

XXV INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES

DR. FREDERICK G. HAYDEN

Características generales

Las infecciones respiratorias virales son una causa importante de morbilidad y de pérdida económica en todo el mundo; son la primera causa más común de enfermedad aguda y de consulta médica en los Estados Unidos, y la principal causa de muerte en los países en desarrollo. Las vías respiratorias pueden infectarse por diversos grupos de virus que producen síndromes que varían en severidad desde catarros leves hasta neumonías fulminantes.

AGENTES INFECCIOSOS

Los virus que infectan las vías respiratorias pueden dividirse en patógenos respiratorios primarios, cuya transmisión y replicación por lo general se limita a las vías respiratorias humanas [ver tabla 1], y a patógenos que afectan las vías respiratorias como parte de una infección sistémica o en ocasiones de reactivación local.¹ Este último grupo incluye tres tipos de virus: (1) los que causan neumonía en ocasiones en personas sanas pero con más frecuencia en los individuos inmunosuprimidos o personas embarazadas (v.gr., sarampión, varicela zoster), (2) los que afectan principalmente a huéspedes inmunosuprimidos como citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS), virus Epstein-Barr (VEB), herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y (3) varias infecciones zoonóticas poco comunes pero graves, como el *Hantavirus*^{2,3} y el *Morbillivirus* equino. Los virus respiratorios principales tienen una distribución global, infectan a las mucosas y se diseminan de persona a persona, aunque difieren en muchas características importantes, incluyendo su composición viral [ver tabla 1], su prevalencia estacionaria [ver tabla 2], la patogenia de la enfermedad y la disponibilidad de vacunas y agentes antivirales específicos.

Tabla 1 Características de los principales virus respiratorios humanos

Virus	Acido nucleico	Morfología viral	Cubierta	Tamaño (nm)	Número de tipos	Designación de las cepas
Adenovirus	ADNdc	Icosahédrica	No	65-80	49	1-49 Subgrupos A-F
Coronavirus	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	100-150	2	229E, OC43
Ortomixovirus Influenza A,B Influenza C	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	80-120	Muchos* Varios	Tres subtipos humanos A* (H1N1, N2N2, H3N2)
Paramixovirus Parainfluenza Sarampión Sincicial respiratorio	ARNcs	Pleomórfica esférica	Sí	150-200	4 1 1	1-4 Dos subgrupos (A, B)
Picornavirus Rinovirus Enterovirus	ARNcs	Icosahédrica	No	30	110+ 71	1-100+ Coxsackievirus A 1-23, ecovirus 1-32, coxsackievirus B 1-6, poliomielitis 3

* dc-doble cadena, cs-cadena simple

Los virus de la influenza se denominan por su tipo (A, B, C) localización de la cepa aislada, número de la misma, año de obtención y, para los virus de la influenza A, el subtipo (v. gr., ATexas/36/91[H1N1]).

En general, los virus respiratorios causan una enfermedad aguda que se resuelve en forma espontánea, aunque son comunes la afección de las vías respiratorias inferiores y ciertas complicaciones (v.gr., otitis media, sinusitis o exacerbaciones del asma o de la enfermedad pulmonar crónica).⁴ El diagnóstico se complica por el hecho de que la infección con uno de los virus respiratorios puede causar diversos síndromes clínicos, porque cada síndrome puede deberse a la infección por diversos virus y porque los síndromes con frecuencia se superponen. En consecuencia, el diagnóstico clínico es exacto solo bajo ciertas circunstancias, como durante una epidemia de influenza o en brotes de bronquiolitis por virus sincicial respiratorio (VSR). La correlación limitada entre el virus y el síndrome enfatiza la importancia de contar con técnicas rápidas para hacer un diagnóstico etiológico específico.

La prevalencia de las infecciones respiratorias virales se relaciona con el gran número de agentes causales, inmunidad incompleta con las reinfecciones frecuentes y, en el caso de virus de la influenza, cambios frecuentes en la antigenicidad. La frecuencia de la enfermedad respiratoria viral es más alta en los niños hasta los cuatro años de edad, disminuye en forma gradual en la adolescencia, aumenta de nuevo en los padres expuestos a niños y por lo general es baja en los ancianos.⁵ En las familias el adulto promedio contrae alrededor de tres a cinco enfermedades respiratorias agudas por año, y la cuarta parte de las mismas ocasionan consultas médicas. Este patrón relacionado con la edad refleja la adquisición gradual de inmunidad a algunos agentes, y el importante papel que tienen los niños en la transmisión de la infección. El principal reservorio para la mayoría de los virus respiratorios lo constituyen los niños escolares, que adquieren la infección en el salón de clase y la introducen a sus hogares.

Los virus respiratorios tienen diferencias significativas en el patrón estacional y de transmisión [ver *tabla 2*]. La presencia o ausencia de una cubierta lípida afecta la supervivencia del virus en el ambiente. En las áreas templadas, los virus con cubierta, como los de la influenza y coronavirus, son característicamente prevalentes durante los periodos medios de invierno de baja humedad relativa en el interior, mientras que los virus sin cubierta son más frecuentes en primavera y otoño, cuando la humedad relativa interior es alta. Aunque los virus respiratorios se diseminan de persona a persona, la importancia relativa de las diferentes rutas depende del virus. La diseminación de grandes gotas en distancias cortas (< 1 m) parece ser común para muchos virus. Algunos, incluyendo rinovirus y VSR, pueden diseminarse por contacto manual con piel y fomites contaminados, con inoculación subsecuente a la mucosa nasal o a la conjuntiva.⁶ La transmisión de estos virus puede reducirse por medio del lavado cuidadoso de las manos y evitando la autoinoculación. Los virus como el de la influenza y los adenovirus se diseminan con eficiencia en partículas de aerosol pequeñas. Varios virus respiratorios causan epidemias de infección en poblaciones cerradas, incluyendo hospitales, guarderías y asilos.

Tabla 2 Características epidemiológicas de los principales virus respiratorios humanos

Virus	Periodo de incubación (días)	Modo principal de diseminación*	Estación de incidencia máxima	Patógeno nosocomial
Adenovirus	4-7	Aerosol	Verano	Sí
Coronavirus	2-5	Gotas	Invierno y primavera	Poco
Influenza A, B	1-4	Aerosol	Invierno	Importante
Parainfluenza	3-6	Gotas	Otoño (primavera y verano para el virus parainfluenza 3)	Sí
Sincicial respiratorio	2-8	Manos, gotas	Otoño tardío, inicio de primavera	Importante
Rinovirus	1-5	Manos, gotas	Inicio de otoño, primavera tardía	Sí

* La mayoría de los virus respiratorios pueden tener múltiples vías de transmisión (i.e., directa, fomites, gotas grandes y partículas pequeñas en aerosol).

PATOGENIA DE LA INFECCION

Aunque la magnitud de la replicación viral corresponde a la severidad de la enfermedad en la mayoría de los virus respiratorios, la patogenia de la infección difiere para los diversos grupos. Los rinovirus y los coronavirus típicamente se asocian con síntomas respiratorios altos, mientras que los virus de la influenza, VSR, parainfluenza y adenovirus con frecuencia afectan también las vías respiratorias bajas. Los virus provocan también cantidades diferentes de daño celular. La traqueobronquitis y el daño al epitelio respiratorio son típicos de la influenza. En la neumonía por influenza los cambios patológicos tempranos incluyen exudado intralveolar inflamatorio y hemorragia, formación de membranas hialinas y neumonitis intersticial. Por el contrario, el daño a la mucosa nasal es modesto durante los catarros por rinovirus o coronavirus. Las manifestaciones de la enfermedad se asocian con daño a las vías respiratorias causado por el virus y con respuestas del huésped ante la infección, incluyendo respuestas inmunológicas específicas, liberación de mediadores de la inflamación y reflejos neurogénicos. Por ejemplo, se encuentra aumento en los niveles de histamina, leucotrieno C4, proteína eosinofílica catiónica e IgE viral específica en las secreciones respiratorias de niños con bronquiolitis por VSR. En los catarros por rinovirus, las concentraciones de bradicinina, interleucina-1 (IL-1), IL-6 e IL-8 aumentan en

las secreciones nasales.

Además, las infecciones por virus respiratorios pueden alterar los patrones de colonización bacteriana, aumentar la adherencia bacteriana al epitelio respiratorio, reducir la depuración mucociliar y alterar la fagocitosis bacteriana por las células del huésped. El daño a las defensas del huésped puede facilitar la infección bacteriana en áreas normalmente estériles, como los senos paranasales, el oído medio y las vías respiratorias inferiores.

Para muchos virus respiratorios, la presencia de anticuerpos neutralizantes en el suero y en las secreciones respiratorias correlaciona con protección contra la infección. En general, la inmunidad es duradera y la reinfección es menos común en grupos de virus con muchos serotipos (v.gr., rinovirus y adenovirus) que en los que solo tienen algunos. Aunque la reinfección es frecuente con los virus parainfluenza y sincicial respiratorio, la severidad suele disminuir con cada episodio. Además de las respuestas humorales, la inmunidad mediada por células parece ser importante para recuperarse de la infección por ciertos virus respiratorios. En los pacientes trasplantados y en otros huéspedes muy inmunosuprimidos, se ha reconocido infección prolongada y enfermedad pulmonar severa con virus parainfluenza, VSR, sarampión, adenovirus y, con menos frecuencia, virus de la influenza.⁷

DIAGNOSTICO DE LABORATORIO

La mayoría de los virus respiratorios pueden aislarse del frotis, material de lavado, aspirado, expectoración u otras muestras nasales, faríngeas y de las vías respiratorias inferiores. Sin embargo, algunos virus respiratorios crecen con lentitud [*ver tabla 3*], y la mayoría están presentes en títulos más bajos en adultos que en niños. Por lo tanto, puede requerirse más tiempo en las muestras en los adultos para aislar el virus. Debido a que las fluctuaciones en la temperatura y el congelamiento pueden ocasionar pérdida de la infectividad, las muestras deben transportarse a temperatura del refrigerador (4°C) o en hielo húmedo. El cultivo celular por inoculación seguido de detección antigénica tiene una sensibilidad del 80 por ciento o mayor al primer o segundo días para adenovirus, virus de la influenza, parainfluenza y VSR.⁸

Tabla 3 Métodos de laboratorio para diagnosticar infecciones respiratorias virales

Virus	Origen de la muestra	Tiempo de aislamiento en el cultivo celular (días)	Métodos de detección rápida	Ensayos serológicos comunes
Adenovirus	Vías respiratorias, faringe, conjuntiva, orina, heces, sangre	2-10	IEE, IF, RCP	FC
Coronavirus	Nariz	No de rutina	No de rutina (TI y RCP) IEE, IF, TI y RCP	No de rutina (ELISA), FC, IHA, ELISA, NT
Influenza A, B	Nariz, faringe, vías respiratorias bajas	2-5	IF, TI y RCP	FC, IHA, ELISA
Parainfluenza	Nariz, vías respiratorias bajas	3-14	IEE, IF, TI y RCP	FC, ELISA, NT
Sincicial respiratorio	Nariz, vías respiratorias bajas	3-14	No de rutina	No de rutina (NT)
Rinovirus	Nariz	2-7	(TI y RCP)	

FC-fijación del complemento EIE-ensayo inmunoenzimático ELISA-ensayo inmunosorbente ligado a enzima IHA-inhibición de la hemaglutinación IF- inmunofluorescencia NT- neutralización RCP-reacción en cadena de la polimerasa TI-transcriptasa inversa

Las pruebas de inmunofluorescencia de células respiratorias exfoliadas y de inmunoensayo enzimático para antígenos virales son sensibles y específicas para detectar algunos virus, pero no suelen usarse de rutina. Excepto para los virus que son más difíciles de aislar, como VSR, estas técnicas suelen tener menos sensibilidad que el cultivo celular. Las pruebas comerciales de inmunoensayo son eficaces para detectar al virus de la influenza A y al VSR en muestras pediátricas. El inmunoensayo enzimático tiene una especificación del 60 a 90 por ciento para detectar el antígeno de la influenza A en las secreciones de las vías respiratorias superiores, dependiendo del tipo de muestra, y puede realizarse en 20 minutos.⁹ Sin embargo, en los adultos las muestras nasofaríngeas no son un medio sensible para detectar al antígeno del VSR y la serología es un medio más sensible que el cultivo celular.¹⁰ Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos se emplean cada vez más y suelen ser más sensibles que el aislamiento del virus, aunque aún no están disponibles en el comercio.¹¹

El diagnóstico serológico requiere de muestras pareadas y es intrínsecamente más lento que los métodos directos. La serología no está disponible de rutina para las infecciones por coronavirus y rinovirus. Varias técnicas serológicas, como la neutralización, la inhibición de la hemaglutinación, la fijación del complemento y el ensayo inmunsorbente ligado a enzimas (ELISA), son útiles para medir anticuerpos. La medición de anticuerpos fijadores del complemento suele ser menos sensible que otros métodos y no proporciona un diagnóstico específico del serotipo. Por ejemplo, la prueba de fijación del complemento que utiliza proteínas internas tipo-específicas detecta un aumento en alrededor del 70 por ciento de las infecciones por virus de la influenza, mientras que los aumentos en los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación son específicos del subtipo y ocurren en el 80 por ciento o más de los casos. Por lo general el ELISA (ensayo inmunsorbente ligado a enzimas) es más sensible tanto para virus de la influenza como para VSR. El uso combinado de cultivos, detección antigénica y serología proporciona la mayor exactitud para los patógenos respiratorios importantes en los adultos hospitalizados.

Síndromes clínicos

CATARRO COMUN

El catarro común suele ser una enfermedad leve de las vías respiratorias superiores que afecta la rinofaringe y los senos paranasales. Los rinovirus causan más del 40 por ciento de estos cuadros, los coronavirus, que ocasionan el 10 a 20 por ciento, son los patógenos más importantes. También contribuyen los VSR, parainfluenza, influenza, adenovirus y algunos enterovirus. Los adultos con catarro por rinovirus típicamente tienen síntomas importantes de las vías respiratorias superiores (i.e., estornudos, rinorrea, obstrucción nasal, ardor faríngeo y tos) y con frecuencia sufren cefalea, pero pocas molestias generales excepto cierto malestar. La rinorrea suele ser clara al inicio, pero puede volverse purulenta después. Los síntomas suelen ser más importantes por la mañana. Los datos físicos son inespecíficos e incluyen rinorrea y eritema de la mucosa. La afección de las vías respiratorias inferiores y la fiebre son más frecuentes en niños pequeños. El diagnóstico en la práctica suele basarse en los datos clínicos. El diagnóstico diferencial incluye rinitis alérgica, nasofaringitis bacteriana en los niños y, en casos raros, difteria nasal o infección nasal bacteriana en adultos.

Debido a que cerca del 50 por ciento de los catarros duran más de una semana y el 25 por ciento hasta dos, con frecuencia no es claro si ha ocurrido una sinusitis bacteriana agregada. Hasta el 80 por ciento de los catarros no complicados tienen alteraciones sinusales reversibles demostrables por tomografía computada, pero solo el 0.5 a 2.0 por ciento de los catarros se complican por infección sinusal bacteriana evidente.¹² La presencia de fiebre, rinorrea purulenta, tos productiva o expectoración purulenta, aumento de los síntomas o malestar después de una semana, o dolor localizado, sugieren la posibilidad de una infección agregada. La transiluminación de los senos paranasales, en especial cuando se realiza en forma adecuada en pacientes sin sinusitis previa, es un procedimiento útil. La otitis media complica alrededor del dos por ciento de los catarros en los adultos y el cinco por ciento de los catarros en los niños. Las infecciones respiratorias virales, en especial los catarros por rinovirus, se asocian con hasta un 85 por ciento de exacerbaciones del asma en adolescentes y 40 a 60 por ciento en adultos.⁴

El tratamiento es sintomático y se basa en el uso de remedios individuales para tratar síntomas específicos. Las gotas nasales de solución salina pueden ser útiles para las secreciones obstructivas, en especial en niños pequeños, y las gárgaras con solución salina tibia disminuyen el ardor faríngeo. Los descongestivos tópicos como la fenilefrina y la oximetazolina (de acción más prolongada) provocan alivio rápido de la obstrucción nasal, pero pueden asociarse con congestión de rebote y posible irritación faríngea. Los descongestivos orales como la pseudoefedrina proporcionan alivio parcial de la obstrucción nasal, pero pueden provocar ansiedad e insomnio en algunos pacientes. No es claro si los vasoconstrictores tópicos u orales alteran los riesgos de complicaciones bacterianas. Los antihistamínicos orales de primera generación, como la clorfeniramina y el clemastine, disminuyen los estornudos y, en menor grado, la rinorrea, quizá por sus efectos anticolinérgicos, pero causan sedación excesiva. Los antihistamínicos no sedantes, como la terfenadina y el astemizol, no son eficaces para los síntomas del catarro en personas no alérgicas. El ipratropio intranasal, un anticolinérgico cuaternario, disminuye la rinorrea asociada con el frío en alrededor del 30 por ciento y puede disminuir también los estornudos. La sequedad nasal excesiva puede asociarse con moco con estrías sanguinolentas.¹³ Los supresores de la tos, como la codeína o el dextrometorfán, pueden usarse si la tos es severa y dificulta el sueño. La supresión de la tos debe ser cautelosa en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

FARINGITIS, LARINGITIS Y BRONQUITIS

La faringitis suele asociarse con los mismos virus que provocan el catarro común y ocurre con frecuencia. La faringitis es una molestia importante en personas con infecciones por adenovirus y virus de la influenza. Los enterovirus también son causa importante de fiebre y faringitis durante el verano y el inicio del otoño. Algunas infecciones se asocian con un enantema característico, como las vesículas y úlceras en el paladar causadas por la herpangina debida a coxsackievirus, la estomatitis o faringitis ulcerativa aguda provocada por VHS o la faringitis exudativa relacionada con mononucleosis por VEB. Existe faringitis en la infección primaria por VIH. Sin la coriza, es más probable que ocurra faringitis causada por estreptococos del grupo A y otros estreptococos, *Chlamydia* o *Mycoplasma*, y se requieren estudios microbiológicos para su diferenciación. Otras causas de faringitis exudativa incluyen bacterias anaeróbicas mixtas (angina de Vincent) y *Corynebacterium diphtheriae*. En la mayoría de los casos de faringitis viral el tratamiento es sintomático, aunque la estomatitis por VHS responde a aciclovir. Con frecuencia se presenta disfonía por laringitis durante las infecciones virales agudas, y es más común en las causadas por virus que afectan las vías respiratorias inferiores. El tratamiento principal consiste en reposo de la voz. La papilomatosis laríngea en adultos de edad avanzada puede manifestarse por disfonía.

La bronquitis aguda se manifiesta por ser como tos severa o prolongada que suele ser no productiva o se asocia con expectoración mucosa escasa. La bronquitis puede ser secundaria a infección por cualquiera de los virus respiratorios, en especial los que afectan las vías respiratorias inferiores, y cada infección puede provocar exacerbación de la vía respiratoria previa, incluyendo bronquitis crónica, enfisema, asma y fibrosis quística. El virus herpes simple puede causar broncoespasmo y traqueobronquitis ulcerativa en

personas inmunocompetentes¹⁴ y, con más frecuencia, en inmunosuprimidos. Los mecanismos de producción de tos incluyen daño viral directo a la mucosa respiratoria, liberación de mediadores de la inflamación, mayor producción o menor eliminación de secreciones respiratorias o ambos, y estimulación de los receptores irritativos de las vías respiratorias. La infección puede aumentar también la hiperreactividad de las vías respiratorias, con mayor sensibilidad al aire frío y contaminantes como el humo. El diagnóstico diferencial de bronquitis viral aguda incluye infecciones bacterianas, por micoplasmas, clamidias y tosferina. El tratamiento de la bronquitis aguda en personas por lo demás sanas se dirige a suprimir la tos.

INFLUENZA

El síndrome de influenza se caracteriza por síntomas generales de aparición rápida, incluyendo fiebre, calosfríos, postración, mialgias y cefalea, que se asocian con síntomas de las vías respiratorias. Los síntomas sistémicos tienden a dominar durante los primeros días de la enfermedad, mientras que las molestias respiratorias (ardor faríngeo temprano y después tos) predominan después. Son comunes la tos persistente no productiva, la fatiga fácil y la astenia durante la segunda semana de la enfermedad.

Los virus epidémicos de la influenza A y B son las causas principales del síndrome de influenza, pero otros virus respiratorios pueden causar manifestaciones clínicas semejantes. El tratamiento habitual es sintomático, incluyendo reposo en cama, hidratación oral, antipiréticos y antitusígenos. El tratamiento antiviral específico con amantadina o rimantadina oral es eficaz para tratar la infección por virus de la influenza A si se administra pronto durante el curso de la enfermedad.¹⁵ La fiebre debe tratarse en los pacientes en los que pueda contribuir a la enfermedad, como los niños con convulsiones febriles previas o en pacientes con cardiopatía. Debe evitarse la aspirina en los pacientes pediátricos por la posible asociación con el síndrome de Reye.

CROUP

El croup, o laringotraqueobronquitis, es un síndrome pediátrico característico en el que existe tos metálica, estridor inspiratorio, disnea y disfonía. Los síntomas con frecuencia son precedidos por varios días de enfermedad de las vías respiratorias inferiores y, típicamente, empeoran durante la noche. El croup se observa principalmente en niños menores de cinco años y se asocia con infecciones por virus parainfluenza y, menos frecuente, VSR, virus de la influenza, adenovirus o rinovirus.¹⁶ El sarampión es una causa importante de croup severo. El croup espasmódico agudo es un síndrome semejante en niños que presentan ataques recurrentes precipitados por infecciones virales, alergias o quizá otros factores. El diagnóstico diferencial incluye aspiración por cuerpo extraño o traumatismo, epiglotitis o traqueítis bacteriana, absceso localizado y angioedema.

La inflamación de la laringe y la traquea con angostamiento subglótico causa obstrucción localizada, que aumenta con la inspiración relacionada a la localización extratorácica de la obstrucción y a la complianza de las paredes de las vías respiratorias en los niños. Además, ocurren cambios inflamatorios en toda la

vía respiratoria baja. Los síntomas suelen abatirse en tres a cuatro días y pueden tratarse en casa. La corrección de la hipoxemia es esencial para pacientes hospitalizados. La epinefrina racémica en aerosol proporciona un beneficio temporal para la personas con estridor persistente. Los esteroides sistémicos parecen ser eficaces en la enfermedad moderada a severa y acortan la hospitalización. Los esteroides inhalados son benéficos en casos menos serios.

BRONQUIOLITIS

La bronquiolitis es un padecimiento inflamatorio agudo de las vías respiratorias pequeñas que ocurre típicamente en niños menores de dos años y se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias con sibilancias, hiperinflación y atelectasias. Se asocia en forma estrecha con la infección por VSR, que se detecta en alrededor del 75 por ciento de los niños hospitalizados por bronquiolitis, y menos con virus parainfluenza, de la influenza, rinovirus y adenovirus. La incidencia máxima se encuentra entre dos y seis meses de edad, y más del 80 por ciento de los casos ocurren durante el primer año de vida. Después de varios días de coriza y fiebre los pacientes presentan insuficiencia respiratoria aguda, sibilancias, tos y, con frecuencia, estertores inspiratorios. En los casos leves los síntomas se resuelven en varios días, aunque puede ocurrir enfermedad prolongada en infantes prematuros o pacientes con trastornos cardiopulmonares subyacentes. El principal diagnóstico diferencial es el asma, que es poco común en menores de un año.

El síndrome se relaciona con destrucción viral del epitelio respiratorio y se asocia con inflamación mononuclear peribronquial, quizá en parte mediada inmunológicamente, en presencia de vías respiratorias muy angostas. La obstrucción bronquiolar causa colapso distal o atrapamiento aéreo y alteración en el intercambio de gases. La corrección de la hipoxemia es el aspecto más importante en el tratamiento de la bronquiolitis por VSR.¹⁷ Los broncodilatadores, los esteroides y los antibióticos de rutina no han demostrado tener valor. Está disponible la ribavirina en aerosol para los niños hospitalizados con bronquiolitis o neumonía por VSR, pero es un tratamiento costoso cuya utilidad no se ha demostrado.¹⁸

NEUMONIA

Las infecciones virales se asocian con por lo menos el 10 a 15 por ciento de los casos de neumonía adquirida en la comunidad en los adultos hospitalizados y con hasta la mitad de los casos de niños hospitalizados.¹⁹ La importancia relativa de los diferentes virus depende mucho de la estación, edad y estado inmunológico. Los virus de la influenza A, y menos de la influenza B, son la causa más común de neumonía viral adquirida en la comunidad en adultos, y provocan alrededor de la mitad de los casos demostrados de neumonía viral. En los niños menores de tres años el VSR provoca alrededor del 50 por ciento de todos los casos de neumonía, aunque el virus parainfluenza 3 también es frecuente. Los virus de parainfluenza, los adenovirus, los rinovirus y los coronavirus han sido implicados como causa de neumonía en niños y adultos. Los virus respiratorios llegan al pulmón por diseminación contigua desde las vías superiores o por inhalación de aerosol en partículas pequeñas. Dependiendo del agente, los virus

no respiratorios infectan el parénquima pulmonar por diseminación hematógica o, con menos frecuencia, por diseminación desde la vía traqueobronquial.

Los datos clínicos y radiográficos de los casos de neumonía viral no son característicos. A menos que exista un exantema típico de sarampión o varicela, el diagnóstico del agente etiológico requiere de estudios virológicos apropiados. Aunque se considere que los virus pueden ser una posibilidad en las neumonías atípicas en pacientes con cuentas de leucocitos normales e infiltrados difusos en parches, la apariencia clínica y radiológica no es distinguible de la infección bacteriana, y son comunes las infecciones mixtas. Por lo general no es posible distinguir desde el punto de vista clínico a las neumonías virales puras de las neumonías mixtas viral-bacteriana y a las infecciones virales de las vías traqueobronquiales con una neumonía bacteriana agregada. El tratamiento es principalmente de apoyo, el apoyo ventilatorio y el uso de presión positiva en las vías aéreas han mejorado el pronóstico para los pacientes con neumonía viral extensa. La amantadina o la rimantadina para la influenza A y la ribavirina para el VSR y quizá para el virus de la parainfluenza o de la influenza son los únicos tratamientos antivirales específicos disponibles en la actualidad.

Huéspedes inmunosuprimidos

El patrón de los patógenos virales es considerablemente diferente en los huéspedes inmunosuprimidos por el riesgo en éstos de reactivación de un virus latente (v.gr., VHS, CMV o adenovirus) o la exposición a virus exógenos durante el trasplante de órganos u otras actividades. Además, el aislamiento de ciertos virus (v.gr., herpesvirus o adenovirus) de las secreciones respiratorias no es necesariamente diagnóstico porque la presencia de estos virus puede reflejar liberación asintomática. En los pacientes inmunosuprimidos los lavados broncoalveolares demuestran virus en la mitad de los casos de neumonía aguda.²⁰ El CMV es el que se detecta con más frecuencia, siendo responsable de más del 80 por ciento de los casos, y menos del 10 por ciento corresponden a VHS o a otros virus respiratorios. En los pacientes inmunosuprimidos los virus de la influenza, parainfluenza, VSR y adenovirus pueden causar neumonía severa de adquisición nosocomial y casi siempre asociada con enfermedad de las vías respiratorias altas.⁷ La presencia de virus en la comunidad y de cuadro clínico de otitis, sinusitis u otros síntomas de las vías respiratorias superiores sugiere la posibilidad de infección por estos agentes.

Se recomienda el uso de aciclovir para pacientes con neumonía por VHS o virus varicela-zoster. El ganciclovir, combinado con inmunoglobulina, parece ser eficaz para reducir la mortalidad asociada con neumonía por citomegalovirus en pacientes con trasplante de médula. La ribavirina en aerosol y la inmunoglobulina pueden ser eficaces para neumonías por VSR en estos pacientes, y se ha empleado ribavirina en aerosol e intravenosa en casos graves de sarampión.

Síndrome pulmonar por hantavirus

En mayo de 1993 se detectó una epidemia de enfermedad respiratoria aguda y fatal en adultos previamente sanos que residían en el suroeste de los Estados Unidos. El agente causal es un hantavirus

recién detectado, denominado en la actualidad virus "sin nombre". El principal reservorio animal del virus sin nombre es el ratón del venado, *Peromyscus maniculatus*. Las infecciones humanas ocurren por inhalación de aerosoles de las excretas infectadas. Por lo menos otros dos agentes del síndrome pulmonar por hantavirus (SPH) se han aislado en otras partes de Norteamérica (el virus del canal Black Creek del ratón del algodón [*Sigmodon hispidus*] y el virus Bayou de la rata del arroz). El hallazgo de varios virus sugiere que aún pueden encontrarse otros agentes y síndromes clínicos. La mayoría de los casos de SPH han ocurrido en adultos jóvenes o de edad media sin una enfermedad subyacente. El mayor número de casos se ha presentado en Nuevo México, Arizona y California, pero también se han identificado casos en la región occidental de Norteamérica y esporádicamente en los estados del este. El periodo de incubación varía de 12 a 16 días (con rango de cuatro a 42). La historia de exposición a un ambiente rural, a roedores a sus madrigueras o el trabajo agrícola puede sugerir el diagnóstico.

La enfermedad es causada principalmente por aumento en la permeabilidad de los vasos del endotelio pulmonar, que parece de origen inmunológico. Por lo general se encuentran anticuerpos séricos en el momento del inicio, lo que apoya la suposición de un proceso inmunopatológico responsable. La microscopía muestra edema intralveolar, escasos signos de inflamación aguda o membranas hialinas y ausencia de necrosis. Se ha identificado el antígeno viral en las células endoteliales de los capilares de muchos órganos, pero las células están intactas.

El SPH comienza con una fase prodrómica que dura tres a seis días antes de la hospitalización del paciente. Casi siempre existen fiebre y mialgias, y los síntomas gastrointestinales pueden ser importantes (i.e., náusea, vómito y dolor). A diferencia de la influenza, la tos o los síntomas respiratorios son poco frecuentes. La fase cardiopulmonar se caracteriza por tos progresiva, disnea, fiebre e hipotensión que progresa con rapidez. Estas manifestaciones son causadas por fuga de los capilares pulmonares y desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico. Son comunes la hemoconcentración, la trombocitopenia, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina con fibrinógeno normal, la elevación de la deshidrogenasa láctica y de la aspartato aminotransferasa. Puede existir leucocitosis importante ($> 25,000/\text{mm}^3$), pudiendo presentarse tanto precursores mieloides inmaduros como linfocitosis atípica. Suelen desarrollarse infiltrados difusos bilaterales de rápida evolución en un paciente con corazón de tamaño normal en 48 horas. Los infiltrados lobares focales sugieren neumonía bacteriana. El diagnóstico específico se realiza por serología, tinción inmunohistoquímica de los tejidos o reacción en cadena de polimerasa de la transcriptasa inversa para ARN de hantavirus en sangre o tejidos.

Ocurren edema pulmonar progresivo e insuficiencia respiratoria en el 80 a 90 por ciento de los pacientes en el primero a segundo día de hospitalización. El gasto cardíaco bajo y la resistencia vascular sistémica normal a elevada contrastan con los datos de los pacientes con sepsis bacteriana. El tratamiento se basa en la corrección de la hipoxemia y la hipotensión. Es preferible el uso temprano de agentes inotrópicos y vasopresores a la administración de líquidos para mantener la perfusión tisular. Se ha intentado el tratamiento antiviral específico con ribavirina intravenosa, pero su valor en los pacientes con SPH es incierto, y en la actualidad se realiza un estudio controlado al respecto. La mortalidad es cercana al 50 por ciento y la mayoría de las muertes se deben a hipotensión intratable y arritmias asociadas. En los

sobrevivientes la recuperación suele ser muy rápida y aparentemente completa.

Adenovirus

Los adenovirus causan diversos síndromes de las vías respiratorias, que varían de fiebre faringoconjuntival (una enfermedad del verano que suele contraerse al nadar en agua contaminada) hasta neumonía severa en niños, pacientes inmunosuprimidos y, con poca frecuencia, adultos sanos. La epidemia de la enfermedad respiratoria aguda y de las neumonías causadas por adenovirus se conoce bien desde hace décadas por estudios en reclutas militares.

CLASIFICACION

Los adenovirus son virus ADN de tamaño mediano y sin cubierta, de los cuales 49 tipos antigénicos (divididos en seis subgrupos) se asocian con infecciones humanas. La cubierta proteica del virus está compuesta de subunidades hexagonales y pentagonales (capsómeros) con fibras largas en cada vértex, que son los sitios de unión a la célula huésped. Los antígenos tipo específicos, que originan los anticuerpos neutralizantes, se localizan en los hexones y las fibras de la cápside. Los hexones también contienen un antígeno específico de grupo con reactividad cruzada entre la mayoría de los adenovirus. Solo alrededor de la mitad de los serotipos causan enfermedad. La inmunidad es causada por la presencia de anticuerpos neutralizantes tipo específicos.

EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones por adenovirus pueden ser endémicas o epidémicas. Los serotipos con número más pequeño suelen infectar lactantes y niños pequeños. Otros tipos (v.gr., 3, 4 y 7) se adquieren en fases más tardías de la vida y se asocian de modo típico con enfermedad respiratoria epidémica. Además de la transmisión por contacto directo con secreciones respiratorias o aerosoles infectados, ocurre transmisión fecal-oral. La infección puede adquirirse por inoculación faríngea, conjuntival, o ambas, a partir de agua contaminada. La infección por adenovirus ocurre durante todo el año, pero con frecuencia se reconoce durante el verano en asociación con epidemias de faringitis o bronquitis. La transmisión nosocomial está bien demostrada, incluyendo grandes brotes de queratoconjuntivitis epidémica.²¹ Es probable que los adenovirus sean responsables de alrededor del cinco por ciento de todas las infecciones respiratorias agudas en adultos civiles. Ocurren infecciones persistentes en las amígdalas y el tubo digestivo, es común la eliminación viral prolongada en los huéspedes inmunosuprimidos (en especial por serotipos con numeración alta) y del tubo digestivo de los niños.

ENFERMEDAD CLINICA

El periodo de incubación de la infección por adenovirus de las vías respiratorias suele ser de cuatro a siete días, aunque puede ser mayor. La enfermedad respiratoria por adenovirus típicamente causa faringitis y traqueobronquitis moderada a severa, en ocasiones exudativa. La fiebre y los síntomas

sistémicos suelen ser prominentes, y son comunes la rinitis, adenitis cervical y conjuntivitis folicular. La fiebre faringoconjuntival suele asociarse con los serotipos 3, 4 y 7, y tiende a manifestarse con menos frecuencia por síntomas de vías respiratorias bajas que la enfermedad respiratoria aguda por adenovirus. En los lactantes y niños pequeños las infecciones causan también un síndrome semejante al de la tosferina, croup y bronquiolitis.

La neumonía por adenovirus es semejante a otras neumonías virales y suele comenzar con faringitis, fiebre y adenopatía cervical (puede o no existir conjuntivitis), diseminándose después para afectar a las vías respiratorias y los pulmones. Son comunes la faringitis, rinitis y los infiltrados intersticiales bilaterales o alveolares, aunque también ocurren consolidación focal o derrames. Las complicaciones agudas incluyen leucopenia, linfocitopenia, trombocitopenia, rabdomiolisis, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal e infección bacteriana agregada. Los supervivientes pueden adquirir enfermedad pulmonar restrictiva, bronquiectasias y, en especial en niños, bronquiolitis obliterante. La mortalidad en los pacientes con trasplante de médula ósea y neumonía por adenovirus es hasta de 60 por ciento.²² La presencia de células con grandes inclusiones basofílicas intranucleares (células manchadas) puede proporcionar un diagnóstico histopatológico temprano. Diversos serotipos se han recuperado de las heces, orina y muestras de secreciones respiratorias de pacientes inmunosuprimidos.²³

Los adenovirus se asocian también con infecciones extrarrespiratorias, incluyendo queratoconjuntivitis epidémica, hepatitis e infecciones genitourinarias en huéspedes inmunosuprimidos, miocarditis, artritis, meningoencefalitis y, en especial en niños, cistitis hemorrágica, adenitis mesentérica, intususcepción y gastroenteritis.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se dispone de un tratamiento antiviral con valor comprobado, pero se ha usado la ribavirina, ganciclovir o inmunoglobulina por vía intravenosa para tratar las infecciones severas. El nucleótido de cidofovirus activo in vitro. Por lo demás, el tratamiento es de sostén. Las vacunas de virus vivos atenuados para los adenovirus tipos 4 y 7 se usan en la población militar, pero no están autorizadas para civiles. Estas vacunas, que se administran en cápsulas con capa entérica, han controlado la enfermedad respiratoria aguda en poblaciones militares. Otras medidas de control incluyen la clorinación del agua de las albercas, el lavado cuidadoso de manos y, en el caso de queratoconjuntivitis nosocomial, el uso de guantes y equipo de esterilización adecuado.

Coronavirus

Los coronavirus son la segunda causa demostrada más frecuente de catarro común. Estos virus son ARN virus con cubierta y de tamaño moderado, llamados así por sus proyecciones en la superficie en forma de clavos, que recuerdan una corona.³⁴ Se han detectado dos tipos antigénicos de coronavirus humanos [ver *tabla 1*]. La obtención de cultivos en traquea embrionaria humana es el método más sensible para recuperar los coronavirus, pero este método no siempre está disponible. Los coronavirus causan el cuatro

a 15 por ciento de los casos de enfermedad respiratoria aguda al año, y hasta el 35 por ciento durante los periodos pico. La mayoría de la actividad de los coronavirus ocurre en invierno e inicios de la primavera, pero se han detectado infecciones durante todo el año. La inmunidad contra la infección es breve y las reinfecciones son comunes.

El periodo de incubación de los catarros por coronavirus varía de dos a cinco días, mayor que el de los catarros por rinovirus. La infección produce una enfermedad de tipo coriza típica que es indistinguible de la causada por otros virus, y los síntomas generales no son raros. Las manifestaciones de las vías respiratorias bajas incluyen neumonía en niños y reclutas militares y exacerbación del asma en niños y enfermedad crónica de las vías respiratorias en adultos. Las asociaciones reportadas con enfermedad gastrointestinal, incluyendo enterocolitis en los lactantes y esclerosis múltiple no se han comprobado.

No se dispone de antivirales o vacunas eficaces. El interferón alfa intranasal es protector en los catarros por coronavirus inducidos de modo experimental. El tratamiento es sintomático.

Virus de la influenza

Los virus de la influenza A o B causan epidemias de severidad variable casi cada invierno, durante los cuales las tasas de enfermedad son de 10 a 15 por ciento en adultos y mayores en niños. En los Estados Unidos la influenza causa un promedio de más de 20,000 fallecimientos y más de 200,000 defunciones durante cada epidemia. La aparición de una nueva cepa para la que la población no tiene inmunidad puede ocasionar epidemias mundiales o pandemias. Las cepas pandémicas provocan diseminación global en varios meses, con tasas mayores de infección en los grupos de población más susceptibles por la edad. En los últimos 100 años han ocurrido cinco pandemias, la más severa fue la española o porcina que ocurrió en 1918 y 1919 y que causó más de 20 millones de fallecimientos en todo el mundo. Es muy probable que en el futuro ocurran más pandemias.

CLASIFICACION

Los virus de la influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y consisten en los tipos A, B y C.²⁵ Estos virus, de tamaño mediano, con cubierta y con una sola cadena de ARN contienen ocho segmentos génicos. El genoma natural segmentado es el responsable de los rearrreglos de los segmentos de ARN entre dos virus de la influenza durante la infección dual y facilita la variación antigénica. Las puntas glucoproteicas de la superficie procesan la actividad de la hemaglutinina o de la neuraminidasa. La hemaglutinina media los eventos tempranos en la replicación, en forma específica la fijación celular y la fusión de los virus y las membranas celulares. Al romper los residuos terminales de ácido siálico, la neuraminidasa promueve la liberación del virus de las células infectadas y quizá la penetración por medio de las secreciones respiratorias. Los anticuerpos contra la neuraminidasa inhiben la liberación de los virus de las células y correlacionan con menor severidad de la enfermedad, más que con prevención de la infección. Los virus de la influenza A humana se clasifican a su vez en tres subtipos (H1N1, H2N2 y H3N2) con base en sus proteínas de superficie. Los virus de la influenza C tienen siete segmentos génicos

y no tienen neuraminidasa.

Las glucoproteínas de superficie inducen respuestas inmunes tanto humorales como celulares y son responsables de los cambios en la antigenicidad de los virus de la influenza. Los cambios o desplazamientos antigénicos se refieren a cambios relativamente menores que ocurren con frecuencia (por lo general cada dos años) y en forma secuencial debido a la presión inmunológica selectiva de la población. Estos se deben a mutaciones puntiformes en el segmento correspondiente de ARN. Los cambios antigénicos mayores se presentan cuando aparece un virus de la influenza en una población que no tiene inmunidad para el mismo. Estos cambios antigénicos ocurren solo en los virus de la influenza A y se explican por la adquisición de nuevos segmentos génicos. Pueden ocurrir por reordenamiento génico durante las infecciones duales tanto en humanos como en animales o por la reintroducción de un virus que no había circulado en forma reciente en la población humana. A diferencia de los virus de la influenza B y C, muchos virus de la influenza A, que representan 15 subtipos de hemaglutinina y nueve de neuraminidasa, infectan a los animales, en especial a los pájaros acuáticos.

EPIDEMIOLOGIA

La influenza epidémica ocurre cada año en las regiones templadas, típicamente entre los meses de diciembre y marzo en el hemisferio norte, después de la reintroducción de virus cada año.²⁶ La actividad de la influenza puede ser de todo el año en los trópicos. Las epidemias regionales causadas por una cepa en particular casi siempre son breves (seis a ocho semanas), aunque las infecciones sucesivas por virus de la influenza diferentes pueden provocar actividad duradera. La actividad de la influenza en la comunidad se caracteriza por un mayor contacto médico para las enfermedades respiratorias febriles, mayor ausentismo escolar y laboral, incremento subsecuente en las hospitalizaciones por neumonía y otros trastornos cardiopulmonares, y con frecuencia incremento en la mortalidad. Las hospitalizaciones por neumonía aumentan en dos a cinco veces en los pacientes de alto riesgo. Más del 50 por ciento de las hospitalizaciones extra y del 80 por ciento de los fallecimientos ocurren en personas de 65 o más años de edad, en los que la mortalidad es 30 a 50 veces más alta que en los adultos jóvenes.

Las infecciones se transmiten de persona a persona por medio de las secreciones respiratorias, la influenza A se transmite en raros casos por puercos. Las partículas pequeñas en aerosol parecen ser especialmente importantes, pero también son posibles otras vías. La influenza causa epidemias explosivas de enfermedad respiratoria febril y es un patógeno nosocomial importante en hospitales e instituciones de cuidados crónicos. La tasa de infección en adultos que viven en instituciones es hasta del 50 por ciento.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El periodo de incubación para los virus de la influenza es en promedio de dos días. La influenza clásica se distingue por el inicio súbito de síntomas sistémicos prominentes, incluyendo fiebre, calosfríos, cefalea, mialgias, malestar y anorexia. La fiebre suele durar un promedio de tres días en los adultos. La fotofobia y el dolor con los movimientos oculares son frecuentes al inicio de la enfermedad. También son comunes

la conjuntivitis leve, la rinorrea hialina, la hiperemia faríngea y la presencia de ganglios linfáticos cervicales dolorosos. Al disminuir la afección sistémica los síntomas respiratorios se vuelven más aparentes. La tos persistente es el síntoma respiratorio más molesto, y la hiperactividad de las vías respiratorias y las alteraciones en la función pulmonar pueden durar de semanas a varios meses. Las exacerbaciones del asma y otros tipos de enfermedad respiratoria previa pueden ser graves. Las infecciones pueden ser subclínicas o causar enfermedad más leve, incluyendo catarros.

La neumonía primaria por virus de la influenza es un trastorno heterogéneo que varía desde enfermedad leve con infiltrados en parches hasta una infección rápidamente fatal. La neumonía severa es responsable del dos al 20 por ciento de los casos de neumonía asociada a influenza, y los virus de la influenza de tipo A causan más del 90 por ciento de los casos. El cuadro suele comenzar como una influenza típica, seguida en uno a tres días por disnea rápidamente progresiva, cianosis, estertores difusos y sibilancias. Ocurre en algunos pacientes dolor torácico pleurítico y esputo hemoptoico o hemoptitis franca. Hasta el 40 por ciento de los pacientes no tienen una enfermedad subyacente. La tinción de Gram de la expectoración muestra de pocos a muchos leucocitos polimorfonucleares, pero rara vez bacterias. La radiografía de tórax muestra infiltrados bilaterales que pueden ser de tipo intersticial difuso, edema pulmonar de localización parahiliar u opacidades densas. Es variable la leucocitosis con desplazamiento a la izquierda. La mortalidad es alta.

Debe sospecharse neumonía bacteriana secundaria cuando se desarrolle fiebre, mayor tos y producción de expectoración después de varios días de mejoría. *Streptococcus pneumoniae* es el patógeno bacteriano más común, pero *Staphylococcus aureus* se asocia con un 25 por ciento de los casos y alta mortalidad. *S. aureus* y algunas otras bacterias producen enzimas proteolíticas que activan la hemaglutinina de la influenza y aumentan la replicación. También se han descrito como causa *Hemophilus influenzae* y *S. pyogenes*. Las infecciones bacterianas de los senos paranasales y los oídos son frecuentes. También se han asociado después de un episodio de influenza síndrome de choque tóxico y enfermedad meningocócica invasora.

Son complicaciones poco comunes la miositis con rabdomiolisis, la insuficiencia renal, la coagulopatía intravascular diseminada, la miocarditis y pericarditis, la encefalopatía, la mielitis, el síndrome de Guillain-Barré y otros síndromes neurológicos y el síndrome de Reye.

TRATAMIENTO

La amantadina y la rimantadina por vía oral reducen la duración de la fiebre y los síntomas de la infección por virus de la influenza A no complicada a uno a dos días, y permiten una recuperación global más rápida.¹⁵ Su eficacia para prevenir las complicaciones o tratar la enfermedad severa en pacientes hospitalizados aún no es muy clara. Pueden surgir virus resistentes durante el tratamiento, que pueden transmitirse por contacto estrecho.²⁷ El tratamiento de la neumonía por influenza es básicamente de apoyo. Con las mejores técnicas de ventilación asistida la tasa de supervivencia es mayor al 50 por ciento, aunque se desarrolla fibrosis pulmonar en algunos pacientes. La amantadina, la rimantadina y la

ribavirina en aerosol o intravenosa, que son activas para los virus de la influenza A y B . Se han usado con cierto beneficio. Los esteroides pueden ser benéficos para las complicaciones tardías de la lesión pulmonar aguda, incluyendo la fase proliferativa del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o la neumonía organizada con bronquiolitis obliterante.

PREVENCIÓN

Las vacunas de la influenza están elaboradas con virus que crecen en huevo inactivados con formalina y se producen con virus completos, fragmentados o preparaciones de antígenos de superficie purificados. Su composición se revisa cada año para adaptarse a los cambios de antigenicidad, y las vacunas actuales contienen un antígeno de la influenza B y dos de la influenza A (subtipos H1 y H3).²⁸ La eficacia de estas vacunas es de 70 a 90 por ciento en los adultos jóvenes, en especial cuando el antígeno de la vacuna y la cepa circulante son muy parecidos. La inmunización reduce las hospitalizaciones por influenza y la mortalidad en los ancianos ambulatorios en 40 a 60 por ciento.^{29, 30} La vacuna es menos eficaz en los ancianos desvalidos y pacientes inmunosuprimidos, pero proporciona protección parcial contra la neumonía y la muerte. Su administración se asocia con ardor en el sitio de inyección en hasta una tercera parte de los receptores, pero la fiebre o las reacciones sistémicas son poco frecuentes en los adultos.

Los grupos adecuados para recibir la inmunización consisten en los que tienen mayor riesgo de complicaciones por la influenza. Entre estos se incluyen las personas de 65 o más años de edad, los residentes de asilos y otros sitios de atención crónica, adultos y niños con trastornos cardiopulmonares crónicos, incluyendo a los niños con asma, adultos y niños que requirieron atención médica regular durante el año previo por enfermedades metabólicas crónicas (incluyendo diabetes), disfunción renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión, y niños y adolescentes (seis meses a 18 años de edad) que han recibido aspirina durante tiempo prolongado y que pueden tener riesgo de síndrome de Reye. Las personas que pueden transmitir la influenza a los pacientes de alto riesgo (i.e., médicos, enfermeras, otros trabajadores de la salud, personas que atienden asilos y familiares del paciente) también deben ser inmunizados.²⁸ La vacuna puede administrarse a cualquiera que desee disminuir el riesgo de adquirir influenza. Las personas que proporcionan servicios esenciales a la comunidad (v.gr., policía y bomberos) y los estudiantes y otras personas que viven en instituciones cerradas (como escuelas y prisiones) pueden ser candidatos a la inmunización para evitar la suspensión de las actividades habituales.

La quimioprofilaxis antiviral con amantadina o rimantadina tiene una eficacia de alrededor del 70 a 90 por ciento para prevenir la enfermedad causada por infección por el virus de la influenza A.¹⁵ Esta puede usarse durante varias semanas en personas inmunizadas después de que ha comenzado la actividad de la influenza o durante la estación en los individuos que no pueden ser inmunizados (como los que tienen alergia al huevo) o que es poco probable que respondan a la vacuna. También puede emplearse cuando la cepa epidémica sea muy diferente de los antígenos de la vacuna. La amantadina causa molestias gastrointestinales y efectos leves y reversibles al sistema nervioso central (v.gr., insomnio, mareo, dificultad para concentrarse). La rimantadina parece tener igual eficacia y se asocia con un menor riesgo de efectos adversos al sistema nervioso central.

Virus parainfluenza

Los virus parainfluenza son la causa más reconocida de croup, siendo responsables de hasta el 75 por ciento de los casos con una causa viral demostrada, y son la segunda causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas que produce hospitalización de niños. Con frecuencia reinfectan a niños mayores y adultos causando enfermedad respiratoria más leve y catarros.

CLASIFICACION

Los virus de la parainfluenza humana son de tamaño mediano, de tipo ARN, con cubierta y se clasifican en cuatro tipos antigénicamente estables (1, 2, 3 y 4), el tipo 4 se divide a su vez en los subtipos A y B. Una glucoproteína (HN) en la superficie tiene actividad de hemaglutinina y neuraminidasa, y se requiere para la absorción del virus a las células del huésped. Otra glucoproteína de superficie, la proteína F, que tiene actividad de hemólisis y fusión de membranas, es responsable de la penetración del virus a la célula y de la formación de células sinciciales multinucleadas.

EPIDEMIOLOGIA

Las infecciones de los virus parainfluenza ocurren al inicio durante la niñez, aunque las infecciones por los virus tipo 3 se presentan durante la infancia.¹⁶ La incidencia de croup y de enfermedad respiratoria causada por los virus tipo 1 ó 2 es mayor entre la edad de seis meses y cinco años, mientras que el virus tipo 3 es una causa importante de enfermedad en infantes menores de seis meses. Los virus tipo 1 típicamente causan epidemias que tardan varios meses, con pico en octubre o noviembre de años alternos. La actividad de los virus tipo 2 es más esporádica, y se han descrito diversos patrones para los tipos 1 y 2. Los virus tipo 3 provocan infecciones durante todo el año, con epidemias episódicas durante la primavera y el verano.

Los virus de la parainfluenza se transmiten de persona a persona por contacto directo con secreciones respiratorias o por grandes gotas de aerosol. La transmisión ocurre con facilidad en familias y son comunes las reinfecciones en niños mayores y adultos. Se presentan epidemias en las guarderías, centros de atención diurna y hospitales, y las tasas de ataque pueden ser de 40 por ciento o mayores en pacientes con resultados seronegativos.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación de los virus parainfluenza es de alrededor de tres a seis días. La replicación del virus suele limitarse a las vías respiratorias, aunque se han demostrado viremia e infecciones del sistema nervioso central.³¹ Las infecciones iniciales causan fiebre, rinitis, faringitis, laringitis y bronquitis en niños. Hasta una tercera parte de los niños infectados tiene evidencia de afección de las vías respiratorias inferiores, manifestada típicamente como croup en las infecciones por virus tipo 1 y 2 y como

bronquiolitis, neumonía o croup en las infecciones por virus tipo 3. Las infecciones por virus tipo 4 causan rinitis y, con menos frecuencia, síndromes de vías respiratorias bajas.

En los adultos y niños mayores las reinfecciones con frecuencia son asintomáticas, pero pueden presentarse como un catarro común o, con menos frecuencia, faringitis, traqueobronquitis o enfermedad semejante a la influenza. Los virus parainfluenza provocan enfermedad seria de las vías respiratorias bajas, incluyendo exacerbaciones de la enfermedad crónica de las vías respiratorias y neumonía en los adultos. Ocurre neumonía severa, en ocasiones en ausencia de enfermedad de las vías respiratorias superiores, en los adultos y niños inmunosuprimidos, en especial después del trasplante de médula ósea.^{7, 32} Con frecuencia se requiere lavado broncoalveolar para el diagnóstico. En los pacientes inmunosuprimidos ocurre eliminación viral muy prolongada; en estos pacientes puede desarrollarse neumonía de células gigantes fatal, aunque también se ha presentado en personas aparentemente sanas.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

No se ha demostrado que algún tratamiento antiviral específico sea útil. El tratamiento temprano con ribavirina en aerosol puede ser benéfico en algunos pacientes inmunosuprimidos con infecciones serias. No se dispone de una vacuna eficaz para el virus de la parainfluenza. En la actualidad se está probando una vacuna de virus parainfluenza tipo 3 vivos atenuados que es inmunogénica.

Virus sincicial respiratorio

El VSR es la causa principal de enfermedad de las vías respiratorias bajas en infantes y niños pequeños, siendo responsable del 45 al 90 por ciento de los casos de bronquiolitis y hasta del 40 por ciento de los casos de neumonía. Alrededor de 90,000 a 100,000 hospitalizaciones y 4,000 a 5,000 muertes de infantes y niños se atribuyen al VSR cada año. Además, cada vez se le reconoce más como una causa de enfermedad de vías respiratorias bajas en adultos de edad avanzada y pacientes inmunosuprimidos.

CLASIFICACIÓN

El VSR es un paramixovirus con glucoproteínas de superficie que no tienen actividad ni de hemaglutinina ni de neuraminidasa. La proteína F es la responsable de la fusión de la cubierta viral con las membranas de la célula huésped. Los anticuerpos contra esta proteína neutralizan la infectividad del VSR y bloquean la formación del sincicio celular. La proteína G causa la fijación. Los dos subgrupos principales (A y B) se distinguen principalmente por las diferencias antigénicas en la glucoproteína G, y se reconocen múltiples cepas dentro de cada subgrupo.

EPIDEMIOLOGÍA

El VSR causa epidemias prolongadas de infección cada año, desde finales del otoño hasta la primavera, en las zonas con clima templado. La mayoría de las epidemias alcanzan su pico entre enero y marzo en el

Hemisferio Norte. Las epidemias se asocian con aumento en las hospitalizaciones pediátricas y muertes causadas por enfermedad de las vías respiratorias bajas. Después de varios años de nacidos prácticamente todos los niños se han infectado. La inmunidad es incompleta y son comunes las reinfecciones en niños y adultos. Se encuentran títulos de anticuerpo circulante y en mucosas más altos con las infecciones sucesivas, que parecen asociarse con enfermedad más leve.

El VSR parece diseminarse por aerosoles en partículas grandes durante el contacto personal cercano y por contaminación de las manos con autoinoculación en los ojos o nariz. Es un patógeno nosocomial importante, y ocurren tasas altas de ataque durante las epidemias en hospitales, unidades de trasplante, guarderías y asilos.³³ Las tasas de enfermedad suelen variar de 20 a 50 por ciento entre el personal del hospital y los pacientes durante las epidemias. En los domicilios ocurre infección secundaria en alrededor de una tercera parte de los adultos.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación promedio del VSR es de cuatro a cinco días, pero los rangos varían hasta una semana. En infantes y niños pequeños casi todas las infecciones primarias son sintomáticas, y el 40 por ciento se asocian con bronquiolitis o neumonía. Son comunes la enfermedad febril de las vías respiratorias superiores y la otitis media. Alrededor de uno a dos por ciento de las infecciones requieren hospitalización, y cerca del 10 por ciento de los infantes hospitalizados ameritarán apoyo ventilatorio. La mortalidad suele ser menor del uno por ciento entre los infantes antes sanos, pero es mucho mayor en los que tienen inmunodeficiencias primarias, los que sufren quimioterapia para el cáncer o los que tienen enfermedad pulmonar y cardiaca previa.

La mayoría de las infecciones recurrentes en adultos se asocian con enfermedad de las vías respiratorias altas. Los adultos típicamente presentan coriza, faringitis y tos, con frecuencia con fiebre de bajo grado. También ocurren bronquitis, enfermedad tipo influenza, neumonía y exacerbaciones del asma y la bronquitis crónica. La influenza y las infecciones por VSR se asocian con cuadros clínicos y evolución semejantes en los ancianos.^{10, 33} Los ancianos hospitalizados por infección por VSR suelen presentar disnea, sibilancias y producción de esputo. Las bronconeumonías virales o bacterianas secundarias complican un alto porcentaje de las infecciones por VSR en estos pacientes.

El VSR causa infección severa de las vías respiratorias bajas en los pacientes inmunosuprimidos, en especial en los sometidos a trasplante de médula ósea.^{7, 34} La mayoría de los casos son de origen nosocomial y la mortalidad es mayor del 60 por ciento cuando se desarrolla neumonía. La rinitis con sinusitis u otitis suele preceder al desarrollo de neumonía por varios días y puede proporcionar una clave para el diagnóstico. El lavado broncoalveolar con detección del antígeno del virus sincicial respiratorio permite un diagnóstico rápido en los casos de neumonía.

TRATAMIENTO

El valor de la ribavirina en aerosol en el tratamiento de la enfermedad por VSR en niños hospitalizados sigue siendo tema de controversia, y los estudios sobre su valor en los niños con ventilación mecánica han dado resultados poco constantes.³⁵ Debe considerarse la ribavirina en aerosol para infantes hospitalizados con infecciones por VSR que tengan riesgo alto de enfermedad severa o complicada (v.gr., cardiopatía congénita, displasia broncopulmonar, fibrosis quística o inmunodeficiencia), para los que están muy enfermos o para los menores de seis semanas de edad. Aunque no es eficaz como monoterapia, el uso combinado y temprano de ribavirina en aerosol e inmunoglobulina intravenosa parece ser benéfico en pacientes trasplantados con neumonía por VSR.³⁶

PREVENCIÓN

La inmunoprofilaxis pasiva por medio de la administración intravenosa mensual de inmunoglobulina que contenga títulos altos de anticuerpos anti-VSR³⁷ reduce el riesgo de enfermedad severa en niños de alto riesgo, y se ha autorizado una preparación polivalente para profilaxis. En la actualidad se realizan estudios con anticuerpos monoclonales potentes contra la proteína F. No se dispone de una vacuna contra el VSR, pero continúa desarrollándose una con virus vivos atenuados y con la subunidad glucoproteica.

La interrupción de la transmisión nosocomial puede facilitarse por medio del lavado cuidadoso de manos, la descontaminación de fomites, el aislamiento de infantes infectados y la distribución del personal para infantes infectados.³³ El uso regular de batas, guantes, lentes desechables y quizá cubrebocas por el personal del hospital que atiende a los niños infectados puede disminuir la diseminación nosocomial del VSR.

Rinovirus

Los rinovirus son virus pequeños, sin cubierta y están compuestos de cuatro proteínas estructurales y un genoma con una sola cadena de ARN. Tres de las proteínas inducen anticuerpos neutralizantes y forman la base para la serotipificación. El gran número de serotipos hace poco probable el desarrollo de una vacuna eficaz. Casi el 90 por ciento de los serotipos de rinovirus tienen una molécula de adhesión intercelular-1 como receptor común. Se piensa que la sensibilidad al ácido y el crecimiento óptimo a 32 a 34°C son los responsables de la replicación restringida de esta molécula en la mucosa nasal y quizá en las vías aéreas de gran calibre.

EPIDEMIOLOGÍA

Los rinovirus causan alrededor de una infección por persona por año en adultos, y tasas aún mayores en niños. Producen cerca del 40 por ciento de los catarros en adultos cada año, y hasta el 80 por ciento durante la estación de incidencia máxima. La inmunidad a los rinovirus es de tipo específica y relativamente duradera después de la infección, aunque pueden ocurrir reinfecciones. Los rinovirus causan infecciones durante todo el año, pero son más prevalentes al inicio del otoño y final de la

primavera. Aún no se conoce en circunstancias naturales la importancia relativa de la diseminación por fomites y aerosol en la transmisión de los rinovirus.

CARACTERISTICAS CLINICAS

El periodo de incubación de los rinovirus es en promedio de dos días. Los catarros por rinovirus varían en severidad desde episodios leves caracterizados por uno a dos días de coriza o picazón faríngea hasta un cuadro con rinorrea profusa, faringitis y bronquitis. Los síntomas suelen ser máximo en el segundo y tercer día de la enfermedad, y su duración media es de una semana. Las epidemias de infección por rinovirus se asocian con mayor frecuencia de afección en vías respiratorias bajas en los adultos hospitalizados, y con broncoespasmo y tos persistente en los que sufren enfermedades respiratorias previas.³⁹ Las infecciones por rinovirus se asocian con sinusitis aguda, otitis media, exacerbaciones de bronquitis crónica y asma y enfermedad de las vías respiratorias bajas en lactantes y niños pequeños.

TRATAMIENTO

No se dispone en la actualidad de tratamiento antiviral con valor clínico comprobado, pero los interferones, los compuestos antirrinovirales unidos a la cápside, los bloqueadores de los receptores y otros antivirales, son motivo de investigación. Los tratamientos no selectivos, como la vitamina C en dosis altas, la inhalación de aire caliente y las tabletas de zinc, no han demostrado su utilidad. El tratamiento sintomático de las molestias ya se describió [*ver adelante*, Síndromes clínicos, Catarro común]. Al parecer el enfoque más promisorio es la combinación de un agente antiviral con compuestos que bloqueen la inflamación.⁴⁰

PREVENCION

El interferón alfa intranasal es eficaz para la prevención, pero se asocia con irritación nasal cuando se usa por más de una semana. En los contactos domiciliarios, el uso de interferón durante una semana previene el 30 a 40 por ciento de los catarros y casi el 90 por ciento de los catarros por rinovirus en las personas expuestas a familiares enfermos.⁴¹

Las medidas de control de barrera pueden ser benéficas, aunque los tejidos impregnados con virucidas no han demostrado ser útiles. Si los rinovirus se transmiten con frecuencia por medio de las manos, el lavado de las mismas y el evitar el contacto de los dedos con la nariz y los ojos debe reducir el riesgo de infección. Un enfoque para el control ambiental puede ser el desarrollo de lociones para las manos que contengan compuestos virucidas con actividad prolongada.

Bibliografía

1. Hayden FG, Gwaltney JM Jr: Viral Infections. Textbook of Respiratory Medicine, 2nd ed. Murray JF, Nadel JA, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1994, p 997
2. Levy H, Simpson SQ: Hantavirus pulmonary syndrome. Am J Respir Crit Care Med 149:1710, 1994
3. Butler JC, Peters CJ: Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. Clin Infect Dis 19:1, 1994
4. Nicholson KG, Kent J, Ireland DC: Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. BMJ 307:982, 1993 [PMID 8241910]
5. Monto AS: Studies of the community and family: acute respiratory illness and infection. Epidemiol Rev 16:351, 1994
6. Hendley JO, Gwaltney JM Jr: Mechanisms of transmission of rhinovirus infections. Epidemiol Rev 10:242, 1988
7. Sable CA, Hayden FG: Orthomyxoviral and paramyxoviral infections in transplant patients. Infect Dis Clin North Am 9:987, 1995 [PMID 8747776]
8. Olsen MA, Shuck KM, Sambol AR, et al: Isolation of seven respiratory viruses in shell vials: a practical and highly sensitive method. J Clin Microbiol 31:422, 1993 [PMID 8381816]
9. Leonardi GP, Leib H, Birkhead GS, et al: Comparison of rapid detection methods for influenza A virus and their value in health-care management of institutionalized geriatric patients. J Clin Microbiol 32:70, 1994 [PMID 8126207]
10. Falsey AR, Cunningham CK, Barker WH, et al: Respiratory syncytial virus and influenza A infections in the hospitalized elderly. J Infect Dis 172:389, 1995 [PMID 7622882]
11. Gilbert LL, Dakhama A, Bone BM, et al: Diagnosis of viral respiratory tract infections in children by using a reverse transcription-PCR panel. J Clin Microbiol 34:140, 1996
12. Gwaltney JM Jr, Phillips CD, Miller RD, et al: Computed tomographic study of the common cold. N Engl J Med 330:25, 1994 [PMID 8259141]
13. Hayden FG, Diamond L, Wood PB, et al: Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromide in common colds: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 125:89, 1996 [PMID 8678385]

14. Sherry MK, Klainer AS, Wolff M, et al: Herpetic tracheobronchitis. *Ann Intern Med* 109:229, 1988
15. Douglas RG Jr: Prophylaxis and treatment of influenza. *N Engl J Med* 332:450, 1990
16. Knott AM, Long CE, Hall CB: Parainfluenza viral infections in pediatric outpatients: seasonal patterns and clinical characteristics. *Pediatr Infect Dis J* 13:269, 1994
17. Rakshi K, Couriel JM: Management of acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 71:463, 1996
18. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics.
19. Greenberg SB: Viral pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 5:603, 1991
20. Connolly MG Jr, Baughman RP, Dohn MN, et al: Recovery of viruses other than cytomegalovirus from bronchoalveolar lavage fluid. *Chest* 105:1775, 1994 [PMID 8205876]
21. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, et al: Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 167:1307, 1993 [PMID 8501319]
22. Shields AF, Hackman RC, Fife KH, et al: Adenovirus infections in patients undergoing bone-marrow transplantation. *N Engl J Med* 312:529, 1985 [PMID 2982098]
23. Hierholzer JC: Adenoviruses in the immunocompromised host. *Clin Microbiol Rev* 5:262, 1992
24. Myint SH: Human coronavirus: a brief review. *Rev Med Virology* 4:35, 1994
25. Kilbourne ED: Influenza. Plenum Medical Book Co, New York, 1987
26. Glezen WP, Couch RB: Influenza viruses. *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Evans AS, Ed. Plenum Publishing Corp, New York, 1989, p 419
27. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, et al: Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 321:1696, 1989 [PMID 2687687]
28. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Prevention and control of influenza. *MMWR* 45:1, 1996
29. Gross PA, Hermogenes AW, Sacks HS, et al: The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 123:518, 1995 [PMID 7661497]

30. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, et al: The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 331:778, 1994
31. Arisoy ES, Demmler GJ, Thakar S, et al: Meningitis due to parainfluenza virus type 3: report of two cases and review. *Clin Infect Dis* 17:995, 1993 [PMID 8110958]
32. Wendt CH, Weisdorf DJ, Jordan MC, et al: Parainfluenza virus respiratory infection after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 326:921, 1992 [PMID 1311800]
33. Falsey AR, McCann RM, Hall WJ, et al: Acute respiratory tract infection in daycare centers for older persons. *J Am Geriatr Soc* 43:30, 1995 [PMID 7806736]
34. Englund JA, Sullivan CJ, Jordan MC, et al: Respiratory syncytial virus infection in immunocompromised adults. *Ann Intern Med* 109:203, 1988 [PMID 3389604]
35. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infections. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 97:137, 1996
36. Whimbey E, Champlin RE, Englund JA, et al: Combination therapy with aerosolized ribavirin and intravenous immunoglobulin for respiratory syncytial virus disease in adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 16:393, 1995 [PMID 8535312]
37. Groothuis JR, Simoes EA, Levin MJ, et al: Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Engl J Med* 329:1524, 1993
38. Madge P, Paton JY, McColl JH, et al: Prospective controlled study of four infection-control procedures to prevent nosocomial infection with respiratory syncytial virus. *Lancet* 340:1079, 1992 [PMID 1357462]
39. Wald TG, Shult P, Krause P, et al: A rhinovirus outbreak among residents of a long-term care facility. *Ann Intern Med* 123:588, 1995 [PMID 7677299]
40. Gwaltney JM Jr: Combined antiviral and antimediator treatment of rhinovirus colds. *J Infect Dis* 166:776, 1992
41. Hayden FG, Albright JK, Kaisder DL, et al: Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha 2-interferon. *N Engl J Med* 314:71, 1986 [PMID 3001519]