

25 | Virus respiratorios

S. Mateos

Introducción

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) representan un problema prioritario de salud a nivel mundial. Son aspectos a destacar su alta morbimortalidad que aumenta en los meses de invierno donde constituyen el motivo de consulta más frecuente en atención primaria y en centros hospitalarios. Es la causa más frecuente de ausentismo laboral y escolar. Primer causa de internación en los meses invernales generando grandes exigencias a los centros de internación, tanto en niños como en adultos. En Uruguay las IRA ocupan el tercer lugar como causa de muerte en niños menores de cuatro años. Los virus respiratorios son los agentes responsables de la mayoría de las IRA, los mismos penetran por vía aerógena y se replican en el tracto respiratorio, la transmisión se produce por vía aerógena (gotitas de pflugge) o bien por manos u objetos contaminados con secreciones respiratorias.

Numerosos virus afectan predominantemente y en forma primaria el aparato respiratorio, representan más de 100 agentes etiológicos distintos, algunos de ellos, como el virus del sarampión, parotiditis y de la rubéola, no quedan localizados en la puerta de entrada, sino que se diseminan a otros órganos (viremia).

En este capítulo trataremos brevemente la clasificación, estructura y morfología de las principales familias responsables de IRA, en otros capítulos se tratarán los procesos respiratorios producidos por virus.

Clasificación

VIRUS RESPIRATORIOS HUMANOS

Familia/ Subflia	Género	Especie	Serotipos	Enfermedad
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Influenza</i>	A, B, C	Muchos	Gripe
<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Respirovirus</i>	Parainfluenza	1,3	IRA alta, baja Paperas Parotiditis
	<i>Rubulavirus</i>	Parainfluenza	2, 4A, 4B	
	<i>Morbillivirus</i>	Sarampión	1	Sarampión
	<i>Megamyxoviruses</i>	Hendra y Nipali virus		
<i>Pneumoviridae</i>	<i>Pneumovirus</i>	Virus Respiratorio	1 subgr. A y B	IRA alta y baja

		Sincicial (VRS)	y no A no B	
	<i>Methapneumovirus</i>	HMPV (humano) (MPV)		
Adenoviridae	Mastadenovirus	Adenovirus	Varios	IRA alta y baja
<i>Togaviridae</i>	<i>Rubivirus</i>	Rubeola	1	Rubeola
<i>Picornaviridae</i>	<i>Rinovirs</i>	Rinovirs huma- nos	> 130	IRA alta
	<i>Enterovirus</i>	Echo	varios	IRA alta
		Coxsackie	varios	Encefalitis Miocarditis
	<i>Coronavirus</i>		varios	IRA alta
<i>Herpesviridae</i>	<i>Herpesvirus</i>	Herpes simplex Varicela zoster Citomegalovirus		Neumonitis en pacientes inmu- nodeprimidos

Familia Orthomyxoviridae

La influenza o gripe fue reconocida hace varios siglos como una enfermedad respiratoria aguda, extraordinariamente contagiosa. A pesar de que a menudo aparenta ser una enfermedad benigna, la gripe es una enfermedad grave que provoca la muerte a miles de personas cada año. No solamente produce pandemias, tales como al gripe "Española" (1918) la gripe "Asiática" (1957), sino también epidemias anuales que pueden tener consecuencias dramáticas sobre los grupos de alto riesgo (principalmente ancianos y personas que padecen enfermedades crónicas). El agente causal fue aislado por primera vez en 1933, a partir de secreciones respiratorias de casos humanos y fue denominado virus influenza tipo A. Desde entonces es quizás el virus humano mejor estudiado, su estructura bien caracterizada y su genoma secuenciado; el desarrollo de vacunas y antivirales sin embargo, no han podido resolver el problema sanitario de la gripe.

TAXONOMÍA

Las familias *Orthomyxoviridae* (del griego *orthos*: derecho y *myxo*: mucus) y *Paramyxoviridae* (par: al lado) están integradas por virus que poseen afinidad por las mucinas.

La familia *Orthomyxoviridae* posee sólo un género, influenza y tres especies A, B y C. El ordenamiento alfabético de los tres tipos corresponde a su importancia epidemiológica y clínica. Los virus influenza A producen infección en humanos y animales (aves, porcinos, equinos, focas) mientras que influenza B y C están asociadas sólo a enfermedades humanas.

NOMENCLATURA

Los antígenos NC y M son específicos de tipo y en base a ellos se caracteriza al virión como perteneciente al tipo A, B o C. Las variaciones antigénicas se producen en los antígenos de superficie NA y HA. Considerando el papel fundamental de estas glicoproteínas en la determinación del carácter antigénico la OMS ha propuesto un sistema de nomenclatura en el cual los antígenos de superficie se designan numéricamente. En la designación actual se consideran: 1- el tipo de virus (A, B, C); 2- el huésped de origen si no es humano (por ej.: "eq" equino; "sw" porcino, etc.); 3- lugar geográfico del aislamiento; 4- número de la cepa del laboratorio; 5- año del aislamiento. Para el virus A se agrega el subtipo de HA y NA. En los virus A existen hasta el momento 13 subtipos de HA y 9 de NA. Por ejemplo, A/Panamá/2007/99 (H3N2).

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Forma redondeada u oval de aproximadamente 80 a 120 nm. Son virus envueltos con 2 tipos de espículas glicoprotéicas en su superficie dispuestas a intervalos regulares, denominadas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), específicas para cada cepa, enclavadas en una doble membrana lipídica (envoltura) ubicada sobre una capa proteica (proteína M o matriz) que da forma y estabilidad a la envoltura (ver figura 1).

La nucleocápside (NC) es de simetría helicoidal, dividida en ocho fragmentos que contienen segmentos de ARN genómico. La NC está constituida por 1 solo tipo de proteínas.

El genoma está constituido por ARN de cadena simple y sentido negativo con ocho segmentos para el virus influenza A y B, y siete segmentos para influenza C.

Proteínas: polipéptido-polimerasas son componentes internos del virión. Los segmentos mayores del ARN viral 1, 2 y 3 codifican 3 polipéptidos con actividad de ARN polimerasa, dependiente de ARN, denominados PA, PB1 y PB2. PB1 y PB2 sintetizarían el ARN complementario de las PA, y junto con la nucleoproteína se encargarían de la síntesis del ARN viral.

Hemaglutinina: forma de bastón, ubicada en la superficie viral representa el 25% de las proteínas totales. Codificada como un monómero por el segmento 4 del ARN viral. Al continuar su síntesis el péptido indicador amino terminal es removido, la molécula de HA sufre un clivaje postraduccion por la acción secuencial de una endoproteasa y carboxipeptidasa que se originan en el huésped. Se obtienen así dos cadenas polipeptídicas (HA1 y HA2) que constituyen un dímero y permanecen unidos por una unión disulfuro. Este clivaje es esencial para activar las propiedades de la molécula: infectividad, fusión y hemólisis. La HA consta de dos regiones distintas: una cola fibrilar constituida por una triple cadena espiralada de helicoides, y una región globular de capas antiparalelas que en su extremo distal contienen: 1) un sitio adsorptivo viral (receptor viral), por el cual la HA1 se une a los receptores siálicos de la célula huésped y a los eritrocitos; y 2) los determinantes antigénicos variables (epítopes) cuyos cambios en las secuencias de aminoácidos hacen que el virus se comporte como epidémico o pandémico. En el extremo NH₂ de la HA2, existe una región conservada de 10 aminoácidos (péptido de fusión), que sería homólogo a la región aminoterminal de la glicoproteína de fusión (F) de los virus parainfluenza. La infectividad viral dependería de la

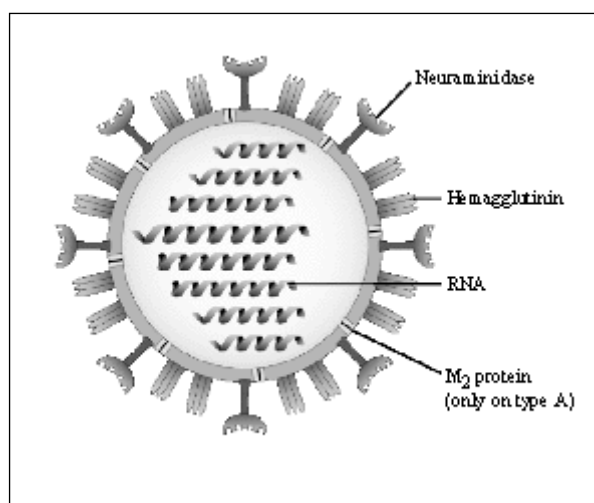


Figura 1. Esquema de la estructura de Influenza A

fusión de la HA. A pH 5 la HA2 sufre cambios conformacionales y adquiere la habilidad de hemolisar eritrocitos. En suma las funciones de la HA serían:

- a) adsorción y penetración del virus a la célula
- b) fusión entre la membrana celular y la envoltura viral, para lo cual requiere el clivaje de HA en HA1 y HA2
- c) hemaglutinación, hemadsorción
- d) induce la aparición de anticuerpos neutralizantes protectores.

Neuraminidasa (NA): forma de hongo, formada por una cabeza cuadrangular integrada por cuatro subunidades globulares y una prolongación cilíndrica adherida centralmente, que posee en su extremo distal una región hidrófoba por la que penetra en la envoltura viral. Enzima destructora de receptores, representa el 6.7% del total de proteínas del virión 1 a 5 en relación con la HA. Codificada por el segmento 6 del ARN viral, se sintetiza como cadena simple igual que la HA, no sufre clivaje postraducción. Penetra a la envoltura por su extremo aminoterminal, donde existe una secuencia de seis aminoácidos que se han conservado inalterados en cada uno de los nueve subtipos de NA conocidos para influenza A. A esta secuencia le sigue una segunda que se enclava en la envoltura y que no es conservada por todos los subtipos. El sitio activo ha sido identificado en el centro de cada cabeza globular del tetrámero y contiene muchos residuos conservados que no son accesibles a los anticuerpos neutralizantes. Su función es facilitar la movilidad del virus hacia y desde el sitio de infección.

En suma las funciones de la NA son:

- a) catalizar el clivaje de las uniones entre el ácido siálico terminal y un residuo azucarado adyacente celular. Lo que facilita la liberación de las partículas virales de la superficie celular al destruir la unión virus célula.
- b) previene la agregación viral protegiendo al virus de su propia HA, al agregarse a receptores de ácido siálico.
- c) estimula la producción de anticuerpos que confieren protección contra la enfermedad o modifican el curso de la misma.

Nucleoproteína: codificada por el segmento 5 del ARN viral. Es uno de los antígenos específicos de grupo y es diferente en los tipos A, B y C. Constituye la columna vertebral del complejo interno helicoidal, al estar asociada a los segmentos de ARN y las polimerasas PA, PB1 y PB2, induce la producción de anticuerpos específicos de tipo.

Proteína M: codificada por el segmento 7, asociada al sector interno de la envoltura, se han aislado 3 ARNm transcritos del segmento 7 que codifican la producción de M, M1 y M2. Contribuye a la estabilidad del virión y participa del ensamblaje de éste en la célula infectada. Es un antígeno específico de tipo y puede ser utilizado como antígeno para identificar virus influenza en pruebas serológicas.

Proteínas no estructurales (NS1-NS2): codificadas por el segmento 8. Su función se desconoce.

Lípidos: los virus influenza se liberan de la célula que infectan por brotación a nivel de la membrana citoplasmática y en su paso incorporan la doble membrana celular con sus componentes.

Hidratos de carbono: constituyen el 5-8% de la masa del virión y es similar a los de la célula huésped.

VARIACIÓN ANTIGÉNICA

Uno de los aspectos únicos y más notables del virus influenza es la frecuencia con la cual ocurren cambios en la antigenicidad. Este hecho es más frecuente para el virus A que para el B, y

no se ha observado para el virus C. Este fenómeno ayuda a explicar porqué la gripe continúa siendo una enfermedad epidémica. Las variaciones antigénicas involucran fundamentalmente a la HA y NA. Las variaciones en la HA son las más importantes por ser más frecuentes. Por otro lado los anticuerpos neutralizantes están dirigidos contra estas glicoproteínas.

Se conocen dos tipos de variaciones antigénicas producidas por mecanismos diferentes y que afectan la HA y NA: 1- variaciones menores o fluctuaciones antigénicas (*drift*) y 2- las variaciones mayores (*shift*).

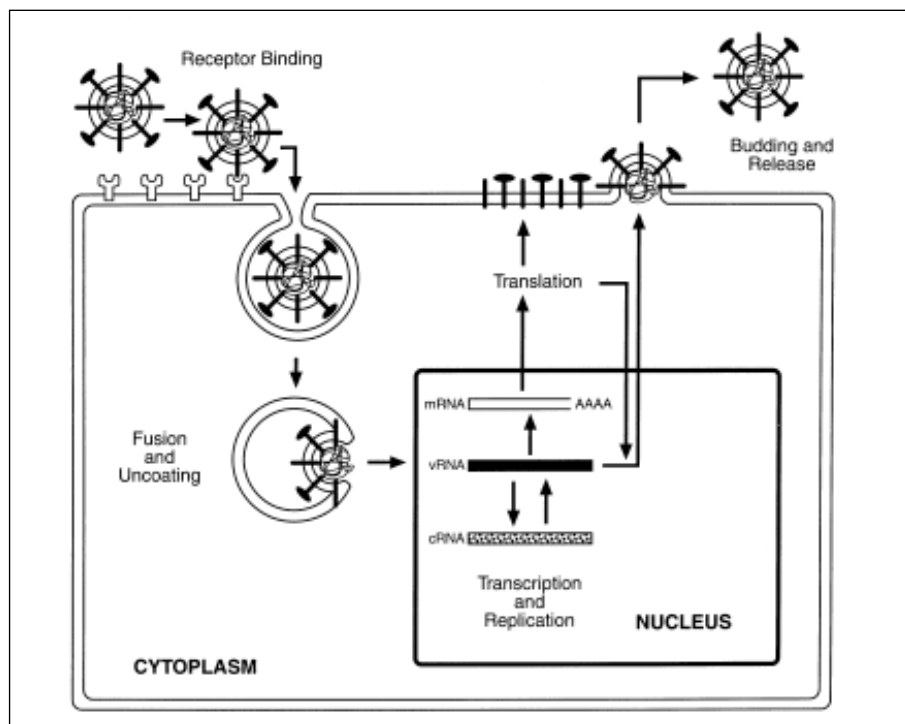
1. Variaciones menores: se producen gradualmente cada 2 o 3 años dentro de un subtipo de influenza. Cada subtipo se denomina por su HA o NA. Estos cambios son el resultado de la selección de mutantes que tienen alteraciones en la secuencia de aminoácidos de los péptidos de HA o NA, causadas por mutaciones puntuales en el ARN virales. Estos cambios, aunque menores, son suficientes para no ser reconocidos por los anticuerpos. Se produce una selección inmunológica, es decir nuevos virus con poca variación antigénica.
2. Variaciones mayores: han sido descritas sólo para influenza A. Son cambios súbitos y dramáticos producidos en los genes que codifican para la HA y NA. Son virus nuevos para los cuales la población no tiene ningún recuerdo inmunológico. Estas son las cepas que causan las mayores pandemias, son ejemplos de ello los cambios de estructura de H1N1 a H2N2 en 1957 y de H2N2 a H3N2 en 1968. El virus humano influenza tipo A H1N1 aislado por primera vez en 1933, circuló hasta 1957, año en que se produjo el primer cambio mayor detectado en los antígenos de superficie. En 1968 aparece el virus H3N2 y en 1977 reaparece el H1N1, desde entonces hasta la fecha coexisten cepas de influenza A H1N1 y H3N2. Hay varias hipótesis que tratan de explicar estas variaciones:
 - a) entrecruzamiento o reordenamiento genético entre virus influenza humanos y no humanos, en especial los de origen aviario. Los virus B y C no muestran variaciones, quizás debido a que existen pocos virus semejantes en animales.
 - b) que se hallan acumulado mutaciones puntuales y que en un momento se manifiesten como variaciones mayores.

REPLICACIÓN

Los virus influenza pueden producir infecciones productivas o no productivas. Las primeras ocurren cuando el virus se propaga en células permisivas (mucosa respiratoria, células de riñón de mono o huevos embrionados). En las infecciones no productivas, el virus no cumple el ciclo total de replicación y genera virus incompletos o partículas virales no infecciosas (ver figura 2).

Cuando un virus completo infecta células permisivas, el primer paso es la adsorción a la superficie celular. La partícula viral se adhiere a receptores celulares que contienen ácido siálico a través de la HA1. En una segunda etapa ocurre la penetración del virus a la célula para lo cual se requiere que la HA sea clivada en HA1 y HA2, y que exista pH 5 para que la capacidad de fusión sea expresada. El virus se internaliza rápidamente en el endosoma, cuando el pH desciende, la HA es clivada exponiendo el péptido de fusión. Se produce la fusión entre las membranas celular y la membrana viral que se libera de su envoltura y penetra en el citoplasma, luego se moviliza hasta el núcleo. La síntesis de ARNm requiere estimulación previa de la síntesis de ARN de la célula huésped. A continuación comienza el período de eclipse (dos horas), durante el cual no se detecta virus. Durante esta etapa temprana, el ARNm es transportado al citoplasma donde dirige la síntesis de proteínas virales. El ARN complementario sirve como molde para la formación de ARN genómico. A las dos

Figura 2. Replicación de los virus Influenza



o tres horas postinfección se detecta ARN polimerasa dependiente de ARN y NP, alcanzando su concentración máxima a las seis horas de la infección. Las glicoproteínas HA y NA son sintetizadas en el citoplasma sobre la membrana de los polirribosomas, migran hacia la membrana celular, vía retículo endoplásmico y complejo de Golgi, y al mismo tiempo se van incorporando las cadenas laterales de los hidratos de carbono. La nucleocápside viral y la proteína M son formadas sobre polirribosomas libres. Se trasladan y se ubican en un sector interno de la membrana celular donde se encuentran las proteínas específicas virales. No se conoce el proceso por el cual una copia de cada segmento de ARN se empaqueta en cada partícula, es probable que esto sea un evento al azar.

Los segmentos de membrana celular que contienen las HA y NA envuelven a los antígenos internos virales y se inicia la brotación, que progresa hasta que emerge la nueva partícula. Los residuos de ácido siálico son eliminados de la superficie de la célula huésped por acción de la NA viral, para prevenir la readsorción de la progenie viral, y se promueve la liberación del virus.

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

EPIDEMIOLOGÍA

El virus influenza A infecta no sólo al hombre sino también animales (porcinos, aves domésticas y silvestres, focas). En mamíferos, la enfermedad está limitada al aparato respiratorio, mientras que en aves se puede manifestar como infección asintomática o enfermedad sistémica letal.

El virus C es el menos importante y causa infecciones leves esporádicas no epidémicas, el virus B en ocasiones puede producir epidemias, sin embargo, el virus A puede cruzar continentes y causar pandemias.

La epidemiología de la gripe, como ocurre con las infecciones virales en general, está influenciada por una compleja interacción de factores que afectan la transmisión del virus de persona a persona. Estos factores son: la virulencia y antigenicidad viral; la inmunidad del huésped y el ambiente. La virulencia de los virus influenza coincide con el orden alfabético. El virus A está asociado con neumonía e infecciones graves en adultos mayores y niños pequeños, infecciones menos graves se asocian con los virus B y C. Los brotes son claramente influenciados por factores estacionales, la gripe aparece con mayor frecuencia en los meses de invierno, las temperaturas bajas y la humedad aumentan la susceptibilidad del epitelio respiratorio a la infección y al mismo tiempo, favorece la supervivencia del virus en las secreciones respiratorias eliminadas. Los niños en edad escolar son los vectores fundamentales de transmisión, el hacinamiento en las escuelas favorece la propagación del virus. Si bien los brotes epidémicos ocurren en invierno, hay que recordar que los virus influenza cocirculan durante todos los meses del año. Una vez instalado el brote de influenza A y B, se extiende durante 4 a 8 semanas, respectivamente, mientras que el virus C puede extenderse hasta 17 semanas, sugiriendo una mayor endemicidad en la población. Los cuadros gripales causados por algunos subtipos de influenza A (H1N1, H2N2, H3N2) pueden presentarse en forma pandémica (difusión mundial), epidémica (difusión restringida a nivel regional) o en forma de brotes esporádicos moderados.

En los últimos años se han comunicado a la población, a través de la prensa, casos de gripe humana de origen aviar, la llamada gripe del pollo. La gripe aviar es un subtipo del virus A (H5N1) primariamente aislada en África del sur en 1961, que circula entre aves en todo el mundo. Este virus no infecta típicamente a humanos, sin embargo, en 1997 se demostró por primera vez un caso de transmisión ave-humano (H5N1) en Hong Kong, esta cepa se aisló en 18 personas con una infección respiratoria aguda y severa, de las cuales 6 fallecieron. Hasta el momento no se ha demostrado la transmisión interhumana de esta cepa aviar. Desde 1997 se han reportado varios brotes de gripe aviar en Asia. En 2003 se comunicaron casos de gripe aviar (H7N7) en los Países Bajos con más de 80 casos, predominando infecciones respiratorias leves a moderadas, e infecciones oculares, con baja mortalidad (1 caso).

La vigilancia de los brotes de influenza es más extensa que cualquier otra infección, ya que ocasiona grandes pérdidas económicas, la misma tiene por finalidad identificar la aparición temprana de nuevas cepas para preparar vacunas contra estas cepas antes de que ocurra una epidemia. En nuestro país el centro de vigilancia de influenza opera bajo la órbita del MSP.

PANDEMIAS Y EPIDEMIAS

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

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

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

PATOGENIA

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

Luego de que ingresa a las vías respiratorias, alcanza la mucosa o directamente llega a los alvéolos pulmonares. Si las partículas virales no son expulsadas por el reflejo de la tos y escapan a la neutralización por anticuerpos IgA específicos, o es inactivado por sustancias inespecíficas de las secreciones mucosas, pronto se formará una progenie de viriones nuevos que se diseminan a las células adyacentes. La NA como vimos disminuye la viscosidad de la película mucosa y favorece la dispersión del virus hacia sectores inferiores del tracto respiratorio. En los estudios histológicos se observa reordenamiento de las células columnares, picnosis, fragmentación nuclear y vacuolización citoplasmática. Al desintegrarse los núcleos se observan cuerpos de inclusión en el citoplasma y las cilias desaparecen. En definitiva la infección termina destruyendo las células que infecta.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período de incubación es de pocas horas a tres días. El comienzo es agudo y predominan los síntomas sistémicos como fiebre, chuchos de frío, artromialgias, malestar general, anorexia, cefalea (síndrome de impregnación viral), es característica la inyección conjuntival y lagrimeo. Los síntomas respiratorios incluyen estornudos, tos seca al inicio que luego de algunos días se vuelve mucosa y muco purulenta, secreción nasal, odinofagia. Se pueden ver trastornos digestivos como vómitos, dolor abdominal, diarrea. El período de estado varía entre 1 a 3 semanas y el período de excreción viral varía entre 3 a 7 días.

Las complicaciones de la gripe pueden ser respiratorias (más frecuentes) laringitis, laringotraqueobronquitis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía. Es clásica la neumonía a *Staphylococcus aureus* como complicación de una gripe. Complicaciones neurológicas (menos frecuentes) incluyen encefalitis, radiculitis, polineuritis, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Reye, convulsiones. Otras complicaciones incluyen: miocarditis, pericarditis, miositis.

PROFILAXIS

El *Center for Disease Control* (CDC) recomienda dos mecanismos para disminuir el impacto de la gripe: inmunoprofilaxis y quimioprofilaxis.

La vacunación es sin duda la medida más efectiva. La misma está elaborada a partir de virus vivos inactivados por sucesivos pasajes en huevo de gallina embrionados e inactivados por formalina. Las vacunas se reformulan en cada primavera para que contengan los antígenos virales que circularon ese año. Está constituida por tres cepas de virus influenza B y dos

tipos de IA (H3N2-H1N1), como se dijo se reformula con las cepas que ya circularon. Las personas sanas desarrollan títulos elevados de anticuerpos contra la cepa vacunal aunque los lactantes y personas con enfermedades de base desarrollan títulos menores. A pesar de que la vacuna no previene las infecciones respiratorias agudas sin previenen las complicaciones de las mismas fundamentalmente la neumonía. La eficacia varía entre 30-70%.

La utilización de vacunas no ha demostrado disminuir la incidencia de epidemias, pero si reduce la morbimortalidad, especialmente entre individuos de alto riesgo, a los cuales se recomienda especialmente la vacunación, estos son: personas mayores de 65 años, pacientes portadores de insuficiencia cardíaca, EPOC, bronquíticos crónicos, diabéticos, alcoholistas, asmáticos, personal de salud, embarazadas en período epidémico en el segundo o tercer trimestre. Hay poca información en cuanto al VIH y la vacuna, algunos reportes no sugieren la vacunación con virus vivos independientemente del recuento de CD4. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad al huevo y los que estén cursando un cuadro febril.

Familia Paramixoviridae

En las últimas décadas ha habido cambios considerables en la nomenclatura y taxonomía de los virus parainfluenza humanos (HPIV). Fueron descritos en 1950, cuando 3 tipos distintos de virus fueron aislados en niños que padecían una IRA baja, estructuralmente parecidos a los mixovirus (influenza), rápidamente fueron separados en otra familia. Difieren de los virus gripales en su tamaño, estructura antigénica y genoma, no crecen con facilidad en huevos embrionados.

La familia *Paramixoviridae* incluye a los agentes causales de enfermedades comunes en la infancia como el sarampión y paperas, y virus que producen infecciones respiratorias que son los que trataremos en este capítulo. Todos ingresan por vía respiratoria y producen infecciones agudas, ya sea localizadas en el tracto respiratorio, o bien diseminadas a otros órganos.

TAXONOMÍA

Esta familia comprende virus que infectan al hombre y animales. Actualmente se dividen en dos subfamilias: *Paramixoviridae* y *Pneumoviridae*.

- *Paramixoviridae*, incluye cuatro géneros: 1- *Respirovirus*, (una especie, *Parainfluenza* 1 y 3); 2- *Rubulavirus*, (dos especies, *Parainfluenza* 2, 4A, 4B y *Parotiditis*); 3- *Morbilivirus*, (una especie, *Sarampión*). 3- *Megamyxovirus*, (dos especies, *Hendra* y *Nipali* recientemente descritos).
- *Pneumoviridae*, incluye dos géneros: 1- *Pneumovirus*, (una especie, VRS); 2- *Methapneumovirus*, (una especie, *metapneumovirus* humano (HMVP), recientemente descrito filogenéticamente, más cercanamente relacionado con los *morbilivirus*).

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Los *paramixovirus* son virus esféricos de mayor tamaño que los *orthomixovirus*, presentan más pleomorfismo debido a que poseen una envoltura laxa. Su tamaño varía entre 150 y 250nm. Es muy lábil al calor, a la desecación, por ello el transporte de las muestras clínicas para aislamiento debe realizarse con extremo cuidado a 4°C para evitar la inactivación viral.

Nucleocápside: tubular de simetría helicoidal, constituida por dos proteínas (N y NP) cercanamente relacionadas con el genoma. El mismo está constituido por ARN de polaridad negativa asociada a una transcriptasa viral, una diferencia esencial con respecto a los *orthomixovirus* es que el genoma no es segmentado, lo que hace que sea más estable genéticamente.

Envoltura: una doble capa lipídica que adquieren al brotar de la célula huésped posee tres proteínas: dos son glicoproteínas y una es no glicosilada y se encuentra en la parte interna (proteína M). Las dos glicoproteínas se encuentran en dos tipos de proyecciones o espículas, una de ellas contiene juntas la actividad de hemaglutinina y neuraminidasa y se denomina HN. La otra espícula de los *paramixovirus* contiene la glicoproteína F o proteína de fusión, fundamental para la penetración viral por fusión de su envoltura con la membrana celular, así como la diseminación intracelular, dando lugar a la formación de sincicios (células gigantes multinucleadas). Para ser activa la proteína F debe ser clivada en dos polipéptidos F1 y F2, lo que ocurre por acción de proteasas celulares.

REPLICACIÓN

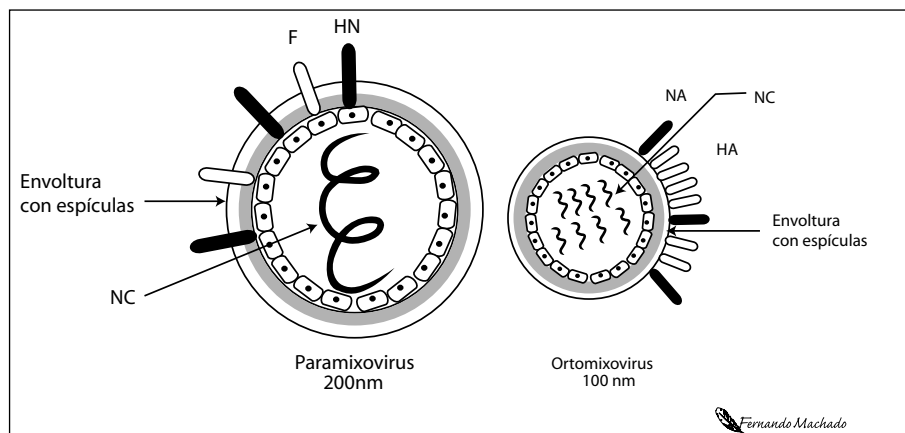
La adsorción a receptores celulares se produce a través de la hemaglutinina y la proteína F, la neuraminidasa presente en la misma espícula puede revertir este proceso. El ciclo de replicación entre los *paramixovirus* es similar si bien difieren en el período de latencia. Luego que penetran al citoplasma pierden la cubierta de la nucleocápside liberando su ARN. La síntesis de ARN se realiza en el citoplasma, mediante una ARN polimerasa ARN dependiente (ver figura 3). Se sintetiza, por un lado, el ARNm que codificará las proteínas virales, por otro lado este ARN sirve de molde para copiar el ARN genómico que será rodeado por las proteínas de la NC. Durante el ensamblaje y maduración de los nuevos viriones, las NC se ubican en zonas cercanas a la membrana celular, la que se modifica por acción viral y expresa glicoproteínas de origen viral que dan lugar a los fenómenos de hemadsorción, hamaglutinación o fusión celular, con la típica formación de sincicios. Los nuevos viriones salen por gemación arrastrando la envoltura celular.

VIRUS PARAINFLUENZA

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

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

Figura 3.



inferior producen, laringitis (crup), bronquiolitis, neumonía. Las primoinfecciones suelen ser producidas por el tipo 3, después del primer mes de vida. Se ha demostrado que la mitad de los niños poseen anticuerpos antes del primer año de vida. Ocurren infecciones durante todo el año, son frecuentes los brotes epidémicos en guarderías. En niños entre 6 meses y 6 años los virus parainfluenza 1 y 2 constituyen las causas más frecuentes de laringitis. En nuestro país la mayoría de los casos se observa en forma epidémica en los meses de otoño. Parainfluenza 3 puede producir bronquiolitis, neumonías y otitis media. Los tipos 4A y 4B producen habitualmente infecciones respiratorias altas de menor gravedad. Las reinfecciones son frecuentes, tanto en niños como en adultos, ya que la inmunidad es de escasa duración y tipo específica.

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

Es un importante patógeno productor de infecciones respiratorias agudas en niños pequeños tanto por su frecuencia como por su gravedad. El VRS es la causa más frecuente de bronquiolitis en niños menores de un año, y constituye la causa más frecuente de hospitalización por IRA en menores de un año. Se diferencia de otros *paramixovirus* en que no posee hemaglutinina, en su envoltura posee una glicoproteína mayor, proteína G, que permite la unión al huésped y una proteína de fusión o F, factor esencial en la infección y la patogenia, ya que media la fusión de la envoltura y la membrana celular. Se conoce sólo un serotipo con cuatro variantes o subtipos (A, B, no A-no B y AB). Es un virus muy lábil a la desecación, al calor y a los agentes externos, una adecuada higiene de manos y objetos es fundamental en el control de la transmisión del mismo.

Los dos grupos antigénicos principales A y B han sido identificados sobre la base de anticuerpos monoclonales, estos grupos antigénicos cocirculan en cada epidemia, siendo el grupo A el más frecuentemente encontrado y el que habitualmente se asocia a enfermedad más grave según distintas series. Sin embargo, en nuestro país existe una alternancia en la predominancia entre los grupos A y B durante años sucesivos, no habiendo diferencias en cuanto a la gravedad de la enfermedad según grupo antigénico.

En nuestro país, según datos de un estudio realizado en el CHPR entre los años 1999-2002 el 82% de las causas de IRA que se hospitalizaron en niños menores de 2 años fueron producidas por VRS. VRS es responsable de más de la mitad de las infecciones respiratorias agudas en menores de 90 días. Las formas graves de infecciones por VRS, potencialmente evitables, afectan tanto a niños sanos como a pretérminos, o niños con comorbilidad.

El conocimiento de la epidemiología de esta infección en adultos es muy limitado, ya que no hay muchos estudios al respecto y ninguno nacional hasta el momento. En un estudio retrospectivo publicado en *Clinical Medical Review* 2000 (ASM), se encontró a VRS como agente de neumonía en un 4 a 18% de los adultos. Y de estos, 80% eran mayores de 65 años. La mayoría de ellos presentaba comorbilidad (EPOC, asma, insuficiencia cardíaca congestiva, inmunodeprimidos).

En nuestro país se ha documentado a VRS como causa frecuente de infección intrahospitalaria, siendo las manos del personal de salud el vehículo más frecuente de transmisión. Las epidemias se suceden al final del otoño, durante todo el invierno extendiéndose hacia el inicio de la primavera. Precede a la epidemia por virus influenza A.

Familia Adenoviridae

TAXONOMÍA

Comprende un gran número de especies de origen humano y animal. La clasificación actual ha agrupado a los miembros de esta familia en dos géneros: *mastadenovirus* y *aviadenovirus*. Los *mastadenovirus* incluyen *adenovirus* humanos, simioscos, bovinos, equinos, porcinos, ovinos y murinos. Todos ellos se caracterizan por ser específicos de especie y por presentar gran variabilidad genética. Producen una amplia gama de enfermedades que tienen como puerta de entrada ya sea la orofaringe, mucosa ocular o intestinal.

Clasificación de los adenovirus humanos: se han descrito hasta el momento 42 especies o serotipos diferentes. Los adenovirus humanos se han agrupado en seis subgéneros (A a F) en base a las características fisicoquímicas, homología de sus ADN genómicos. El subgénero A comprende los serotipos 12, 18 y 31. El subgénero B contiene a los serotipos 3, 7, 11, 14, 16, 21, 34 y 35. El subgénero C incluye los serotipos 1, 2, 5 y 6. El D comprende los serotipos 8, 9, 100, 13, 15, 17, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, y 42 al 49. El subgénero E contiene una única especie, hAd4. El subgénero F está representado por los serotipos 40, 41, adenovirus entéricos.

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Nucleocápside: de simetría icosaédrica, constituida por 252 unidades morfológicas o capsómeros, formadas a partir de proteínas estructurales. De ellas, 240 son hexones, que constituyen cada una de las caras triangulares del prisma y 12 son pentones, que se ubican en cada uno de los vértices y poseen una proyección con apariencia de "antena" que se denomina fibra y es la estructura que interactúa con la superficie celular en la adsorción viral. Los principales determinantes antigénicos están localizados en los hexones y pentones. El hexón está formado por tres cadenas idénticas del polipéptido II y cada fibra por tres unidades idénticas del polipéptido IV (ver figura 4).

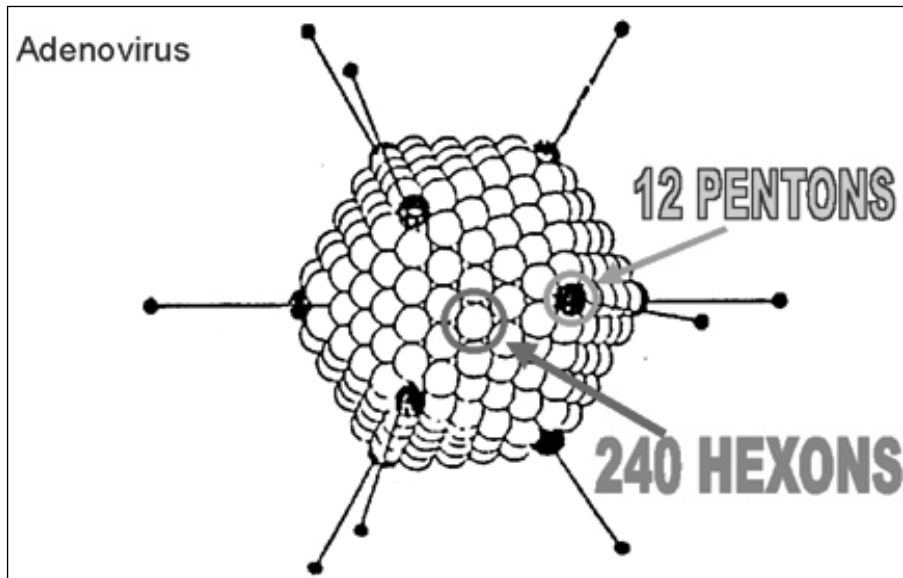
Son virus desnudos, hecho que les ofrece gran resistencia a las condiciones ambientales, son estables a pH bajo y resistentes a las secreciones ácidas del estómago, también resisten solventes orgánicos como éter, alcohol, clorhexidina; el hipoclorito 500ppm lo inactiva en 10 minutos y la temperatura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

Genoma: constituido por ADN bicatenario, lineal, asociado a los polipéptidos V y VII formando un core organizado en 12 subunidades esféricas, cada una de ellas asociada con un vértice del icosaedro.

REPLICACIÓN

Los adenovirus sólo se replican bien en células epiteliales, el ciclo de replicación se divide en una fase temprana (E) y una fase tardía (L). La infección se inicia con la unión de la fibra a un receptor presente en la superficie de las células permisivas, la partícula penetra por endocitosis, los pentones son removidos y el resto de la nucleocápside migra hacia el núcleo donde tiene lugar la replicación del ADN. La traducción de los mensajeros tiene lugar en el citoplasma. Luego de la entrada del virus a la célula se produce la interrupción de la síntesis proteica del huésped, esto explicaría en parte, el motivo de la lisis celular. En la fase temprana el genoma viral se transcribe según un programa complejo y se duplica. En la fase tardía la transcripción de los mensajeros tardíos se inicia poco después de comenzada la duplicación del ADN. Estos codifican todas las proteínas estructurales. Los polipéptidos estructurales son transportados al núcleo donde comienza el ensamblaje. Las partículas virales recién formadas constituyen

Figura 4.



agregados cristalinos en forma de cuerpos de inclusión intranucleares. Los adenovirus formados son liberados por ruptura de la célula infectada.

PATOGENIA

Los adenovirus se caracterizan por su capacidad para suprimir la expresión del genoma de la célula huésped y por la importante síntesis de proteínas estructurales que tiene lugar en la misma. Esto tiene como consecuencia la acumulación de proteínas virales (cuerpos de inclusión) que interfieren en el normal funcionamiento de la célula. La proteína de la base del pentón (fibra) se asocia con una actividad tóxica responsable del desprendimiento de monocapas celulares en cultivo, por otro lado la cápside es capaz de ejercer un efecto directo sobre la bicapa lipídica del endosma provocando la liberación de su contenido al citosol.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Causan infecciones oculares, diarrea, infecciones urinarias y de vías respiratorias. Las infecciones por adenovirus ocurren en todo el mundo como epidemias, endemias o casos esporádicos. Los diferentes genotipos muestran diferencias según su distribución geográfica. En EE.UU. predomina en subgénero C serotipos 1, 3 y 5 y subgénero B serotipos 3 y 7 como causas de enfermedad respiratoria, los serotipos 40, 41 se asocian a diarrea infecciosa. En América del Sur predomina el subgrupo B serotipo 7H.

Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en invierno y primavera. La faringoamigdalitis se ve más frecuentemente en verano asociado a las piscinas. Las infecciones respiratorias tienen un pico de incidencia entre los seis meses y cinco años. Los factores de riesgo son las deficiencias en la inmunidad mediada por células, prematuros, recién nacidos, transplantados, pobreza.

La transmisión se realiza a través del contacto directo con aerosoles o secreciones respiratorias a través de las manos, vía fecal-oral, agua contaminada. También se ha demostrado como agente de infecciones nosocomiales.

Infecciones respiratorias: responsables del 5% de los casos de infecciones respiratorias en niños menores de 5 años y del 10% de las infecciones que requieren hospitalización.

En adultos los cuadros clínicos característicos incluyen faringoamigdalitis pultácea, conjuntivitis, congestión nasal, tos, fiebre alta, mialgias, cefaleas.

También pueden ocasionar fundamentalmente en niños, laringitis, bronquiolitis, pero las neumonías son, sin lugar a dudas, las manifestaciones clínicas más severas, sobre todo en niños e inmunodeprimidos, muchas veces mortales. En algunas oportunidades, luego de una infección severa por adenovirus en niños, se observa daño pulmonar residual con bronquiectasias y bronquiolitis obliterante, síndrome de pulmón hiperclaro unilateral, condiciones que pueden llevar al niño a ser dependiente de oxígeno (daño potviral).

En suma, los adenovirus afectan fundamentalmente a la población pediátrica, la gravedad dependerá del huésped y del serotipo implicado. Raramente se producen infecciones por el mismo serotipo debido a que se produce una respuesta inmune tipo específico.

Familia Picornaviridae

Son los virus de ARN de menor tamaño, de donde deriva su nombre (pico = pequeño). Constituida por diferentes géneros: enterovirus, rinovirus y dos géneros que infectan animales, aftovirus y cardiovirus.

Picornavirus humanos

Género	Especie	Serotipo
Enterovirus	Polio	3 (1 a 3)
	Coxsackie grupo A	23 (A1 a A22, A24)
	Coxsackie grupo B	6 (b1 a B6)
	ECHO	31 (1 A 9, 11 A 27, 29 A 33)
	Enterovirus	5 (68 a 71, el 72 Virus hepatitis A)
Rinovirus	Rinovirus humanos	> de 110

MORFOLOGÍA Y ESTRUCTURA

Miden entre 20 y 30 nm, su genoma es de ARN de cadena simple no segmentado de polaridad positiva. Poseen una cápside de simetría icosaédrica y son virus desnudos. Al carecer de envoltura son resistentes a los solventes y detergentes, sin embargo se inactivan rápidamente por radiaciones ionizantes, hipoclorito y formol. Los enterovirus son resistentes a pH ácido lo que les permite, luego de la replicación inicial en orofaringe, atravesar estómago e implantarse en el tracto digestivo inferior. La temperatura óptima de replicación de los enterovirus es a 37°C mientras que para los rinovirus es de 33°C.

Los rinovirus infectan sólo a primates superiores y humanos. Son los agentes responsables del resfrío común, existen más de 100 serotipos que no presentan inmunidad cruzada entre ellos, lo que permite la existencia de infecciones repetidas. En regiones de climas templados como el nuestro se presentan picos característicos en otoño y primavera, mientras que en regiones de clima tropical las infecciones se localizan en la época lluviosa del año. Su distribución es mundial y la transmisión se produce en forma directa por vía respiratoria e indirecta por manos u objetos contaminados. Los principales sitios de transmisión son el hogar y la escuela, siendo los niños en edad escolar los que frecuentemente la introducen.

Síndrome respiratorio agudo y severo (SARS)

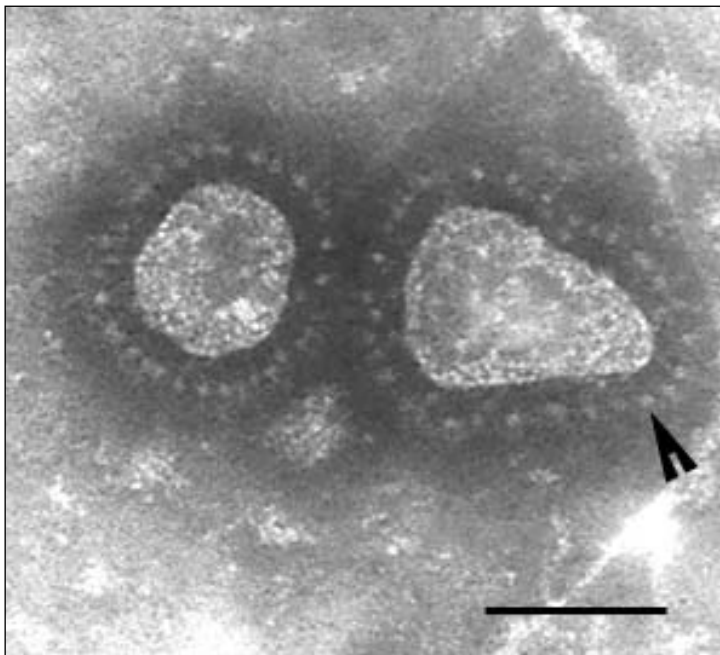
En noviembre de 2002 fue reportado el primer caso del síndrome respiratorio agudo y severo en Foshan, Guangdong, China. La dramática expresión del SARS a fines del invierno y principios de la primavera amenazaba con ser una enfermedad epidémica de distribución mundial. Sin embargo, tan rápidamente como fue identificada pudo ser controlada en sus lugares de orígenes.

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

Si bien por su morfología y estructura se agrupan dentro de los coronavirus, la enfermedad producida por estos virus difiere sustancialmente de las ocasionadas por los antes mencionados (ver figura 5). El SARS tiene un período de incubación más prolongado en comparación con el resto de los virus respiratorios, el cual típicamente varía entre 4 a 7 días, para el SARS sería de 14 días; tiene un comienzo insidioso y los signos y síntomas que comprometen al tracto respiratorio superior son raros; la sintomatología que compromete el aparato respiratorio bajo se establece lentamente pero constante durante 14 a 15 días. La enfermedad es más leve en niños que en adultos, así como es menor la excreción viral.

Es poco conocida la forma de transmisión exacta, hecho fundamental en el control de futuros brotes. La heterogeneidad en la transmisión fue bien ilustrada en la descripción de Olsen y colaboradores en un avión de pasajeros en donde 22 de los 119 pasajeros contrajeron la infección a partir de 4 pasajeros infectados y sintomáticos.

Figura 5. Microfotografía electrónica de SARS



Las autoridades de la OMS se encuentran alerta frente a la posibilidad de nuevos brotes de esta enfermedad en los meses de invierno, en distintos puntos geográficos, esto dependerá de donde se encuentre el reservorio del SARS-CoV, que podría incluir a humanos (personal de laboratorio) y animales. Si bien se piensa que los animales serían el principal reservorio de esta enfermedad.

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

El laboratorio de virología clínica en el diagnóstico de las infecciones respiratorias agudas bajas

INTRODUCCIÓN

La virología diagnóstica se ha agregado hace poco a los servicios ofrecidos por los laboratorios de microbiología, a medida que los laboratorios han proporcionado a los clínicos datos objetivos para la evaluación de los pacientes con infecciones virales. En nuestro país el diagnóstico viral de las infecciones respiratorias agudas bajas (IRAB) en la práctica clínica, recién se está empezando a implementar como rutina en la población pediátrica.

Las presiones económicas están haciendo imperioso proporcionar resultados clínicamente útiles y efectivos en relación con los costos. Es el momento adecuado para que la virología haga su entrada en el laboratorio de diagnóstico.

TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO VIRAL EN LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS

BAJAS

La técnica primaria de diagnóstico para la mayoría de las infecciones virales es el aislamiento viral en cultivos celulares (patrón de oro). La detección de antígenos por diferentes técnicas es el método utilizado con mayor frecuencia para el diagnóstico de las infecciones respiratorias, como veremos. Las técnicas serológicas pueden ser de utilidad en estudios epidemiológicos.

a) Toma de muestra:

La muestra de elección es el aspirado nasofaríngeo (ANF), fundamentalmente en niños. El hisopado nasofaríngeo es la muestra que se prefiere en adultos. Otras muestras posibles incluyen aspirado traqueal, lavado broncoalveolar, biopsia de pulmón. Como regla general, la frecuencia de recuperación de virus disminuye a medida que aumenta la duración de la enfermedad, de tal manera que deben hacerse todos los esfuerzos para obtener muestras tan temprano como sea posible en el curso de la infección.

b) Transporte y conservación de las muestras:

Se debe recoger en frascos estériles e irrompibles. Los hisopos deben colocarse en medios de transporte con antibióticos. Los hisopos secos no son aceptables. Existen varios medios de transporte, entre los más utilizados están el medio de PBS, VIB, Hanks, Stuart, y el medio de Leibovitz-Emory. Las muestras deben mantenerse refrigeradas (4°C) hasta su procesamiento. El tiempo que transcurre desde la toma de la muestra y su procesamiento debe ser el menor posible. Algunos autores como Ray y Minnich no encontraron efectos significativos sobre la tasa de aislamiento con demoras en el transporte de hasta 24 horas.

Aislamiento viral

El aislamiento viral en cultivos celulares es el patrón de oro para el diagnóstico de virus respiratorios agentes de IRAB, sin embargo, es una técnica con limitaciones ya que es lento, caro, requiere de la existencia de líneas celulares muy sensibles a los virus que se quiere estudiar y de un laboratorio con capacidad de manejar cultivos celulares. Se utilizan varias líneas celulares para el aislamiento de virus respiratorio por ejemplo Hep-2 (línea celular continua de origen humano) para virus respiratorio sincicial (VRS) y adenovirus, MDCK (células primarias de riñón de mono) para aislamiento de virus influenza. Luego de la inoculación de la muestra en las líneas celulares se observa las células en forma diaria a fin de registrar el efecto citopático, característico para cada virus. Luego se levanta el cultivo y se realiza la confirmación por técnicas inmunológicas. Todo esto hace que el cultivo celular sea de poca aplicabilidad al diagnóstico clínico rápido del agente. No obstante, nosotros creemos que, siempre que sea posible, los cultivos deben de realizarse en paralelo con las pruebas inmunológicas rápidas, pues es la única forma de recuperar el virus para estudios posteriores de caracterización e identificación de la cepa prevalente.

Existen técnicas de aislamiento viral rápidas como el Shell Vial, las cuales permiten obtener un desarrollo viral en 48 horas aproximadamente, se encuentran en desarrollo para algunos virus como citomegalovirus y adenovirus, para los que el aislamiento viral representa la técnica de mayor sensibilidad.

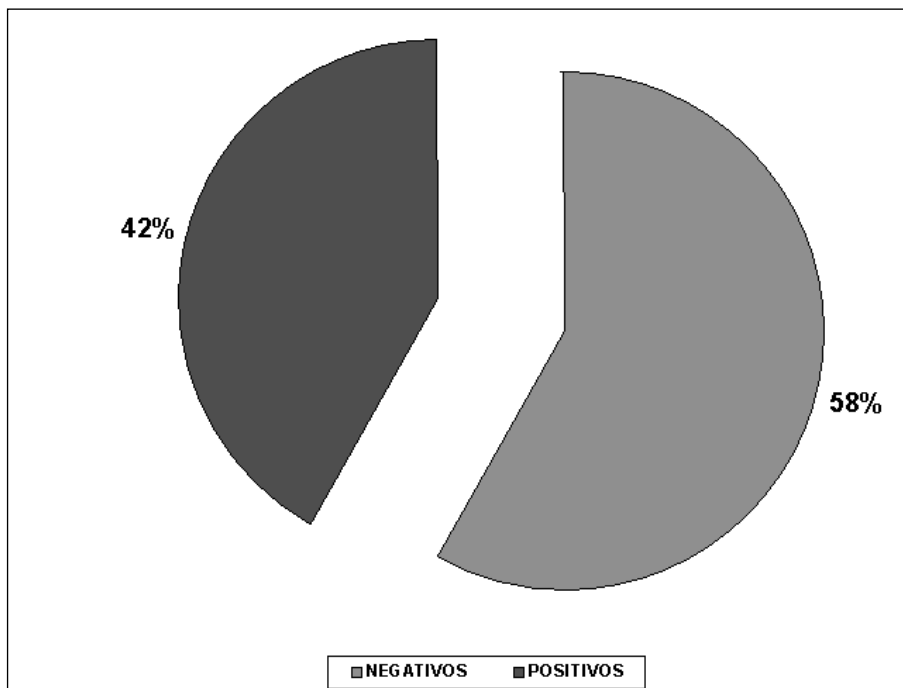
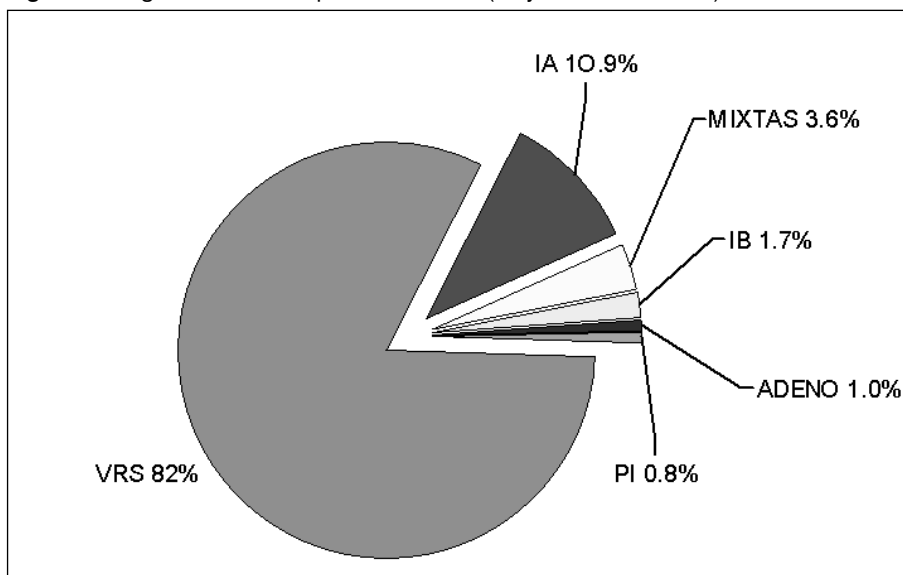
Detección inmunológica de antígenos virales

Las técnicas inmunológicas y más recientemente las moleculares, se utilizan con eficacia en el diagnóstico de las infecciones respiratorias. La tinción por inmunofluorescencia (IF) o inmunoenzimáticas (ELISA) de secreciones respiratorias y los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas, son técnicas utilizadas con frecuencia. Estas técnicas tienen muchas ventajas y han funcionado bien cuando fueron utilizadas por personal entrenado.

El diagnóstico de las infecciones producidas por VRS ha sido evaluado ampliamente en estudios clínicos, la sensibilidad de la IF o del ELISA ha sido del 80 al 95%, pero quizás la IF sea más sensible. Algunos estudios indican que la IF es más sensible que el cultivo para el diagnóstico de VRS. En relación con adenovirus sigue siendo la inoculación en cultivo celular la técnica diagnóstica de mayor eficacia.

El virus influenza A, B y parainfluenza 1, 2 y 3 también han sido identificados de muestras clínicas por estos métodos. Han sido creadas técnicas inmunocromatográficas para el diagnóstico de VRS, adenovirus e influenza A, las cuales tienen menor sensibilidad que la IF realizada por observadores expertos, sin embargo, es una técnica sencilla que puede ser realizada por personal menos entrenado, rápida y económica.

Durante el año 1999 se realizó en el laboratorio de Virología del departamento de Bacteriología y Virología de la Facultad de Medicina el diagnóstico viral de las IRAB en el marco del Plan de Invierno del CHPR. Se procesaron 1436 muestras procedentes de 1152 niños con diagnóstico de IRAB. La muestra utilizada fue el ANF, el diagnóstico se realizó mediante detección de antígenos virales por IF. En los pacientes con neumonías graves que requirieron CTI se realizó además de IF aislamiento en cultivos celular para VRS y adenovirus. Realizamos diagnóstico positivo en el 42% de las muestras (figura 6), de las cuales 82% correspondieron a VRS (figura 7).

Figura 6. Diagnósticos de virus respiratorios. CHPR 1999**Figura 7.** Diagnósticos virales positivos. CHPR (mayo-setiembre 1999)

Conclusiones

- Aunque todavía no hay un tratamiento eficaz contra la mayoría de las infecciones virales la identificación de un virus afecta directamente el manejo del paciente, al permitirle al clínico diseñar un tratamiento racional y formular un pronóstico.

- Es fundamental el diagnóstico viral en la identificación de brotes de infecciones intrahospitalarias, las cuales están bien demostradas en el caso de los virus respiratorios, es fundamental el diagnóstico etiológico para controlar y prevenir los mismos tomando una serie de medidas como el asilamiento por cohorte o asilamiento individual, dependiendo del virus identificado.
- Como resultado de nuestra experiencia en el diagnóstico de las IRAB con el CHPR, en el departamento de Bacteriología y Virología (Facultad de Medicina), se pudo lograr la integración del diagnóstico viral en la práctica clínica.
- Nuestro objetivo futuro será lograr integrar el diagnóstico de virus respiratorios en la población adulta.

Bibliografía

1. Bello O, Langeheins M, Pujadas M, Mateos S, Chiparelli H. Infecciones graves por VRS en lactantes menores de 3 meses. Incidencia en lactantes menores de 3 meses sin factores de riesgo. Archivos de Pediatría del Uruguay 2001; 72: S20-25.
2. Carballal G, Oubiña J. Virología médica. 3ª ed. BsAs. El Ateneo; 1998.
3. Ferrari AM, Pirez MC, Rubio I, et al. Estrategias de atención de niños hospitalizados por IRAB. Revista de Saúde Pública. San Pablo. Journal of Public Health 2001.
4. Joklik WK, Willett HP, Amos DB, Wilgert CM. Zinsser Microbiología 20ª ed. BsAs. Panamericana; 1994.
5. Henryckson KI. Parainfluenza. CMR 2003;16: 242-264 Low DE, Mc Geer A. SARS- One Year Later. N.E.J.M 2003; 349: 2381-2382.
6. Mateos S. El laboratorio de virología clínica en el diagnóstico de infecciones respiratorias agudas bajas. Virus y Virología médica en el Uruguay, Serie de Monografías del Instituto de Higiene. Julio 2002; Nº2: 21-24

