

## Infección viral respiratoria

• **William Arciniegas Quiroga.**

Docente Neumología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira

• **Bertha Inés Agudelo Vega.**

Docente Neumología. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Tecnológica de Pereira

### RESUMEN

*La infección respiratoria aguda de causa viral es considerada un problema de salud pública dado que es capaz de producir pandemias y epidemias con un gran número de defunciones. Se caracteriza por aparición de virus que no había circulado en humanos, síntomas de aparición repentina y diseminación rápida, con métodos de diagnóstico no accesibles generalmente en su etapa aguda. Su tratamiento en casos no complicados es sintomático, y en algunos con prevención de formas complicadas, mediante vacunas.*

**Palabras clave:** Virus, infecciones, respiratorias

**Recibido para publicación:** 16-09-2004

**Aceptado para publicación:** 29-10-2004

## **Generalidades**

Los virus consisten en un ácido nucleico rodeado por una o más proteínas, algunos virus están envueltos en una membrana externa. Los virus difieren en la forma de replicación en que no tienen ribosomas o enzimas para la generación de fosfatos de alta energía o para proteínas, carbohidratos y metabolismo de lípidos. Los virus son parásitos intracelulares obligados, requieren de otra célula para replicarse y tienen de pocos a 200 genes. La clasificación en órdenes y familias se basa en la composición del ácido nucleico, tamaño de la capsida nuclear, simetría y estado de desarrollo (1).

Los virus tienen efectos adversos sobre la célula infectada inhibiendo la síntesis celular de ADN, RNA o proteínas. Las infecciones virales duran de días a semanas; durante este período la concentración del virus en el sitio de infección aumenta inicialmente y luego disminuye a niveles no medibles. El promedio en el cual la infección viral aumenta o disminuye depende de la accesibilidad del órgano o tejido al virus y del sistema inmunológico. Algunos virus pueden evadir la respuesta inmune y tener período latente de meses como el virus de la inmunodeficiencia humana y el de la hepatitis (2).

Infectividad y virulencia son dos conceptos que difieren así: infectividad es la capacidad que tiene un virus de transmitirse de una persona a otra y, virulencia es la capacidad de causar daño a órganos de quien lo padece.

Las manifestaciones de enfermedad usualmente son una consecuencia de la replicación viral en un sitio específico pero no necesariamente correlaciona con el nivel de replicación. La infección primaria es eliminada por la respuesta inmune específica y no específica. Una persona inmunocompetente es usualmente resistente a reinfección por el mismo virus. En parte los virus RNA evaden a la destrucción inmune porque sus genomas mutan durante la infección.

Como métodos para diagnóstico de infección están la serología y el cultivo de tejido. El aumento de títulos de anticuerpos comparando entre la fase aguda y la convaleciente en suero es útil pero tardío; se produce un cambio de inmunoglobulina (Ig) M hacia mayor producción de Ig G. El examen de ELISA usa proteínas virales específicas purificadas de células infectadas por virus o producidas por tecnología de ADN recombinante (2).

## **Infecciones respiratorias**

La infección respiratoria es la enfermedad más frecuente en humanos, corresponde al 50% de todas las enfermedades agudas. El 60-75% de la enfermedad respiratoria aguda es causada por los virus, y existen más de 200 tipos de virus que la producen.

### **A) Influenza**

Se produce por el virus de la influenza; afecta el tracto respiratorio superior e inferior y es altamente contagiosa. La pandemia más devastadora ocurrió en 1918 con más de 20 millones de muertes a escala mundial. Los episodios ocurren más en meses de invierno, pero pueden existir brotes esporádicos, incluso en meses de verano; en Estados Unidos un brote de la enfermedad puede afectar a un 10 a 20% de la población. Influenza A y B constituyen un género y la Influenza C otro género. Los virus de Influenza A se subdividen con base en antígenos de superficie contenidos en una doble capa de lípidos, como son hemaglutinina y neuraminidasa que son glucoproteínas. La hemaglutinina sirve como elemento de unión a la célula receptora; la neuraminidasa degrada el receptor y ayuda a liberar el virus de la célula infectada después de la replicación. La inmunidad contra el virus de la influenza se produce por los anticuerpos dirigidos contra el antígeno de hemaglutinina y puede durar décadas, en cambio los anticuerpos contra

neuraminidasa limitan la diseminación viral y contribuyen a la reducción de la infección (2,3).

Los brotes de Influenza ocurren cada año, sin embargo la extensión y severidad varían ampliamente. Una pandemia ha ocurrido cada 10 a 15 años, y los brotes más extensivos y severos han sido causados por Influenza A que es el que tiene la capacidad de producir cepas inmunologicamente diferentes. El origen de las cepas pandémicas es desconocido. Este virus tiene la característica de que una cepa predomina durante unos años antes de que una variante emergente la reemplace, con la posibilidad de un cambio antigénico continuo y rápido. La epidemia de Influenza A tiene mayor intensidad en 2 a 3 semanas y termina en 2 o 3 meses. La Influenza presenta en su inicio un incremento de enfermedad respiratoria febril en niños que requieren atención médica, episodios de neumonía, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica exacerbada. Una epidemia extensa puede ocurrir cuando un virus de Influenza nuevo emerge para el cual poco o ningún anticuerpo esté presente. Los brotes de Influenza B son menos severos y extensos; el período de incubación es de 24 a 72 horas dependiendo del tamaño del inóculo.

Inicialmente la infección involucra célula epitelial columnar ciliada, eventualmente llegan a ser necróticas y descaman en algunas áreas, donde el epitelio es reemplazado por célula epitelial metaplásica y aplanada, más frecuente en vías aéreas grandes pero involucra otras células como células alveolares, glandulares, mucosas, macrófagos, y en ocasiones neumonitis intersticial. La regeneración del epitelio demora 3 a 4 semanas y la severidad de la enfermedad se correlaciona con la cantidad de virus en las secreciones.

Los síntomas son de comienzo abrupto, con fiebre, escalofríos, cefalea generalizada o frontal, mialgias localizadas o generalizadas, artralgias, opresión retroesternal, malestar general, faringitis, acompañados por síntomas del tracto respiratorio

como tos seca (la expectoración purulenta no siempre significa infección bacteriana), dolor al movimiento ocular, fotofobia y sensación de quemazón ocular. Los síntomas pueden ser leves, sin fiebre, con características similares al resfriado común, piel caliente, diaforesis profusa, algunos llegan a la postración. La fiebre puede durar hasta 8 días, se presenta adenomegalias cervicales generalmente en jóvenes, emesis, dolor abdominal, diarrea y otitis media.

Al examen físico no hay hallazgos que se consideren específicos de influenza, pueden ser mínimos como rinorrea acuosa, faringitis, hasta roncus, sibilancias, estertores, disnea en reposo, cianosis, signos de consolidación pulmonar. El paciente no complicado resuelve en un período de 2 a 5 días. La astenia postinfluenza puede persistir semanas. Las pruebas regulares de laboratorio no son específicas de influenza; las pruebas específicas para confirmar influenza son el cultivo vírico, detección rápida de antígenos y serología.

Los anticuerpos pueden ser medidos por inhibición de la hemaglutinación, ELISA, neutralización, anticuerpos antineuraminidasa obtenidos en la fase aguda y 10 a 14 días después incrementos de por lo menos 4 veces el valor inicial, son diagnósticos de infección aguda. La fijación de complemento es menos sensible pero detecta tipos específicos de antígenos. Existe una frecuencia más alta de anticuerpos de influenza A y B en trabajadores de la salud.

Los cambios radiográficos observados consisten en infiltrados intersticiales difusos, imágenes de ocupación alveolar en parches unilateral o bilateral, y en casos severos edema pulmonar de permeabilidad. El derrame pleural es raro y se resuelve en 3 semanas.

Los gases arteriales revelan hipoxemia que dependerá del grado de compromiso pulmonar. La mayoría presentan obstrucción de la vía aérea y bajos volúmenes pulmonares.

El recuento de leucocitos es variable, puede existir leucopenia intensa en caso de enfermedad severa, pero en casos de infección bacteriana leucocitosis.

La tasa anual de muertes en Estados Unidos es de 20.000 por año y en epidemias graves de 40.000 por año. Los que más se complican son aquellos con enfermedad cardíaca, pulmonar previa, ancianos, y embarazadas. El 90% de las muertes ocurren en mayores de 65 años.

La complicación más común es la neumonía, que puede ser primaria (debida al virus) o secundaria (debida a bacterias) y en la mayoría de ocasiones mixta. Es más frecuente y severa en fumadores de cigarrillo.

Es poco frecuente la miositis, la rabdomiolisis y la mioglobinuria. Miocarditis, pericarditis, alteraciones del sistema nervioso central como encefalitis, mielitis transversa, síndrome de Guillain Barré, son atribuidas a autoinmunidad o hipersensibilidad pues el virus no se ha aislado del cerebro.

La histopatología de casos fatales muestra marcada reacción inflamatoria en los septos alveolares, trombos de fibrina en los capilares alveolares con necrosis, hemorragia y membrana hialina. Algunos casos cursan con bronquiolitis obliterante y neumonía organizada. La fibrosis intersticial se desarrolla ocasionalmente.

El tratamiento en casos no complicados es sintomático, la mayor parte es de resolución espontánea, y la tos generalmente se autolimita. La amantadina y rimantadina, reducen la duración de los síntomas en un 50% si se utilizan en los primeros dos días y son específicas para influenza A; no sabemos si previenen las complicaciones, la rimantadina tiene menos efectos colaterales y la dosis se debe ajustar por edad y función renal. La Ribavirina es efectiva contra influenza A y B cuando se administra en aerosol. Los inhibidores de la neuraminidasa son el oseltamivir y el zanamivir, administrados por vía oral reducen el tiempo de

enfermedad y se administran para profilaxis de influenza A y B (1, 2, 4, 5). Los antibióticos se utilizan en neumonía bacteriana asociada.

La vacuna de la influenza se encuentra en forma inactivada, produce protección del 50% al 80% y su efectividad está relacionada con el grado de similitud de las cepas de la vacuna y la cepa infectante. Recomendada en personas mayores de 65 años, diabetes, enfermedad cardiovascular y pulmonar crónica, disfunción renal, y tercer trimestre del embarazo en la estación de influenza.

### **B) Síndrome respiratorio agudo severo (SARS)**

Se ha dudado de su trascendencia epidemiológica ya que el promedio de ataque del SARS es 2 casos por 10.000 habitantes en los 2 primeros meses, cuando este promedio en un ataque de influenza es de 50 casos por 10.000 habitantes en la primera semana. Esta nueva enfermedad fue especial por el desafío en su tratamiento y las repercusiones económicas, sociales, políticas, con un amplio impacto por la estrecha interconexión en un mundo altamente móvil, con un débil sistema de vigilancia. Normalmente cada año en Estados Unidos hay 35.000 muertes por influenza y no existe grandes diferencias entre la mortalidad por SARS y la causada por neumonía adquirida en la comunidad (6).

El primer caso fue reconocido en la provincia China de Guangdong en Noviembre de 2002, la cual es

una área de 75 millones de habitantes, clima subtropical, y fue llevado afuera de la provincia por un médico que se alojó en un Hotel de Hong Kong contagiando a varios huéspedes que al viajar trasladaron el virus a sitios como Canadá, Vietnam, Singapur, Tailandia, Taiwan, Estados Unidos. Al comienzo no era conocida su contagiosidad, y el caso de Hong Kong contagió el primer caso de Singapur (7), donde en los primeros 6 días de hospitalización permaneció en salas generales sin protección, sin barreras de infección, ni medidas de control, contagiando uno de 8 médicos quienes lo atendieron, 9 de 30 enfermeras, 1 de 12 pacientes de habitación y 9 de 30 familiares que lo visitaron.

Es producido por un coronavirus, la falta de anticuerpos en los especímenes de suero examinados de pacientes con SARS sugiere que el virus no había circulado previamente en humanos (8). Los coronavirus son un grupo de virus que tienen un halo o corona cuando son vistos al microscopio; son virus RNA de cadena positiva y existían 3 grupos iniciales que eran causa de enfermedades del tracto respiratorio superior en humanos. Son de baja infectividad y alta virulencia.

El genoma del coronavirus ha sido identificado y contiene 29.727 nucleótidos. Los coronavirus tienen la capacidad de mutar rápidamente, la proximidad de humanos con animales en el sur de China pudo haber causado un virus animal recombinante (3) que permitió infectar, causar enfermedad y transmitirse de persona a persona. Si no hay reservorio animal existe más probabilidad de eliminar el virus del humano (8, 9, 10). Su período de incubación es de 2 a 7 días pero en algunos casos demora hasta 10 días, se disemina por contacto persona a persona con gotas infecciosas menores de 10 micras, o por medio de objetos contaminados que hacen contacto con ojos, nariz y boca. Los pacientes en Hong Kong eran adultos entre 25 y 75 años previamente

saludables y el 3% de casos sospechosos eran menores de 15 años (11).

Se hace pertinente aclarar las siguientes definiciones. **Caso Sospechoso** de SARS es haber estado en un área afectada después del 1 de Noviembre del 2002, o en contacto con un infectado y tener síntomas respiratorios. **Caso probable** es tener los criterios de sospechoso y presentar radiografía con neumonía, edema pulmonar de permeabilidad y muestra positiva para coronavirus. Inicia con fiebre (100% de los casos), temperatura mayor de 38.0°C, escalofríos, cefalea, astenia y malestar general. Después de 2 a 7 días puede iniciar tos seca y disnea rápidamente progresiva a reposo.

En Canadá su presentación fue fiebre (100%), tos seca (100%), disnea (80%), malestar (80%), diarrea (50%), dolor torácico (30%), cefalea (30%), odinofagia (30%), mialgias (20%), emesis (10%), y saturación de oxígeno < 95% en un 78% (12). El deterioro respiratorio se debe al daño alveolar difuso, con hipoxemia severa que termina en insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, siendo esta la mayor causa de mortalidad. Toda persona infectada debe ser aislada hasta no ser contagiosa en 10 días.

**Métodos de diagnóstico:** (A) *Reacción en cadena de la polimerasa* (PCR): Puede ser detectado por PCR por transcripción reversa, realizándose en especímenes clínicos que incluyen sangre, heces, secreción nasal, orofaringe, tejidos de cualquier órgano. Este método detecta material genético de un agente infeccioso en especímenes. Se amplificó un fragmento del gen identificando varias secuencias de nucleótidos (13). Un resultado negativo no descarta la enfermedad. La sensibilidad depende del tipo de espécimen y tiempo en el curso de la enfermedad; su especificidad es excelente y existen falsos positivos. (B) *Test de anticuerpos se puede realizar por técnica de Elisa, inmunofluorescencia*: Como es una enfermedad nueva en humanos no se deben encontrar anticuerpos en la

población que no ha sido expuesta al virus. Diferentes isotipos de anticuerpos (Ig G, Ig M) aparecen contra el virus y cambian sus niveles según la fase de infección. (C) *Cultivos de virus* de una muestra de tejido o líquidos corporales que están infectados y se inocula en líneas celulares apropiadas en cuyas células el virus crece; estos cambios son visibles al microscopio electrónico. El cepillado de faringe y nariz es menos importante para el diagnóstico porque contiene menor RNA viral que el esputo (14). (D) *La radiografía de tórax*: puede ser normal, presentar imágenes de tipo intersticial reticular focal, opacidad alveolar en parches y difusas que se van generalizando, hasta neumonías multilobares (12). No presenta derrame pleural, ni adenomegalias. La tomografía axial computarizada de tórax muestra cambio periférico bilateral con consolidación en vidrio esmerilado similar a la bronquiolitis obliterante con neumonía organizada.

**Complicaciones:** el 10% a 20% de los pacientes requieren ventilación mecánica. La mortalidad general es del 8% al 14%: es menor al 1% en menores de 24 años, 6% entre 25 y 44 años, 15% entre 45 y 64 años, y en mayores de 65 años puede llegar al 50%.

El tratamiento en ausencia de medicamentos efectivos o vacunas contra el SARS, es el control de la enfermedad, con la identificación precoz de los casos y su manejo apropiado, incluyendo el aislamiento del caso sospechoso y probable.

Se han incluido antivirales como Ribavirina pero no inhibe el crecimiento del virus ni su diseminación, tiene alta biodisponibilidad oral y muchos efectos colaterales especialmente en mayores de 60 años. Oseltamivir y Zanamivir tienen mecanismo de acción similar al inhibir la neuraminidasa previniendo la infección viral (15), pero se desconoce su efectividad en SARS.

El desarrollo de una vacuna es incierto por la alta tendencia a mutar del virus. En el medio hospitalario pueden ser reservorios los elementos que están en

contacto con el paciente, debe hacerse lavado de manos con productos basados en alcohol, fenol, y amonio cuaternario. Se debe minimizar el grupo de personas expuestas y la desinfección diaria debe hacerse con hipoclorito de la cama, piso, baño y equipos.

### C) Adenovirus

Pertenecen a la familia Adenoviridae, género Mastadenovirus. Son virus estables en el medio ambiente, con un genoma constituido por una molécula de ADN de doble hebra. Se han descrito 51 serotipos por neutralización y muchos genotipos, que se asocian a diversos síndromes clínicos. Algunos adenovirus producen infecciones persistentes.

**Epidemiología:** Se presentan durante todo el año y con cierta frecuencia se observan brotes de infección intrahospitalaria. Algunos casos tienen una evolución muy severa y pueden ser fatales o dejar secuelas pulmonares importantes.

**Cuadro clínico:** Cursa con fiebre alta persistente y produce infecciones respiratorias altas, faringitis (serotipos 1, 2, 3, 5, 7), síndrome coqueluchoide, neumonías, las cuales se caracterizan por progresión de la enfermedad a pesar de tratamiento antibiótico. El diagnóstico rápido mediante inmunofluorescencia indirecta o ELISA detecta el 50% de casos con cultivos positivos. La PCR es más sensible, su interpretación se dificulta por la existencia de infecciones subclínicas agudas y persistentes. El hemograma sugiere infección viral en el 70% de los casos. La radiografía de tórax presenta formas

progresivas bilaterales y multifocales que en ocasiones semejan a una infección bacteriana, atrapamiento de aire, reducción secundaria del flujo sanguíneo pulmonar, e inflamación de vasos sanguíneos. A veces se observa sintomatología desproporcionada a las alteraciones observadas en la radiografía.

El **tratamiento** es sintomático, no se ha demostrado que los corticoides sean benéficos y no se dispone de vacunas, pues algunas están en fase de experimentación.

La infección por adenovirus se ha asociado a importantes secuelas pulmonares tales como hiperreactividad bronquial, atelectasias, bronquiectasias, bronquiolitis obliterante, fibrosis intersticial y síndrome de pulmón hiperlúcido (Swyer-James). Luego de una infección, el virus puede continuar replicándose en las células del epitelio bronquial induciendo una respuesta inflamatoria; la inflamación persistente de la pared bronquial destruye las vías aéreas produciendo bronquiectasias.

#### **D) Virus respiratorio sincitial**

Es una importante causa de enfermedad en niños, responsable del 15% de todos los casos de enfermedad respiratoria superior leve y del 45% de enfermedad del tracto respiratorio inferior. Tiene 2 tipos A y B sobre la base de una glicoproteína de superficie. Ocurre con más frecuencia en invierno, con un tiempo de incubación de 3 a 5 días, ocurre esporádicamente como brotes localizados o en epidemias. La transmisión es por gotas de aerosol suspendidas en el aire, por contacto mano a mano en las cuales puede sobrevivir por 30 minutos, o secreciones infectadas. La enfermedad es altamente contagiosa. En los adultos la enfermedad es leve y limitada al tracto respiratorio superior y rara vez produce neumonía.

El daño es más localizado a los bronquiolos por toxicidad directa, con lesión del epitelio bronquial y

alveolar, con compromiso intersticial. El virus infecta inicialmente la célula epitelial ciliada con el desarrollo posterior de multinucleación e inclusiones citoplasmáticas produciendo un daño alveolar difuso.

Los síntomas de infección del tracto respiratorio superior son los relacionados con rinitis, faringitis, otitis media, conjuntivitis. En presencia de bronquiolitis y neumonía ocurre disnea, sibilancias, cianosis, y signos de consolidación pulmonar. Tiene un riesgo bajo de sobreinfección bacteriana como ocurre en la Influenza y sarampión.

Existe una pobre correlación entre la severidad de los síntomas y la apariencia radiológica, que tiene los siguientes hallazgos: el patrón de engrosamiento de paredes bronquiales, infiltrados peribronquiales, infiltrados bronco neumónicos en parches, atrapamiento aéreo, e infiltrado intersticial pulmonar.

Los exámenes de laboratorio son los mismos que para Influenza.

En el tratamiento se utilizan medidas de soporte de acuerdo a cómo se manifieste el virus; la mayoría de los pequeños con virus sincitial no se hospitalizan y los que requieren hospitalización son los que presentan complicaciones. Se indica broncodilatadores si hay tos con obstrucción bronquial. En general el virus no deja secuelas a largo plazo, un pequeño grupo de pacientes queda con un cuadro de hiperreactividad bronquial.

#### **E) Hantavirus**

La enfermedad por Hantavirus es una enfermedad rara pero extremadamente seria. Los primeros casos en Estados Unidos fueron diagnosticados en los estados del sudoeste en 1993. El hantavirus es llevado por los roedores salvajes infectados.

La transmisión a humanos se hace a través de respirar el aire contaminado con orina, excreta ó saliva del roedor. Otras vías son manipulando roedores ó al tocarse la nariz ó la boca después de manipularlos.

La mordedura de un roedor puede también transmitir el

virus. No hay evidencia de que los gatos ó perros transmitan la enfermedad a los seres humanos. Los síntomas iniciales son dolores musculares y fiebre. Otros síntomas comunes son dolor de cabeza, tos, vómito, diarrea, y dolor abdominal. El síntoma primario es la disnea. Los síntomas comienzan cerca de dos semanas después del contagio pero el período de incubación puede ser tan corto como

tres días. Actualmente, no hay tratamiento específico para la enfermedad.

### Referencias bibliográficas

1. Fauci, E. Braunwald E, Isselbacher JK, Wilson DJ, Root R, Martin J, Petersdorf R. Harrison's principles of Internal Medicine. 1998, 14<sup>TH</sup> edition. Mc Graw-Hill.
2. Wilson W, Drew LW, Henry K N, Relman A D. Current diagnosis & treatment in infectious diseases. 2001, 1<sup>a</sup> Ed. Mc Graw-Hill, Inc (USA).
3. Fraser and Parés. Diagnosis of diseases of the chest. 1999, 4<sup>a</sup> Ed. W.B Saunders company.
4. Rota P, Oberste M, Monroe S, et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute Respiratory Syndrome. *Scienceexpress*. 1 May 2003.
5. Alastair J.J. Wood. Prevention and treatment of influenza. *N Engl J Med* 2000; 343: 1779-1787.
6. World Health Organization. WHO issues emergency travel advisory: severe acute respiratory syndrome (SARS) spreads worldwide. Accessed 6 June, 2003.
7. Li-yang Hsu, Cheng-chuan Lee, J Green, B Ang, N Paton, et al. Severe acute Respiratory Syndrome in Singapore: clinical features of index patient and initial contacts. *Emerging Infectious Diseases* 2003; 9:713-17.
8. Drosten, Gunther, Pteiser, et al. Identification of a novel coronavirus in patient with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1967-76.
9. Thomas G Ksiazek, D. Erdman, C. Goldsmith, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348 (20): 1953-66.
10. Balfour Henry. Antiviral drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1255-68.
11. Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. Major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 1986-94.
12. Nicolaou S; NAAL-nakshabandi, Muller NL. Radiologic manifestations of Syndrome Acute Respiratory Severe. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 2006.
13. Marra M, Jones S, Astell C, et al. The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Scienceexpress*. 1 May 2003.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Lab analysis suggest new coronavirus may cause SARS. Accessed June 2, 2003.
15. Wenzel PR, Edmond MB. Managing SRAS amidst uncertainty. *N Engl J Med* 2003; 348(20): 1947-48.