

Infecciones víricas del tracto respiratorio

I. Sanz Muñoz^a, M.R. Bachiller Luque^{b,d},
J.M. Eiros Bouza^{a,c,d}

^aCentro Nacional de Gripe, Valladolid. ^bCentro de Salud "Pilarica-Circular", Valladolid.

^cServicio de Microbiología, Hospital Universitario Río Hortega.

Facultad de Medicina, Universidad de Valladolid



Resumen

Las infecciones víricas del tracto respiratorio son una de las enfermedades más frecuentes en el niño, y causan alrededor del 60-80% de las ausencias escolares. En la mayor parte de los casos, los cuadros clínicos son benignos y autolimitados, pero aproximadamente en el 5% de los casos, implica a las vías respiratorias inferiores, originando cuadros de: bronquitis, bronquiolitis y neumonía, sobre todo, en individuos que no son inmunocompetentes. Aunque existen más de 200 especies víricas de siete familias diferentes que están relacionadas con la infección respiratoria, existen otros agentes etiológicos menos comunes que se detectan con menos frecuencia en estos cuadros. Algunos de los más frecuentemente detectados son: gripe, virus respiratorio sincitial, rinovirus, coronavirus humanos y bocavirus, entre otros. Los métodos de diagnóstico en el laboratorio son variados, desde aquellos de tipo directo basados en la detección de antígenos del virus, como los test inmunocromatográficos, hasta los ensayos de PCR o reacción en cadena de la polimerasa; hasta aquellos de tipo indirecto que buscan detectar la respuesta inmune del huésped hacia el virus, detectándose la producción de anticuerpos. El diagnóstico de laboratorio es importante de cara al: manejo clínico, antiviral y aislamiento del paciente.

Abstract

Viral infections of the respiratory tract are one of the most frequent illnesses in children, causing about 60-80% of school absences. In most cases, the clinical pictures are benign and self-limited, but in approximately 5% of the cases it involves the lower respiratory tract causing bronchitis, bronchiolitis and pneumonia, especially in individuals who are not immunocompetent. Although there are more than 200 viral species from seven different families that are related to respiratory infection, there are other less common etiological agents that are detected less frequently. Some of the most frequently detected are influenza, respiratory syncytial virus, rhinoviruses, human coronaviruses and bocaviruses, among others. Laboratory diagnostic methods are varied, from those of the direct type based on the detection of viral antigens, such as immunochromatographic tests, to PCR or Polymerase Chain Reaction tests; even those of an indirect type that seek to detect the host's immune response to the virus, detecting the production of antibodies. Laboratory diagnosis is important for clinical, antiviral, and patient isolation management.

Palabras clave: Virus respiratorios; Infección respiratoria aguda; Viriasis; Vías respiratorias; Neumonía.

Key words: Respiratory viruses; Acute respiratory infection; Viral infection; Respiratory tract; Pneumonia.

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas representan el grupo de enfermedades más frecuentes a lo largo de la vida, predominando en la edad pediátrica con una incidencia máxima en los menores de un año, y ocasionando en los adultos de tres a cuatro episodios por persona y año.

Son responsables del 60-80% de las ausencias escolares y del 30-50% del absentismo laboral. En su mayoría solo afectan a las vías respira-

torias altas y pueden ser consideradas leves en individuos inmunocompetentes, con un curso benigno y autolimitado (catarro común, rinitis y faringoamigdalitis). Alrededor del 5% implican las vías respiratorias inferiores (bronquitis, bronquiolitis y neumonía), y constituyen infecciones potencialmente más graves en pacientes con enfermedades subyacentes, inmunodeprimidos y en las edades extremas de la vida, pudiendo requerir asistencia hospitalaria.

En la actualidad, se han identificado más de dos centenares de virus respira-

torios distribuidos en siete familias diferentes (Tabla I), que están implicados en la patogenia de la infección del tracto respiratorio. Existen otros agentes que están asociados con menor frecuencia a estos cuadros clínicos, siendo algunos ejemplos: virus del herpes simple, virus del sarampión o virus de Epstein-Barr. La circulación de estos virus en algunas especies se da en forma de epidemias, mientras que otros lo hacen en forma de brotes a lo largo de todo el año (Fig. 1).

Como característica general de estas infecciones, cada uno de los virus puede

Tabla I. Virus primariamente asociados con síndromes respiratorios en el ser humano

Familia	Género	Virus	Tipo y subtipo
Orthomyxoviridae	Influenzavirus A	Virus de la gripe A	H1N1
			H3N2
			H5N1
			H7N3
			H7N7
			H7N9
			H9N2
	Influenzavirus B	Virus de la gripe B	
	Influenzavirus C	Virus de la gripe C	
	Influenzavirus D	Virus de la gripe D	
Paramyxoviridae	Respirovirus	Virus de la parainfluenza 1	
		Virus de la parainfluenza 3	
		Rubulavirus	Virus de la parainfluenza 2
		Virus de la parainfluenza 4	VPI-4A VPI-4B
Pneumoviridae	Metapneumovirus	Metaneumovirus	Metaneumovirus humano
	Orthopneumovirus	Virus respiratorio sincitial	VRS-A1, VRS-A2 VRS-B1, VRS-B2
Picornaviridae	Enterovirus		EVH A-D, D-68
	Rhinovirus		RVH A-C
Coronaviridae	Coronavirus alfa	Coronavirus NL63 Coronavirus 229E	
	Coronavirus beta	Coronavirus OC43 Coronavirus SARS Coronavirus MERS Coronavirus HKU1	
Adenoviridae	Mastadenovirus	Adenovirus	AdVH A-F
Parvoviridae	Bocaparvovirus	Bocavirus humano	BoVH 1-4

ser el agente etiológico de más de un síndrome diferente, existiendo diferencias entre los niños (Tabla II) y los adultos. Sin embargo, cada uno de ellos está más asociado con un tipo particular de enfermedad, que varía en muchos casos según: área geográfica, estacionalidad, edad y condiciones de base del paciente. Las focalidades infecciosas que se consideran con un criterio didáctico son: resfriado común, faringitis aguda, laringitis aguda, laringotraqueobronquitis aguda, otitis media aguda, sinusitis, epiglotitis, bronquitis aguda, exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), sin interés en el ámbito pediátrico, bronquiolitis y neumonía. Atendiendo a este criterio etiológico, a continuación, se describen

algunas características epidemiológicas, clínicas y de tratamiento y profilaxis, de los principales virus respiratorios.

Infecciones causadas por la gripe

La gripe es una enfermedad infecciosa que cursa en forma de epidemias anuales circunscritas a los meses más fríos del año en las zonas templadas de los dos hemisferios.

Supone un problema de primer orden, permanente y recurrente a nivel mundial. Los datos oficiales de la temporada de gripe 2018-2019 en España, reflejan: 490.000 casos leves en Atención Primaria, 35.000 hospitalizaciones con gripe confirmada, 2.500 admisiones

en Unidades de Cuidados Intensivos y estimaciones de 6.300 defunciones asociadas a la gripe⁽¹⁾. Además, a nivel mundial, se estima una media de 650.000 muertes al año, entre 3 y 5 millones de hospitalizaciones y 1.000 millones de afectados al año⁽²⁾.

Afecta fundamentalmente a niños, pero condiciona la hospitalización y provoca muertes en personas mayores y con fragilidad biológica. Esto puede observarse en los reportes anuales de gripe, en los que se observa que la mayor incidencia se da, sobre todo, en las primeras dos décadas de la vida y, fundamentalmente, en el segmento de edad de 0-4 años⁽¹⁾.

La presentación clínica de la gripe varía de los niños a los adultos. En un porcentaje de los casos, de entre el 5,2 y el 35,5%, la infección es asintomática y, entre el 25,4 y el 61,8%, es paucisintomática⁽³⁾. En los adultos, el síndrome gripal es la manifestación más frecuente en casos de gripe no complicada. Este incluye fiebre alta (más de 38,5°C) de inicio brusco, cefalea, quebrantamiento general y síntomas respiratorios, como la tos⁽⁴⁾. La mayoría de los síntomas descritos son aplicables también en niños mayores de 4 años, aunque la fiebre tiende a ser más elevada. Sin embargo, en los menores de esta edad, la gripe cursa a menudo con alteraciones del estado general con: letargia, apnea, rechazo del alimento y cuadros respiratorios similares a la laringotraqueobronquitis y a la bronquiolitis.

El período de incubación de la gripe es de alrededor de 24-48 horas, y la duración del cuadro gripal es de aproximadamente 3-5 días. El periodo en el que el individuo es contagioso no suele sobrepasar los siete días tras el inicio de los síntomas, pero en algunos casos, como en los niños o en pacientes inmunodeprimidos, este periodo puede alargarse hasta los 21 días o más. La evolución del cuadro suele ser benigna y autolimitada, aunque la astenia y la tos pueden persistir incluso hasta dos semanas, en algunos casos.

Las complicaciones se suelen producir en: mayores, personas que tienen patologías previas y mujeres gestantes. La neumonía es la principal complicación, asociada frecuentemente a infecciones bacterianas posteriores, aunque de mejor pronóstico que la neumonía viral primaria.

BIO FIRE Syndromic Trends

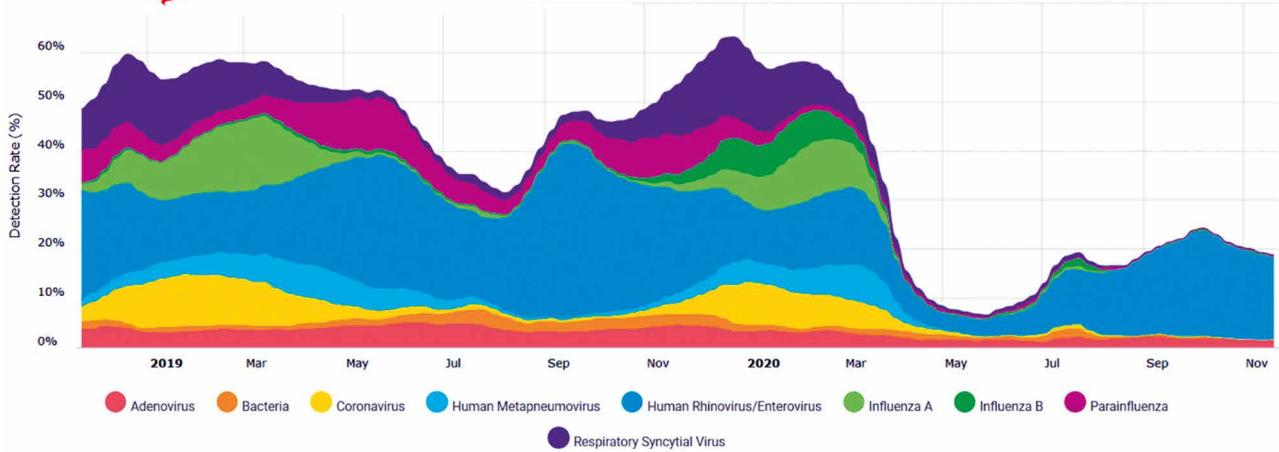


Figura 1. Tasa de detección de los diferentes virus respiratorios humanos a lo largo de los años 2019 y 2020 en el hemisferio norte, utilizando la herramienta *online*: “Syndromic Trends” de BioFire. Obtenido de: https://syndromictrends.com/metric/panel/rp/percent_positivity/organism/main; con el permiso y consentimiento explícito de la compañía BioFire para su uso y difusión en esta publicación.

El tratamiento de la gripe no complicada es meramente sintomático. Pero para tratar la gripe en pacientes hospitalizados, se recurre al uso de antivirales específicos. Actualmente, los más utilizados son los inhibidores de la neuraminidasa (oseltamivir, zanamivir y peramivir). Las resistencias a estos tratamientos, aunque no son frecuentes, existen y deben ser vigiladas continuamente. Otros fármacos más modernos, como el baloxavir-marboxil (inhibidor de la endonucleasa cap-dependiente), surgen de la necesidad de explorar otros fármacos útiles frente a la gripe. En niños se utiliza fundamentalmente Oseltamivir. A pesar de la existencia de estos tratamientos, la forma más eficaz de prevenir la gripe es la vacunación antigripal anual.

Infecciones causadas por el virus respiratorio sincitial

El virus respiratorio sincitial (VRS) representa la principal causa de enfermedad respiratoria del tracto inferior en niños de corta edad⁽⁵⁾.

En los países de nuestro entorno, en los que su epidemiología es relativamente homogénea, el VRS es responsable del 45% de las hospitalizaciones por esta causa en menores de 2 años. Los ancianos y adultos inmunodeprimidos también se reconocen como pacientes en los que se observan complicaciones debidas a infección por el VRS, en muchas ocasiones, adquiridas de manera nosocomial, siendo este el

quinto agente etiológico más prevalente en las neumonías en adultos⁽⁶⁾.

En países con un clima templado, las infecciones por el VRS ocurren funda-

mentalmente en los meses de otoño-invierno y comienzos de la primavera, en ondas que se repiten anualmente⁽⁷⁾. Durante un mismo brote circulan, de

Tabla II. Etiología vírica de los síndromes respiratorios en niños

Virus	Catarro común	Faringitis	Laringotraqueobronquitis (crup)	Neumonía	Bronquiolitis
Virus respiratorio sincitial	3+	2+	2+	4+	4+
Virus de la parainfluenza 1	3+	2+	4+	2+	2+
Virus de la parainfluenza 2	2+	+	+	+	+
Virus de la parainfluenza 3	3+	2+	2+	3+	3+
Virus de la parainfluenza 4	2+	+	+	+	+
Metaneumovirus humano	2+	2+	+	+	3+
Virus de la gripe A	2+	2+	2+	3+	3+
Virus de la gripe B	2+	2+	+	+	+
Rinovirus	2+	2+	+	+	+
Coronavirus	+	+	+	+	+
Enterovirus	+	+	+	+	+
Adenovirus	3+	2+	+	+	+
Bocavirus humano	2+	2+	+	2+	3+

Símbolos de frecuencia relativa: + (caso aislado); 2+ (pequeña proporción de casos); 3+ (proporción considerable de casos), y 4+ (mayoría de los casos).

manera simultánea, cepas de los diferentes subgrupos, en proporciones variables.

La afección por el VRS se circunscribe a las vías aéreas y las enfermedades de base, como: bronconeumonías, cardiopatías congénitas e inmunodepresión, agravan la infección. La inmunidad tras una infección es transitoria e incompleta y, al cabo de varias reinfecciones, el cuadro clínico se suaviza, como sucede en los niños mayores y en los adultos.

En los niños pequeños, las infecciones primarias suelen afectar a las vías respiratorias bajas, en forma de bronquiolititis o broncoalveolitis (el 50% de los casos) y, con menor frecuencia, ocasionan: neumonía, traqueobronquitis o laringotraqueítis. Tras unos días de rinitis, aparece tos seca y dificultad respiratoria progresiva con: fiebre, taquipnea y retracción de los músculos intercostales (tiraje intercostal y subcostal). En los lactantes de pocas semanas, sobre todo, en los pretérmino, la sintomatología respiratoria, a veces, está ausente o es mínima, y predominan manifestaciones como: letargia, irritabilidad, rechazo de las tomas e incluso episodios de apnea. En la exploración física, se advierten sibilancias de predominio espiratorio, con o sin crepitantes finos diseminados, y espiración alargada; según la intensidad del cuadro, puede evidenciarse taquicardia y palidez. No es infrecuente que se documente hipoxemia, aunque es raro que se aprecie cianosis. La mayoría de los lactantes previamente sanos siguen un curso relativamente leve y autolimitado en unas dos semanas, y las sobreinfecciones bacterianas son muy poco frecuentes. La enfermedad puede ser grave en: prematuros, niños con cardiopatías congénitas, hipertensión pulmonar o displasia broncopulmonar, así como en inmunodeprimidos.

Las reinfecciones de los niños mayores y adultos cursan como catarro común o rinofaringitis, a veces, con: otitis media, traqueobronquitis o bronquitis. Por otra parte, no es raro que provoque exacerbaciones asmáticas o de otras enfermedades pulmonares crónicas. Los niños que han padecido una bronquiolititis presentan mayor tendencia a sufrir episodios de tipo asmático recurrentes. La radiografía de tórax muchas veces es normal o pone de manifiesto: hiperinsuflación pulmonar, atelectasias subsegmentarias o infiltrados intersti-

ciales dispersos; en las neumonías, se objetiva condensación pulmonar.

Junto con medidas de soporte, como oxígeno y/o ventilación asistida, es posible la administración de ribavirina nebulizada; si bien, su actividad es reducida. Aunque las recomendaciones iniciales de la AAP en 1996 consideraban su uso en bronquiolititis grave o en pacientes con enfermedades de riesgo; según las últimas guías de práctica clínica desde el 2003, no se debería usar por su alto coste, su eficacia muy dudosa y su potencial teratogénico en embarazadas. En el contexto de brotes en las unidades neonatales, se deben adoptar medidas de aislamiento de contacto. Están disponibles inmunoglobulinas hiperinmunes y anticuerpos monoclonales que, administrados mensualmente a niños de alto riesgo, disminuyen la incidencia y la gravedad de estas infecciones. En nuestro medio, el palivizumab se administra por vía i.m. durante los meses de incidencia del VRS a: lactantes y niños menores de 2 años afectados de neumopatía crónica significativa, lactantes nacidos a las 32 semanas de gestación o menos y lactantes nacidos entre las 32 y las 35 semanas de gestación con otros factores de riesgo. Están en fase de estudio, diversas modalidades de vacunas que involucran a las respuestas innatas y adaptativas, humorales, y a los mecanismos efectores celulares, así como a las respuestas sistémicas y mucosales.

Infecciones causadas por rinovirus y enterovirus

La elevada incidencia de la infección por Rinovirus Humano (RVH) se encuentra relacionada con la existencia de un gran número de serotipos, actualmente 160.

Estos se agrupan en tres especies definidas antigénicamente: RVH-A, RVH-B y RVH-C. Los RVH causan entre un tercio y la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio⁽⁸⁾. Son más frecuentes en climas templados y durante los meses más fríos del año. La infección se disemina de persona a persona por contacto directo, a través de secreciones respiratorias y a través del contacto con fómites y superficies contaminadas. Se implican también en infecciones asociadas a cuidados sanitarios.

La enfermedad típica debida a la infección por rinovirus es el resfriado

común, y se caracteriza por la presencia de estornudos, obstrucción y secreción nasal, dolor faríngeo y otros síntomas, como: cefalea, tos y malestar general, con un curso generalmente autolimitado. A pesar de esto, es el segundo agente etiológico vírico en frecuencia en los casos de neumonías pediátricas adquiridas en la comunidad, tan solo detrás del VRS⁽⁵⁾, y el primero de las neumonías víricas adquiridas en la comunidad en adultos⁽⁶⁾. En algunos casos, pueden estar involucrados en: otitis media aguda, sinusitis e infección de las vías respiratorias bajas, y ocasionan neumonía en enfermos inmunodeprimidos. Se han implicado en la génesis de las exacerbaciones de los pacientes asmáticos y de los bronquíticos crónicos.

La actitud terapéutica se fundamenta en el empleo de: antihistamínicos, AINE y la administración nasal de suero salino fisiológico, los cuales mejoran los síntomas, pero no reducen la duración de la enfermedad. La interrupción de la cadena de transmisión, a través del lavado de las manos y la desinfección de los fómites potencialmente contaminados, representa una medida eficiente en la prevención.

Infecciones causadas por metapneumovirus

El metapneumovirus humano (MVH) causa casos estacionales en los países con clima templado desde el invierno a la primavera.

En nuestro medio, el pico de detección llega a ser máximo en los meses de febrero a abril, y la mayoría de las series incluyen a pacientes pediátricos hospitalizados con bronquiolititis o asma.

En general, los mecanismos patogénicos y las manifestaciones de los infectados por MVH se asemejan a la infección respiratoria del tracto inferior asociada al VRS. Si bien, comparado con este, el MVH es un bajo inductor de diferentes interleucinas. Su espectro clínico oscila desde: infección de afección media hasta tos importante, bronquiolititis y neumonía⁽⁹⁾, frecuentemente acompañadas de: fiebre muy alta, mialgia y vómitos, siendo el tercer agente más frecuente en estas últimas⁽⁵⁾.

Los cuadros más graves se documentan en los niños menores de 2 años, que requieren a menudo hospitalización,

con presentación de una sintomatología mucho más leve en niños mayores y adultos⁽¹⁰⁾.

Aunque el tratamiento es básicamente sintomático, existen estudios para producir anticuerpos monoclonales y policlonales que puedan neutralizar el MVH al ser administrados en pacientes con infección activa. Además de las medidas de profilaxis de exposición (lavado de manos, minimizar el contacto con secreciones respiratorias), están en desarrollo vacunas quiméricas que pretenden inmunizar de modo concomitante frente a MVH y VRS.

Infecciones causadas por coronavirus

Los coronavirus humanos (hCoV) (hCoV-OC43, hCoV-229E, hCoV-HKU1 y hCoV-NL63) son virus que, en general, producen cuadros de resfriado común en niños y adultos.

Sin embargo, otros coronavirus de origen animal que han pasado al ser humano en los últimos 20 años, como el SARS-CoV y el MERS-CoV, son virus que presentan una patogenicidad mucho mayor. En el año 2019, apareció un nuevo coronavirus denominado como SARS-CoV-2⁽¹¹⁾, produciendo la primera pandemia registrada por coronavirus. La tasa de mortalidad de este virus es mucho más baja que los otros coronavirus zoonóticos, pero su increíble adaptación a la especie humana ha producido un número mucho mayor de mortalidad neta que las anteriores emergencias zoonóticas⁽¹²⁾. Hasta finales del año 2020, la COVID-19 había producido más de 50 millones de casos y en torno a 1,3 millones de muertes en el mundo.

Los hCoV circulan en forma de brotes e incluso de forma epidémica en algunas de las especies. Las infecciones son más frecuentes en niños y ejercen tropismo por las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe (si bien, pueden infectar las células epiteliales del aparato digestivo). El cuadro clínico que ocasionan parece estar más relacionado con la liberación de mediadores de la inflamación que con la lesión celular, y consiste esencialmente en: congestión nasal, rinorrea, odinofagia y tos seca de una semana de duración. La sintomatología sistémica, con: malestar general,

cefalea, fiebre o febrícula, es menos frecuente. También pueden producir infecciones del aparato respiratorio inferior, especialmente en pacientes con enfermedades de base o inmunodeprimidos. Pueden presentarse complicaciones en pacientes ancianos o con enfermedad respiratoria subyacente, así como en niños de corta edad. Los coronavirus se han relacionado desde hace décadas con cuadros de gastroenteritis⁽¹³⁾.

Se carece de fármacos antivíricos eficientes frente a las infecciones habituales por coronavirus; por tanto, su tratamiento es de tipo sintomático. En pacientes adultos con cuadros graves, se han empleado fármacos antivíricos, como la ribavirina y el lopinavir, e inmunomoduladores, como el interferón β y el factor de necrosis tumoral α , con resultados variables. Sin embargo, en niños no se tiene constancia de la utilidad de estos tratamientos. Las medidas de profilaxis hasta el momento, se asimilan a lo descrito para los rinovirus.

Infecciones causadas por el virus de la parainfluenza

La distribución de las infecciones por virus de la parainfluenza es universal, y estas infecciones pueden tener carácter epidémico o esporádico⁽¹⁴⁾.

Actualmente, se reconocen cinco virus de la parainfluenza diferentes, los virus de la parainfluenza 1 y 3 (VPI-1 y VPI-3), encuadrados en el género *respirovirus*, y los virus de la parainfluenza 3, 4A y 4B (VPI-3, VPI-4A y VPI-4B), pertenecientes al género *rubulavirus*, ambos en la familia *Paramyxoviridae*.

El espectro de cuadros respiratorios en los que están implicados los virus de la parainfluenza es muy similar a los descritos para el VRS, aunque el número de pacientes que requieren hospitalización es significativamente menor. El VPI-3 infecta más frecuentemente a niños menores de 2 años de edad, para ocasionar cuadros respiratorios de las vías altas, como rinitis y faringitis. No obstante, la fiebre, la bronquiolitis y la neumonía son manifestaciones que pueden observarse en pacientes hasta de 6 meses de vida, aunque con menor frecuencia que las debidas a infección por el VRS. En niños mayores, con una edad comprendida entre 2 y 6 años, la

laringotraqueobronquitis aguda es la manifestación más característica de la infección por virus de la parainfluenza, particularmente VPI-1. Las manifestaciones clínicas observadas en niños mayores de seis años y adultos, se limitan exclusivamente a las vías altas. En ancianos, las infecciones respiratorias por virus de la parainfluenza son menos graves que las causadas por el VRS, pero son bastante más frecuentes que en individuos jóvenes sanos⁽¹⁵⁾.

La terapia sintomática engloba la humidificación con nebulizador y, en casos leves, la mera exposición al aire fresco. Si se documenta dificultad respiratoria, se deben administrar glucocorticoides nebulizados y/o por vía oral o intramuscular; cuando el cuadro clínico adquiere mayor intensidad, se debe asociar una dosis de adrenalina nebulizada para acelerar la resolución de la inflamación laríngea. La profilaxis radica en evitar el contacto con secreciones respiratorias y un minucioso lavado de manos. Los pacientes hospitalizados se someterán a “aislamiento de contacto”.

Infecciones causadas por adenovirus

Las infecciones por adenovirus predominan en la infancia y casi todos los adultos presentan anticuerpos frente a múltiples serotipos⁽¹⁶⁾.

La transmisión se produce por: aerosoles, vía fecal-oral o fómites, y, en el caso de neonatos, a través de las secreciones cervicales maternas. Se han descritos casos de contagio por órganos trasplantados. Se presentan durante todo el año, pero predominan desde el otoño a la primavera, ocasionan brotes en campamentos de reclutas y en otras colectividades. Los adenovirus pueden inducir tumores en la experimentación animal y, en algunos casos, se usan como vectores (vectores adenovirales) en la investigación científica para la transfección de material genético a las células de interés.

Las infecciones respiratorias de las vías altas y, dentro de ellas, la faringitis aguda y la rinitis en los niños, son las focalidades más comunes. A veces, la faringitis puede ser indistinguible de la causada por *Streptococcus pyogenes*, aunque suele presentarse en

niños más pequeños. Con frecuencia, existen manifestaciones sistémicas (fiebre, malestar general, mialgias) y dolor abdominal⁽¹⁷⁾. Puede ocasionar también: conjuntivitis, otitis, laringotraqueobronquitis y neumonía (que puede acompañarse de: faringitis, conjuntivitis, ronquera y diversas complicaciones extrapulmonares). La neumonía atípica que se presenta en brotes, es similar a la producida por *Mycoplasma pneumoniae*. En adultos, la faringitis febril con tos es más prevalente que la neumonía.

La mayoría de las infecciones por adenovirus son autolimitadas y solo requieren tratamiento de soporte. Se ha empleado también gammaglobulina intravenosa como tratamiento adyuvante. Se han desarrollado vacunas de virus atenuados frente a los tipos 4 y 7.

Infecciones causadas por bocavirus

Los bocavirus humanos (BoVH) presentan una distribución mundial, con una seroprevalencia en la población adulta superior al 90%.

Desde su descubrimiento, se ha podido detectar en muestras respiratorias y de heces de niños, fundamentalmente menores de 2 años⁽¹⁸⁾, ocasionalmente en muestras respiratorias de adultos y raramente en la sangre. Sus vías de transmisión son: aérea y contacto directo, y presenta una importante estabilidad, lo que podría favorecer la transmisión nosocomial. En España, los BoVH circulan a lo largo de toda la temporada, como ocurre con los rinovirus o los adenovirus, con picos de detección en los meses fríos de finales de otoño e invierno.

Han sido identificados por primera vez en muestras de aspirado nasofaríngeo procedentes de niños con infección respiratoria y, con posterioridad, se han implicado en cuadros de bronquiolitis y sibilancias recurrentes en niños de corta edad; son capaces de inducir infección sistémica. Por otro lado, también podrían ser responsables de un pequeño porcentaje de gastroenteritis. Gran parte de los síntomas son comunes a otras infecciones víricas anteriormente comentadas, como: tos, rinitis, otitis media y faringitis⁽¹⁹⁾.

El tratamiento es básicamente sintomático. Las medidas profilácticas

consisten en evitar el contacto con las secreciones respiratorias de los pacientes e insistir en el lavado de manos del personal sanitario después de atender a los niños afectos de infecciones respiratorias.

Diagnóstico virológico

El diagnóstico virológico de la infección respiratoria depende, en gran medida: de la calidad de la muestra obtenida, el momento de la historia natural en el que se recoge, el transporte adecuado y las condiciones de conservación o almacenamiento hasta que se procesa.

En pediatría de atención primaria ante un cuadro sospechoso de infección respiratoria comunitaria tras una valoración epidemiológica y clínica debería tener acceso a pruebas diagnósticas rápidas. Entre las cabe destacar por su sencillez, utilidad y coste los métodos basados en inmunocromatografía que detectan antígenos de los virus circulantes más prevalentes en cada estación. Sería deseable incorporar las técnicas moleculares como las basadas en amplificación isotérmica y en reacción en cadena de la polimerasa, que en minutos ofertan resultados altamente fiables basados en sus características operacionales (sobre todo en su excelente sensibilidad).

La muestra de elección para detectar virus respiratorios es el aspirado nasofaríngeo, preferiblemente obtenido en los dos primeros días después del inicio de los síntomas⁽²⁰⁾. Otras muestras respiratorias de vías altas son: exudados nasales o faríngeos y lavados nasales. Los mejores rendimientos se obtienen si las muestras contienen el mayor número posible de células epiteliales ciliadas, son procesadas 2-3 h después de ser obtenidas para la detección molecular de genoma o de antígenos víricos mediante inmunofluorescencia, o test rápidos con soporte de nitrocelulosa (o de inmunocromatografía), y antes de 48 h para el aislamiento de virus en el cultivo celular. En el caso de que las muestras no puedan ser procesadas en el período de tiempo señalado, deberán conservarse a -70°C .

Desde un punto de vista teórico, este diagnóstico puede adoptar una doble estrategia. De una parte, la que se fun-

damenta en métodos directos, como los capaces de recuperar el virus mediante su aislamiento en el cultivo celular y los que permiten detectar la presencia de sus antígenos y/o de su genoma en las secreciones respiratorias.

El cultivo celular presenta como principal ventaja: comprobación de la viabilidad, infectividad y diferenciación entre virus capaces e incapaces de infectar. Esta información no es posible obtenerla utilizando los otros métodos, y permite además el estudio de la sensibilidad a los antivíricos y la caracterización fenotípica de los aislados. Las líneas celulares empleadas varían en función de la dotación y capacitación del laboratorio de virología, y entre las comúnmente empleadas se incluyen: HeLa, HEp-2, LLC-MK2, MDCK, MDCK-Siat1, MRC-5 y Vero. La identificación del virus aislado en el cultivo celular puede realizarse por diferentes métodos, como: inhibición de la hemaglutinación, inmunofluorescencia o detección de alguna actividad enzimática. La metodología de "shell-vial" acorta el tiempo requerido para la emisión de resultados y su empleo se ha consolidado en este campo.

La detección de antígenos se realiza fundamentalmente con técnicas de inmunofluorescencia directa e inmunocromatografía. Las primeras se han visto mejoradas mediante la automatización y la lectura objetiva. Las segundas presentan como ventajas: fácil y rápida ejecución, lectura sencilla y disponibilidad en áreas de urgencias o atención comunitaria, donde han representado un impulso muy notable a las estrategias de diagnóstico rápido.

Para la detección de genoma, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la técnica más empleada, tanto en su vertiente clásica o PCR a tiempo final, como en la de PCR en tiempo real. Esta modalidad presenta excelentes características operacionales de sensibilidad y especificidad, y ha reemplazado al cultivo celular como método usual de diagnóstico. Están disponibles muchos métodos de PCR en tiempo real con independencia del sistema de emisión-detección de señal empleado, que permiten la cuantificación, además de reducir el riesgo de contaminaciones y el proceso de emisión de los resultados. Si a esto se añade, la posible utilización

de una PCR múltiple que, además de detectar diferentes géneros de virus respiratorios con interés humano, permita el subtipado de los mismos, el valor de esta metodología se ve incrementado notablemente.

Los métodos moleculares demuestran una sensibilidad muy superior a los convencionales en la detección de virus poco viables o de difícil aislamiento en cultivo⁽²¹⁾. La secuenciación de ácidos nucleicos resulta útil, tanto para la caracterización de virus conocidos y su análisis filogenético, como para la identificación de otros potencialmente nuevos y para explorar la composición del viroma en los ecosistemas del aparato respiratorio.

Por otra parte, el diagnóstico indirecto es una aproximación para evaluar la respuesta inmunitaria de tipo humoral a través de la detección de anticuerpos específicos en el suero. Las técnicas empleadas con mayor frecuencia son: reacción de fijación de complemento, inhibición de la hemaglutinación, seroneutralización y técnica ELISA (por sus siglas en inglés *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

Los métodos de detección directos son los más extendidos en los laboratorios de microbiología clínica. Los métodos indirectos, basados en la determinación de anticuerpos específicos, presentan menor utilidad en el diagnóstico convencional y están siendo relegados como herramientas de estudio epidemiológico. El elevado número de agentes que pueden estar involucrados en la patología respiratoria y su enorme heterogeneidad como ha sido visto en este capítulo, hacen del diagnóstico vírico una labor obligada.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

1. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de vigilancia de la gripe en España. Temporada 2018-2019 (Internet). 2019 (citado el 3 de noviembre de 2020). Disponible en: https://vgripe.isciii.es/documentos/20182019/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2018-2019_22julio2019.pdf.
- 2.** Juliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality:

- a modelling study. *Lancet*. 2018; 391: 1285-300.
- 3.** Furuya-Kanamori L, Cox M, Milinovich GJ, Magalhaes RJS, Mackay IM, Yakob L. Heterogeneous and Dynamic Prevalence of Asymptomatic Influenza Virus Infections. *Emerg Infect Dis*; 2016. p. 22.
- 4*** Tomás Pumarola Suñe AAP. Clínica y patogenia de la gripe. En: Los virus de la gripe. Pandemias, epidemias y vacunas. Zaragoza: Amazing Books; 2018. p. 109-17.
- 5*** Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. 2015; 372: 835-45.
- 6*** Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 415-27.
- 7*** Ortiz de Lejarazu R, Rojo S, Bermejo-Martín JF, Almansa R, Solís P, Tamames S, et al. Tendencia y estacionalidad del virus respiratorio sincitial en Valladolid durante el periodo 1993-2010. *Acta Pediatr Esp*. 2012; 70: 313-20.
- 8*** Greenberg SB. Respiratory consequences of rhinovirus infection. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 278-84.
9. CDC. Human Metapneumovirus (HMPV) Clinical Features (Internet). 2019 (citado el 5 de noviembre de 2020). Disponible en: <https://www.cdc.gov/surveillance/nrevss/hmpv/clinical.html#:~:text=Symptoms%20commonly%20associated%20with%20HMPV,upper%20and%20lower%20respiratory%20infections>.
- 10** Ordás J, Boga JA, Álvarez-Argüelles M, Villa L, Rodríguez-Dehli C, de Oña M, et al. Role of Metapneumovirus in Viral Respiratory Infections in Young Children. *J Clin Microbiol*. 2006; 44: 2739-42.
- 11*** Almaghaslah D, Kandasamy G, Almanasef M, Vasudevan R, Chandramohan S. Review on the coronavirus disease (COVID-19) pandemic: Its outbreak and current status. *Int J Clin Pract*. 2020; 74: e13637.
- 12*** Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 181-92.
- 13** Eiros Bouza JM, Bachiller Luque MR, Ortiz de Lejarazu R. Ribovirus emergentes implicados en las gastroenteritis. *An Pediatr*. 2001; 54: 136-44.
14. Branche AR, Falsey AR. Parainfluenza Virus Infection. *Crit Care*. 2016; 37: 538-54.
- 15*** Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 518-24.
16. Hayashi S, Hogg JC. Adenovirus infections and lung disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2007; 7: 237-43.
17. CDC. Adenovirus. Clinical Overview. (Internet). 2019 (citado el 5 de noviembre de 2020). Disponible en: <https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/clinical-overview.html#:~:text=Adenoviruses%20most%20commonly%20cause%20respiratory,%20C%20less%20commonly%20neurological%20disease>.
18. S Y Ong D, Schuurman R, Heikens E. Human bocavirus in stool: A true pathogen or an innocent bystander? *J Clin Virol*. 2016; 74: 45-9.
- 19.** Longtin J, Bastien M, Gilca R, Leblanc E, de Serres G, Bergeron MG, et al. Human Bocavirus Infections in Hospitalized Children and Adults. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14: 217-21.
- 20*** Eiros JM, Ortiz de Lejarazu R, Tenorio A, Casas I, Pozo F, Ruiz G, et al. Diagnóstico microbiológico de las infecciones virales respiratorias. *Enf Inf Mic Clin*. 2009; 27: 168-77.
- 21*** Hodinka RL, Kaiser L. Is the Era of Viral Culture Over in the Clinical Microbiology Laboratory? *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 2-8.
22. C. Gonzalo-de-Liria R, Méndez Hernández M. Infecciones víricas del tracto respiratorio inferior. *Pediatr Integral*. 2016; XX(1): 16-27.

Bibliografía recomendada

- Juliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391: 1285-300. Artículo que refleja las cifras de morbilidad y mortalidad de la gripe durante las epidemias estacionales, poniendo énfasis en el número de muertos y de casos anuales de esta enfermedad infecciosa.
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med*. 2015; 372: 835-45. Artículo que evalúa el papel de los virus respiratorios como causa etiológica de las neumonías adquiridas en la comunidad en niños.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med*. 2015; 373: 415-27. Artículo que evalúa el papel de los virus respiratorios como causa etiológica de las neumonías adquiridas en la comunidad en adultos.
- Hodinka RL, Kaiser L. Is the Era of Viral Culture Over in the Clinical Microbiology Laboratory? *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 2-8. Artículo que refleja el cambio de paradigma en los laboratorios de microbiología y diagnóstico clínico, en los que la aparición de los métodos de amplificación de ácidos nucleicos ha revolucionado el sistema de detección de virus.

Caso clínico

Varón de 15 meses que, en noviembre de 2020, es llevado a consulta de su pediatra de Atención Primaria por cuadro de tos que se acentúa por la noche y febrícula. Los días previos a la consulta referían los padres algo de rinorrea serosa. No asocia otro síntoma.

Antecedentes personales: embarazo, parto y periodo neonatal sin interés. Escolarizado en guardería desde los 4 meses de edad. Episodio de bronquiolitis previo a los 6 meses. Padres sanitarios afectados de COVID-19 en el momento de la consulta.

Antecedentes familiares: madre afecta de asma extrínseca. Resto sin interés.

En la exploración por aparatos, solo se aprecian sibilancias respiratorias de intensidad leve en ambos campos pulmonares y faringe eritematosa. Resto de exploración por aparatos sin datos significativos. Saturación O₂: 98%.

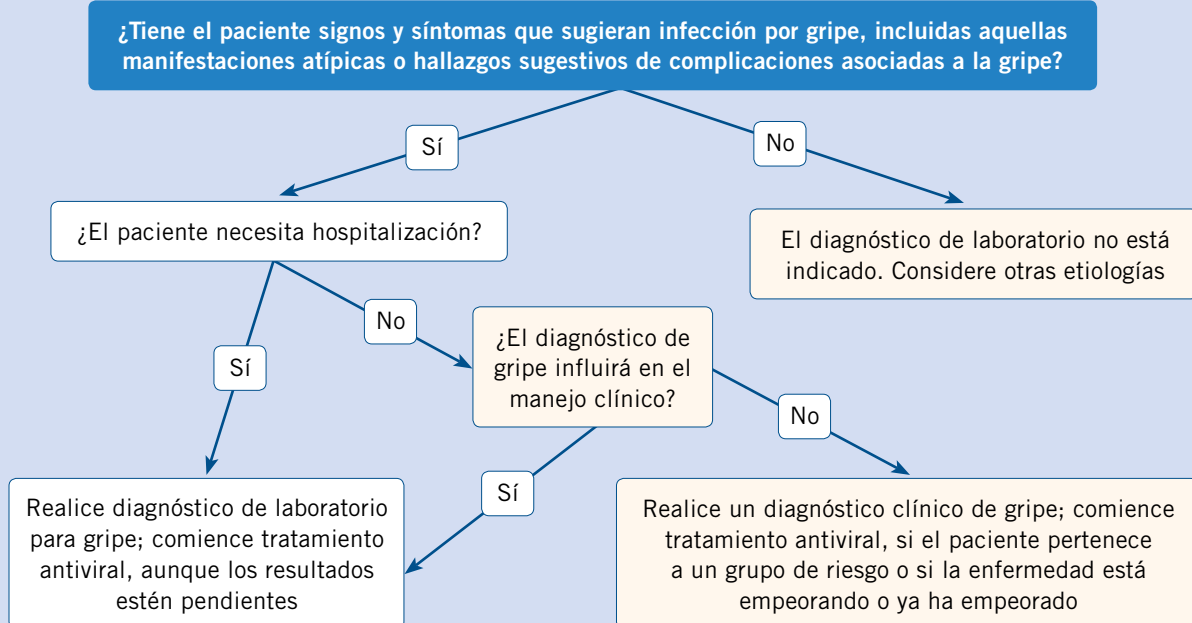
Exámenes complementarios: dada la situación de pandemia, se realiza un test de diagnóstico rápido de detección de Ag de SARS-CoV-2 de Abbott con resultado positivo (Fig. 2).

Al diagnosticarse una bronquiolitis por SARS-Cov-2, se decide tratamiento sintomático con humedad ambiental y vigilancia ambulatoria diaria, constatándose una evolución favorable en 72 horas, en las que se resolvió el cuadro.



Figura 2. Figura que ilustra el resultado del test de detección antigénica de SARS-CoV-2.

Algoritmo. Guía para considerar el análisis de gripe en el laboratorio cuando la gripe circula en la comunidad



Obtenido y adaptado de: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/consider-influenza-testing.htm>.



Cuestionario de Acreditación

Los Cuestionarios de Acreditación de los temas de FC se pueden realizar en "on line" a través de la web: www.sepeap.org y www.pediatriaintegral.es.

Para conseguir la acreditación de formación

continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Infecciones víricas del tracto respiratorio

9. Con respecto a las infecciones respiratorias agudas señale, a su juicio, lo que representa una aseveración EQUIVOCADA:
- Predominan en la edad pediátrica, con una incidencia máxima en los menores de un año.
 - Son responsables del 60-80% de las ausencias escolares.
 - En su mayoría, solo afectan a las vías respiratorias bajas.
 - Pueden ser consideradas leves en individuos inmunocompetentes.
 - Constituyen infecciones potencialmente más graves en pacientes con enfermedades subyacentes.
10. De las siguientes opciones, indique la que, en su criterio, refleja una característica ERRÓNEA acerca de la gripe:
- El período de la incubación de la gripe es de alrededor de 10-14 días.
 - La duración del cuadro gripal es de aproximadamente 3-5 días.
 - El periodo en el que el individuo es contagioso no suele sobrepasar los siete días tras el inicio de los síntomas.
 - La astenia y la tos pueden persistir incluso hasta dos semanas.
 - La evolución del cuadro suele ser benigna y autolimitada.
11. Entre los fármacos inhibidores de la neuraminidasa de los virus de la gripe, se incluyen los que se citan a continuación SALVO UNO, señálelo:
- Oseltamivir.
 - Zanamivir.
 - Peramivir.
 - Baloxavir.
 - Todos los anteriores son inhibidores de neuraminidasa.
12. Acerca de la patología asociada al Virus Respiratorio Sincitial (VRS) elija la opción que en su criterio NO se ajusta a la realidad:
- Las reinfecciones de los niños mayores y adultos cursan como catarro común o rinofaringitis.
 - En ocasiones, provocan: otitis media, traqueobronquitis o bronquitis.
 - En ninguna circunstancia provoca exacerbaciones de otras enfermedades pulmonares crónicas.
 - Los niños que han padecido una bronquiolitis por VRS presentan mayor tendencia a sufrir episodios de tipo asmático recurrentes.
 - La radiografía de tórax muchas veces es normal.
- 13.Cuál de las siguientes afirmaciones NO se ajusta a las infecciones por Rinovirus Humano (RVH):
- Su elevada incidencia se encuentra relacionada con la existencia de su escaso número de serotipos.
 - Se agrupan en tres especies definidas antigénicamente: RVH-A, RVH-B y RVH-C.
 - Los RVH causan entre un tercio y la mitad de todas las infecciones agudas del tracto respiratorio.
 - Son más frecuentes en climas templados y durante los meses más fríos del año.
 - La infección se disemina de persona a persona por: contacto directo, a través de secreciones respiratorias y a través del contacto con fómites.

Caso clínico

14. Tal y como se refleja en el caso clínico que se presenta, la primera pandemia registrada por CORONAVIRUS se debe a:

- hCoV-OC43.
- hCoV-229E.
- SARS-CoV-1.
- SARS-CoV-2.
- MERS-CoV.

15. En el caso clínico, se describe un método de detección viral directo, ¿de CUÁL se trata?

- Detección de IgM.
- Detección de IgA.
- Detección de IgG.
- Detección de anticuerpos totales.
- Detección de Ag en exudado nasofaríngeo.

16. De los síntomas descritos en el cuadro clínico comentado, ¿cuáles están típicamente presentes en el cuadro causado por la COVID-19?

- Tos.
- Fiebre o febrícula.
- Rinorrea.
- a, b y c son ciertas.
- a y b son ciertas.