intervenciones y medidas políticas.

En la actualidad, se cuenta con un repertorio variado y diverso de ensayos para la detección de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (enzimoinmunoensayos, quimioluminiscencia, inmunocromatografía, entre otros) desarrollados con antígenos recombinantes que representan proteínas virales, como la de la nucleocápside (N) o la proteína de la espícula (S). En nuestro país, los ensayos disponibles comercialmente han recibido autorización de emergencia para su uso por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Esto último, sumado al hecho de que muchos test de diferentes compañías carecen de la validación oficial de desempeño respecto a la sensibilidad y especificidad, hace que su utilidad sea cuestionable.

Ver monografía “Emergencia de un nuevo virus pandémico: SARS-CoV-2”, redactada como parte del programa de la Especialización en Bioquímica Clínica en Virología, en enero del 2021.

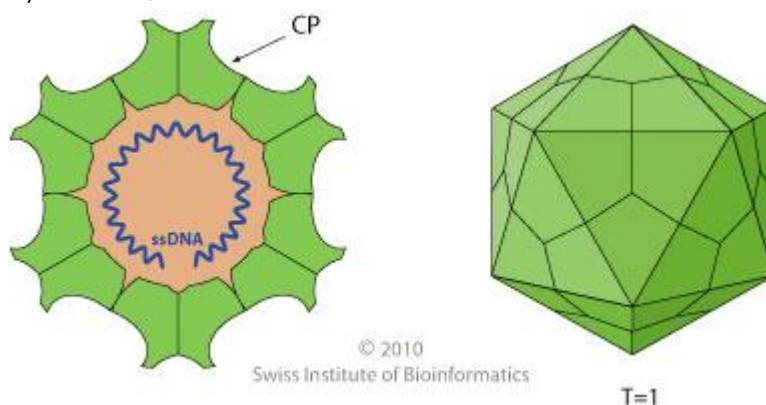
FAMILIA PARVOVIRIDAE

BOCAVIRUS HUMANO (HBOV)

El bocavirus humano fue descubierto en el año 2005. Desde su detección, múltiples estudios a nivel mundial han reportado la presencia de hBoV en muestras del tracto respiratorio en niños y adultos, detectándose también en muestras fecales, sanguíneas y urinarias.

El hBoV ha sido clasificado

taxonómicamente dentro del género *Bocavirus*, subfamilia *Parvovirinae*, familia *Parvoviridae*. Es un virus carente de envoltura, de simetría icosaédrica, de pequeño tamaño (mide de 18-26 nm de diámetro), con una cápside formada por



60 capsómeros. El genoma viral se presenta no segmentado, compuesto por DNA simple cadena de sentido positivo y negativo con aproximadamente 5.3 Kb. Posee 3 marcos abiertos de lectura que codifican 4 proteínas: VP1 y VP2 (proteínas estructurales del virión); NS1 (proteína no estructural) y la nucleoproteína NP1, de función desconocida.

Hasta el momento, estudios muestran la existencia de tres tipos de hBoV (hBoV1, hBoV2 y hBoV3). El tipo 3 sólo ha sido encontrado en heces, y el tipo 2 en sangre y heces. Asociado a IRA, aparece tan sólo el hBoV1. Con relación a la variabilidad genética, se describieron dos cepas (ST1 e ST2) muy conservadas. Este virus parece ser muy estable, con pocas mutaciones demostradas en las secuencias de los genes VP1 y VP2. Las divergencias observadas en las secuencias nucleotídicas son causadas por mutaciones puntuales, que resultan en pocos cambios en la cadena aminoacídica. Esto sugiere un linaje único, con dos genotipos que pueden circular juntos.

Se ha detectado en un 1,5-19% de las IRA. Los lactantes son el grupo etario más afectado. La coinfección con otros virus respiratorios (RSV, Rinovirus, Adenovirus) es de 19-80%, lo que ha llevado a cuestionar su rol como patógeno respiratorio. Tiene un predominio estacional en invierno y primavera.

La infección por hBoV ha sido descrita frecuentemente en niños menores de dos años con enfermedad aguda del tracto respiratorio superior e inferior, presentando características clínicas similares al RSV y al hMPV, ocasionando una proporción similar de cuadros graves. En adultos, las infecciones agudas por hBoV son infrecuentes y se han observado en pacientes inmunocomprometidos, caracterizadas por síntomas respiratorios agudos.

Bocavirus se ha asociado a sintomatología respiratoria aguda alta con tos, fiebre, conjuntivitis, coriza, faringitis, laringitis y otitis; compromiso respiratorio bajo con neumonía, obstrucción bronquial, bronquiolitis, tos de tipo coqueluchoide, y está asociado a descompensación de pacientes asmáticos. Se asocia también a vómitos, diarrea y exantema máculo-eritematoso, localizado en tórax, tronco y cara.

El porcentaje de portadores asintomáticos encontrado en algunos estudios también pone en duda su potencial patogénico, se piensa que podría actuar como

un virus silente que se activaría con la llegada de otro virus o por el estado inmunológico del niño.

Muestras séricas positivas para hBoV sugieren que la infección tiene un componente sistémico, tal como la mayoría de parvovirus veterinarios y parvovirus B19. Algunos estudios evidencian la presencia de hBoV en suero, lo que sugiere viremia durante la infección. Otros estudios reportan que varios de los niños con hBoV tuvieron diarrea, sugiriendo que la enfermedad se extiende más allá del tracto respiratorio. hBoV está presente en el tracto gastrointestinal de niños con gastroenteritis, con o sin síntomas de infección respiratoria; la excreción fecal suma una nueva preocupación en relación a la transmisión de hBoV; la alta frecuencia de detección de hBoV en las heces de niños con gastroenteritis y la ausencia de algún otro patógeno intestinal sugieren que esta nueva especie de virus es un patógeno entérico, así como respiratorio.

El diagnóstico se realiza por PCR convencional y en tiempo real de ANF y LBA. A diferencia del hMPV no se ha logrado cultivar en células MK.

FAMILIA PICORNAVIRIDAE

RINOVIRUS

Los Rinovirus humanos son la causa de un tercio a la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio aproximadamente y son más comunes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La alta incidencia de la infección está relacionada con la existencia de un gran número de serotipos. Alrededor de 100 serotipos diferentes han sido clasificados y a causa de mutaciones al azar y de la selección inmune natural ocurre la emergencia de nuevos serotipos.

Son virus que pertenecen a la familia Picornaviridae, género Rinovirus. Son virus no envueltos, de forma esférica y con un genoma de RNA de simple cadena de polaridad positiva. Como grupo pueden ser distinguidos por su crecimiento óptimo a temperaturas reducidas (33°C) y su sensibilidad a la inactivación a pH bajo, típicamente entre 3-5.

La infección se disemina de persona a persona por contacto directo; a través de secreciones respiratorias contaminadas con el virus y a través del contacto con objetos ambientales o superficies contaminadas con dichas secreciones. Los casos se dan en otoño-invierno.

El periodo de incubación comienza con la eliminación de virus en las secreciones nasales y puede ser de 1 a 4 días. La enfermedad típica que produce la infección por Rinovirus es el resfriado común y se caracteriza clínicamente por la presencia de estornudo, obstrucción y secreción nasal, dolor faríngeo y otros síntomas como cefalea, tos y malestar general. En algunos casos pueden estar involucrados en otitis media aguda, sinusitis e infección del tracto respiratorio inferior.

El principal inconveniente a la hora del diagnóstico, es la diversidad antigénica. Aun no se ha identificado un antígeno común que pueda ser utilizado para identificar todos los serotipos. Por lo tanto, no hay métodos disponibles para la detección de antígenos y se utiliza el cultivo viral para su identificación.

OTROS VIRUS IMPLICADOS EN INFECCIONES RESPIRATORIAS

ENTEROVIRUS

Producen un cuadro denominado Herpangina. Es producida por varios tipos de Enterovirus, Coxsackie A (especialmente) aunque también Coxsackie B y Echovirus. Los casos se dan principalmente durante el verano y la complicación principal es la deshidratación ya que las úlceras y llagas de la boca impiden la alimentación. La población afectada son los niños entre 3-10 años y en menores de 5 años puede darse diarreas y vómitos.

HERPES VIRUS

Puede producir faringitis y dos síndromes respiratorios del tracto inferior. La traqueítis/bronconeumonía se da principalmente en pacientes con quemaduras e inmunocomprometidos. También puede darse en pacientes inmunocompetentes con intubación endotraqueal debido a cirugías recientes o por falla respiratoria y en individuos mayores con enfermedades respiratorias preexistentes.

La neumonía intersticial por Herpes es un síndrome poco común que se da en pacientes que se encuentran muy inmunodeprimidos como es el caso de los trasplantados de MO o los recién nacidos con infección diseminada.

CMV

Produce neumonía en pacientes inmunodeprimidos, en especial en aquellos trasplantados de MO. También es común en receptores de trasplante pulmonar, pero menos común en receptores de trasplantes de otros órganos sólidos. Frecuentemente está presente en pulmones de pacientes con VIH, pero rara vez produce cuadros de neumonía clínicamente significativos.

EBV

Faringitis (común); neumonía (raro).

VZV

Neumonía (inusual).

SARAMPIÓN

Crup y bronquiolitis (en menores de 2 años); neumonía (en <10% de los casos).