



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO
GÓMEZ**

**Transición epidemiológica de los virus asociados a sibilancias. El
papel de los nuevos virus.**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN : PEDIATRÍA**

P R E S E N T A :

Dr. José Luis Solano Pérez

**DIRECTOR DE TESIS:
Dr. Jaime del Río Chivardi**

México, D. F. Febrero 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco
Directora de Enseñanza y Desarrollo
Académico.

Dr. Jaime del Río Chivardi
Médico Especialista y adscrito al servicio de
Inmunoalergia

**a Cindy
con todo mi amor**

Agradecimientos:

Este trabajo de investigación no hubiera sido posible sin el apoyo incondicional del Dr. Jaime del Río, médico adscrito en el servicio de Alergología e Inmunología del Hospital infantil de México.

Muy especialmente quiero agradecer al Dr. Juan José Luis Sierra Monge por la asesoría en este trabajo de investigación.

A la Dra. Blanca del Río por su tiempo para explicarme, todas las dudas.

Con todo cariño a mis padres: José Luis Solano Rogel Y Candelaria Pérez Martínez, como un tributo más del invaluable amor y educación que han sembrado en mí, su hijo que los ama, José Luis.

Índice

Presentación.....	1
Dedicatoria.....	3
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Antecedentes.....	37
Planteamiento del problema.....	40
Pregunta de investigación.....	40
Justificación.....	40
Objetivos (General,específicos).....	4F
Hipótesis.....	41
Mapa conceptual de variables.....	42
variables.....	47
Resultados.....	49
Discusión.....	56
Conclusión.....	58
Cronograma.....	59
Referencias.....	60

INTRODUCCIÓN

La obstrucción bronquial constituye una de las principales causas de consulta ambulatoria y de internación en lactantes y niños pequeños. Los principales estudios de cohorte que tuvieron como objetivo conocer la historia natural del asma bronquial informan que, para la edad de 6 años, el 50% de los niños ha tenido al menos un episodio de sibilancias, de los cuales solamente el 25% va a desarrollar asma bronquial.

Por lo tanto, esta etapa es un período en el que todavía no resulta posible determinar si el niño afectado desarrollará asma o tendrá sólo episodios transitorios de sibilancias. Se comprende así que la obstrucción bronquial recurrente que afecta a los lactantes y niños pequeños representa diversos fenotipos de comportamiento y pronóstico muy diferente. Además, la etapa preescolar es el período de la infancia con la tasa de incidencia de asma más elevada y, por lo tanto, una etapa en la que el papel de las infecciones virales en su patogénesis podría ser de máxima importancia.

Tradicionalmente, diferentes agentes como Virus Sincitial Respiratorio (VSR), Adenovirus (Ad), Influenza (INF) A y B, y Parainfluenza (PI) 1, 2 y 3, han sido detectados en secreciones respiratorias por la técnica de inmunofluorescencia (IF) y asociados a la etiología de la infección respiratoria aguda. (1)

En los últimos años, con el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos basados en la biología molecular, se han podido identificar otros agentes, como Metapneumovirus (MNV), Rinovirus (RV), Enterovirus (EV), Coronavirus (CoV) y Bocavirus (BoV), agrupados bajo la denominación común de “nuevos virus respiratorios”. Sin embargo, por estudios en muestras de suero y en cultivos celulares, la presencia de RV, EV y CoV OC43 y 229E se conoce desde el año 1960, y solamente MNV, BoV y CoV NL63, NH y HKU han sido descritos en los últimos 5 años. Por lo tanto, la denominación de nuevos virus respiratorios obedece a la reciente disponibilidad de técnicas para su detección en la práctica cotidiana y no por tratarse de virus emergentes, como sí son el de la Influenza aviaria y el del Síndrome respiratorio agudo grave.

MARCO TEÓRICO

Mecanismos de defensa del pulmón

Las vías respiratorias ponen en comunicación directa el pulmón con la atmósfera, que normalmente no está limpia ni estéril. Las partículas grandes quedan retenidas principalmente en el filtro nasal. Los senos paranasales y los cornetes están tapizados por un epitelio ciliado que traslada esas partículas filtradas a la faringe, las partículas menores de 10 µm pueden llegar hasta la tráquea y los bronquios y depositarse en su mucosa. Las partículas menores de 1 micrómetro pueden penetrar a los alvéolos y quedar allí retenidas o ser expulsadas con la espiración. Las células ciliadas revisten a las vías respiratorias desde la laringe hasta los bronquiolos; los cilios mueven continuamente una fina capa de moco en dirección a la boca, y arrastran hacia fuera las partículas inhaladas. Normalmente, este transporte mucociliar es rápido en las grandes vías respiratorias, alcanzando en promedio los 100 mm/ minuto. Los macrófagos alveolares y los leucocitos polimorfonucleares pueden fagocitar las partículas o los microorganismos patógenos que han sido opsonizados por los anticuerpos del tipo de la inmunoglobulina A secretada localmente o por los anticuerpos trasudados desde el suero. Otras proteínas inmunitarias activas son las colectinas (proteínas asociadas a la sustancia tensioactiva), las defensinas B y las catelicidinas.

También existen mecanismos reflejos que protegen el pulmón. El más importante de ellos es la tos, una espiración forzada que expulsa los productos extraños o infectados que han penetrado en las vías respiratorias. La tos puede ser voluntaria o desencadenarse por la irritación que refleja de la nariz, los senos, la faringe, la laringe, la tráquea, y los bronquios o bronquiolos. En cada golpe de tos, el individuo realiza una inspiración profunda hasta alcanzar el 60-80% de la capacidad pulmonar total (100 cm H₂O); después con la glotis cerrada, se contraen los músculos espiratorios para aumentar la presión intratorácica; por último, la glotis se abre bruscamente dando salida violentamente al aire encerrado en los pulmones. La pérdida del reflejo de la tos da lugar a aspiración y a neumonías. En los lactantes pequeños, las secreciones respiratorias pueden ser deglutidas en lugar de expectoradas. La irritación nasal puede producir una broncoconstricción que refleja para disminuir la penetración de vapores nocivos.

Evaluación del paciente: Historia clínica y exploración física

Para no despertar la ansiedad del niño, se recomienda que el padre o la madre lo mantengan en su regazo durante la exploración física. Para poder observar el ritmo, la velocidad y la profundidad de las respiraciones, así como la existencia de retracciones, el niño debe permanecer tranquilo, sin llorar. Hay que desvestir la parte superior del cuerpo para poder inspeccionar claramente el tórax. Los datos que se recogen en la auscultación torácica pueden ser confusos en los niños pequeños porque estos pacientes no pueden realizar inspiraciones lo bastante profundas para que se oigan los crepitantes (estertores) ni los roncus, aunque exista líquido en los alvéolos y en las pequeñas vías respiratorias. Sin embargo, y con paciencia, la mayoría de los lactantes pueden ser observados al menos durante una inspiración profunda. El médico puede conseguir que un niño mayor respire profundamente si le pide que sople al apagar una vela. (2)

La frecuencia respiratoria es un índice valioso del estado de respiración, es probable que cualquier factor que sea nocivo para la mecánica respiratoria produzca una respiración más rápida. Como la ansiedad y la excitación también aumentan la frecuencia respiratoria, es más exacto registrarla durante el sueño. Los lactantes menores de 1 año tienen 25-35 rpm mientras duermen; pero esos mismos niños respiran 40-60 veces por minuto cuando están despiertos. A medida que crecen, la frecuencia respiratoria durante el sueño disminuye gradualmente acercándose a los valores 10-15 rpm propios del adulto. Además de la frecuencia respiratoria, su ritmo o profundidad y la intensidad del esfuerzo necesaria para mantenerla son aspectos que deben ser registrados. La hiperpnea (mayor profundidad de las respiraciones) puede observarse durante la fiebre, en la acidosis metabólica, la intoxicación por salicilatos, las enfermedades respiratorias y cardíacas o en situaciones de ansiedad (como el síndrome de hiperventilación o las crisis de angustia). La hiperpnea sin signos de dificultad respiratoria apunta hacia una causa extrapulmonar. Cuando un esfuerzo respiratorio intenso se debe a obstrucción de las vías respiratorias o a disminución de la distensibilidad pulmonar, la presión intratorácica puede ser más negativa de lo habitual, y pueden observarse retracciones intercostales. Durante la exploración física puede existir una participación evidente de los músculos accesorios, como el esternocleidomastoideo, y esto debe alertar al médico sobre la existencia de algún proceso patológico pulmonar. En los niños, el aumento del trabajo de respiración se acompaña también de aleteo nasal, lo cual es un signo bastante fidedigno de disnea. El quejido (espiración forzada

estando la glotis parcialmente cerrada) sugieren la existencia de hipoxia, atelectasia, neumonía o edema pulmonar).

Los ruidos respiratorios deben ser registrados cuidadosamente. El estridor es un ruidos áspero que se origina en las vías respiratorias superiores y se debe a una obstrucción parcial de las vías situadas por encima del tórax. Si el estridor de acompaña de signos de dificultad respiratoria o aparece en reposo, es obligado investigarlo y actuar inmediatamente. El estridor también puede ser crónico o congénito, en cuyo caso su importancia puede ser menor, salvo que una infección comprometa más las vías respiratorias.

Las sibilancias se deben a la obstrucción parcial de las vías respiratorias inferiores y se oyen durante la espiración. Pueden ser de tonalidad grave (procedentes habitualmente de las grandes vías respiratorias centrales) o aguda (procedentes de pequeñas vías periféricas). Las secreciones bronquiales pueden producir sibilancias, pero lo más frecuente es que se manifiesten por sonidos irregulares llamados roncus. El líquido o las secreciones depositadas en los espacios alveolares pueden producir el mismo sonido que se obtiene característicamente al arrugar papel de celofán (estertores o crepitantes). Este sonido puede desaparecer después de toser o de realizar unas inspiraciones profundas, mientras que su persistencia sugiere la existencia de neumonitis o de edema pulmonar. Los ruidos respiratorios pueden ser de origen bronquial, como los que se oyen normalmente nivel de la tráquea cuando se ausculta el paso libre del aire durante la inspiración y la espiración, o vesicular, donde la inspiración se ausculta más intensamente que la espiración. Cuando en la periferia del pulmón se auscultan ruidos bronquiales debe sospecharse una consolidación de tejido pulmonar o la interposición de una capa de líquido debida a la presencia de derrame pleural.

Cuando los signos físicos que se describen aquí se combinan con los de la inspección de los movimientos de la pared torácica, con los de la búsqueda de una desviación de la tráquea o del corazón, con los datos de percusión, del frémito, la auscultación de la voz, y con la presencia o ausencia de ruidos respiratorios resulta más fácil identificar un proceso patológico intratorácica. Las acropaquias, salvo las que raramente son benignas y de carácter familiar, son un signo de neumopatía crónica, pero también pueden observarse en otras enfermedades crónicas (cardiopatías congénitas cianóticas, endocarditis, enfermedad celiaca, enfermedad inflamatoria intestinal, hepatitis crónica activa, cirrosis biliar, talasemia y enfermedad de Hodgkin).

Grandes síndromes pulmonares de los niños; Obstrucción de las vías aéreas superiores

La obstrucción de las vías respiratorias superiores consiste en el bloqueo o en la oclusión de la parte de las vías respiratorias situada por encima de la entrada en el tórax. Este bloqueo se manifiesta durante la inspiración debido a que la presión dentro de las vías respiratorias superiores es negativa con respecto a la que existe en la atmósfera. Esa presión negativa tiende a colapsar las vías respiratorias superiores y da origen a los ruidos característicos de la obstrucción de las vías respiratorias superiores. La obstrucción de estas vías comprende desde la obstrucción nasal asociada al resfriado común hasta la obstrucción de la laringe o de la parte superior de la tráquea que es capaz de amenazar la vida. La obstrucción nasal es mas bien una molestia fastidiosa que un peligro porque siempre se puede respirar por la boca; pero puede ser un problema serio en los recién nacidos, que respiran preferentemente por la nariz. La etiología de la obstrucción de las vías respiratorias varia según la edad del niño y para hacer el diagnóstico se necesitan una historia clínica y exploración física detalladas.

La manifestación clínica mas importante de las vías aéreas superiores es el estridor inspiratorio, un ruido áspero que suele producirse en la laringe o en sus inmediaciones por la vibración de la estructuras de las vías respiratorias superiores. Con menos frecuencia, el estridor puede ser también un ruido espiratorio. La ronquera suele ser una afectación de las cuerdas vocales, mientras que el estridor que cambia según la posición de la cabeza o del cuello del niño indica una etiología supraglótica. En los niños con laringomalacia o hipotonía faríngea, el estridor es mucho menos intenso al llorar porque entonces aumenta el tono de los músculos parafaríngeos. En cambio una lesión obstructiva subglótica suele aumentar el estridor durante el llanto porque éste aumenta la velocidad del flujo inspiratorio. En muchos niños, el estridor disminuye durante el sueño porque la velocidad del flujo inspiratorio se reduce al mínimo en esos momentos. El estridor postural sugiere la existencia de un problema anatómico. (2)

Los niños con obstrucción de las vías respiratorias superiores suelen tener cierto grado de retracción supraesternal debida a la diferencia de presión que existe entre la tráquea y la atmósfera. La obstrucción situada por debajo de la entrada de tórax rara vez produce retracción supraesternal porque el descenso más importante de la presión ocurre se produce por debajo de la escotadura esternal.

Para el estudio radiográfico de los niños que presentan estridor deben hacerse placas laterales de cuello y la nasofaringe y una placa anteroposterior AP del cuello con la cabeza en extensión. En esta última proyección, el espacio subglótico debe ser simétrico y las paredes laterales de la vía respiratoria deben adelgazarse

abruptamente. Cualquier asimetría indica una estenosis subglótica o una lesión expansiva, mientras que un estrechamiento progresivo sugiere la existencia de edema subglótico. Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre la obstrucción supraglótica y la obstrucción subglótica.

Obstrucción de la vías respiratorias inferiores

A diferencia de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, la obstrucción de las situadas por debajo de la entrada al tórax produce más síntomas espiratorios que inspiratorios. Durante la inspiración, la presión intratorácica se vuelve negativa con respecto a la atmósfera. Por eso, las vías respiratorias tienden a aumentar su diámetro durante la inspiración, y a menos que haya una obstrucción sustancial relativamente fija (o un aumento de las secreciones bronquiales), son pocos o nulos los ruidos anormales que se producen durante la inspiración. En cambio, durante la espiración, la presión intratorácica aumenta con respecto a la presión atmosférica, y esto tiende a colapsar las vías respiratorias intratorácicas y a producir **sibilancias**. Una sibilancia es un sonido espiratorio bastante continuo, que tiene un tono más musical que el estridor y que se produce cuando el flujo aéreo presenta turbulencias. Si la obstrucción es sólo parcial, las sibilancias se producen únicamente durante la última fase de la espiración.

La etiología de las sibilancias es muy variada, siendo la más frecuente la obstrucción bronquial secundaria a la contracción de los músculos lisos de los bronquios, a la inflamación de las vías respiratorias o a la producción excesiva de secreciones. Sin embargo, es necesario insistir en la importancia del aforismo “no todo lo que silba es asma”. (2) Aunque suele ser útil administrar un broncodilatador para saber si las sibilancias desaparecen rápidamente, la simple reversibilidad no es un rasgo que permita confirmar el diagnóstico de asma, ni tampoco excluye la causas estructurales de las sibilancias. A la inversa, la causa más frecuente de sibilancias en los niños es la enfermedad reactiva de las vías respiratorias (asma). Lo más probable es que las sibilancias que comienzan en las primeras semanas o meses de vida o que persisten a pesar de un tratamiento enérgico con broncodilatadores sean secundarias a otro proceso distinto del asma y que obliguen a realizar una evaluación diagnóstica más amplia. Es más probable que aparezcan sibilancias en los niños menores de 2-3 años de edad que padecen una infección viral, debido al pequeño tamaño de sus vías respiratorias. Las sibilancias que permanecen localizadas en una región del tórax merecen una búsqueda especial de su etiología (p. Ej. Cuerpos extraños o compresión por ganglios linfáticos).

Aunque se sabe que los niños asmáticos no necesitan verdaderamente un estudio radiográfico cada vez que presentan un episodio de sibilancias, en los niños que tienen dificultad respiratoria importante, fiebre, antecedente de aspiración, signos de localización o sibilancias persistentes es necesario realizar placas de tórax en dos proyecciones, posteroanterior y lateral, como parte de su evaluación diagnóstica. La insuflación excesiva y generalizada con aplanamiento del diafragma, y el aumento del diámetro AP del tórax, son signos de obstrucción difusa de las pequeñas vías respiratorias. La hiperinsuflación localizada, especialmente en las placas tomadas en espiración, sugiere una obstrucción bronquial localizada, como la producida por un cuerpo extraño o una anomalía estructural.

Enfermedades infecciosas

Vías respiratorias inferiores

Bronquiolitis

La bronquiolitis es una enfermedad respiratoria aguda en niños pequeños que se debe a la inflamación de las pequeñas vías respiratorias y cuyo síntoma más destacado son las sibilancias. El virus sincitial respiratorio (VSR) es el principal agente causal, aunque también se han asociado a esta enfermedad otros virus, como parainfluenza, los adenovirus, virus gripales, rinovirus, y más raras veces *M. pneumoniae*.

Epidemiología. La bronquiolitis es una enfermedad común en los niños pequeños; la padece un 50 % aproximadamente de los niños durante los dos primeros años de la vida; y a los 3 años, el 95% tiene pruebas serológicas positivas de una infección anterior. La enfermedad se adquiere durante contactos con otros miembros de la familia o con un niño infectado en una guardería, y que presentan los síntomas típicos de una infección de vías respiratorias superiores. La mayoría de los casos aparece en invierno y al comienzo de la primavera, cuando los virus asociados son más prevalentes en la comunidad.

Manifestaciones clínicas. Los lactantes afectados suelen tener rinorrea, estornudos, tos y fiebre ligera, seguidos a los pocos días de la aparición de taquipnea y sibilancias. El niño se alimenta mal. Entre los resultados de la exploración física destacan los signos de dificultad respiratoria aguda, como aleteo nasal, taquipnea, cianosis intermitente, retracciones, una espiración prolongada y sibilancias y estertores en el tórax. El recuento de leucocitos suele ser normal y en las radiografías de tórax hay atrapamiento aéreo muy característico y, a veces, imágenes de engrosamiento peribronquial, de atelectasia y de infiltrados. No siempre hay hipoxemia, ya que es secundaria al desequilibrio entre ventilación y perfusión. No suele verse hipercapnia, pero puede existir en los lactantes gravemente enfermos con obstrucción importante de las vías respiratorias o en los que han sufrido un trabajo respiratorio extenuante. Los síntomas agudos duran 5-6 días, y la recuperación completa se obtiene en 10-14 días.

Diagnóstico El diagnóstico de bronquiolitis se basa en las manifestaciones clínicas y en la noción epidémica de las enfermedades virales prevalentes en la población. El VSR se puede identificar en las secreciones nasofaríngeas mediante análisis de la PCR, por cultivos o detectando el antígeno. Hay que pensar en otros procesos cuando un niño pequeño presenta una **enfermedad respiratoria asociada a sibilancias** que evoluciona de forma aguda. Normalmente el asma cursa de forma episódica y recidivante y responde a los broncodilatadores. La neumonía suele asociarse a un infiltrado demostrable en la radiografía de tórax y, si la infección es bacteriana, habrá leucocitosis. En la insuficiencia cardíaca, suele encontrarse cardiomegalia en la radiografía de tórax y pueden coexistir alteraciones estructurales cardíacas o una miocarditis viral. Los niños que han aspirado un cuerpo extraño suelen dar a conocer los detalles de esa aspiración y con frecuencia tiene sibilancias localizadas o atrapamiento de aire en una zona concreta del pulmón. Es probable que las sibilancias asociadas a reflujo gastroesofágico sean crónicas o reiteradas, y que el paciente tenga una historia de vómitos frecuentes. La fibrosis quística puede asociarse a retraso en el crecimiento, a diarrea crónica o al antecedente familiar de la enfermedad.

Tratamiento el tratamiento de un niño con bronquiolitis depende de la gravedad del proceso. La mayoría de los niños tienen síntomas que son leves y pueden tratarse en su casa con medidas de sostén. Un 5 % de los niños con bronquiolitis tienen que ser hospitalizados. Las indicaciones de la hospitalización son: los niños muy pequeños (menores de 6 meses), la dificultad respiratoria moderada a intensa (frecuencia respiratoria de 50-60 rpm o más durante el sueño), hipoxemia (PO_2 menor de 60 mm Hg o una saturación de oxígeno menor a 92 % respirando al aire ambiente), la aparición de apnea, la imposibilidad de alimentarse por vía oral o de recibir los cuidados necesarios en el ámbito doméstico. Los niños que padecen enfermedades pulmonares crónicas como la displasia broncopulmonar, los que tienen cardiopatías congénitas (especialmente las asociadas a hipertensión pulmonar), o los que padecen inmunodeficiencias o procesos causantes de debilidad neuromuscular están expuestos a padecer formas graves y potencialmente mortales de esta enfermedad. En todos estos casos de alto riesgo se debe indicar hospitalización.

Las medidas de sostén consisten en administrar líquidos por vía oral o (en el niño hospitalizado) por vía parenteral para mantener un buen estado de hidratación y contrarrestar las grandes pérdidas de agua que producen por evaporación insensible a causa de la taquipnea. Cuando la fiebre es alta o se acompaña de aumento de la dificultad respiratoria, se puede combatir con fármacos antipiréticos. En el hospital debe administrarse oxígeno humidificado a una concentración suficiente para mantener una pO_2 de 70-90 mm Hg (saturación de oxígeno mayor a 93%). Los broncodilatadores, como los agonistas B_2 o la epinefrina racémica administrados en aerosol, pueden ser beneficiosos en algunos pacientes seleccionados y deben ensayarse en los niños que están afectados gravemente. Los corticoesteroides son poco eficaces.

En los ensayos clínicos se han demostrado que los aerosoles de ribavirina, un agente viral específico, son ligeramente eficaces en los niños infectados por el VSR. Su empleo debe indicarse en los lactantes graves, y en los que están muy expuestos a padecer formas graves o prolongadas de la enfermedad (por tener p. ej. Una neumopatía crónica o una cardiopatía congénita). Los fármacos antibacterianos no están indicados salvo cuando haya signos sospechosos de una infección bacteriana simultánea. La intubación y la ventilación mecánica son necesarias para tratar la insuficiencia respiratoria o la apnea grave. Las inyecciones (IM) mensuales de anticuerpos monoclonales específicos contra el VSR proporcionan cierta protección en los casos graves que inciden en lactantes o niños pequeños menores de 2 años (p.ej. los que tienen displasia broncopulmonar o un peso muy bajo al nacer). (2)

Pronóstico. Las complicaciones de la bronquiolitis son: apnea, insuficiencia respiratoria, atelectasias, otitis media (por VSR+- bacterias), infección bacteriana secundaria y neumotórax o neumomediastino (en niños que requieren ventilación mecánica). Sin embargo, el pronóstico inmediato de la mayoría de los niños con bronquiolitis es muy bueno. En varios estudios se ha comprobado que algunos niños que tienen episodio de bronquiolitis (sobre todo si han tenido que ser hospitalizados) pueden estar predispuestos a nuevos episodios de sibilancias, y a presentar síntomas alérgicos; tienen valores más bajos de la función respiratoria y una prevalencia

algo más alta de hiperreactividad de las vías respiratorias en épocas más tardías de la vida. Es posible que otros factores distintos a la aparición de la bronquiolitis, como la mayor reactividad bronquial subyacente y la exposición a los contaminantes atmosféricos, como el humo de tabaco, pueden contribuir a la aparición de secuelas en la bronquiolitis. La mortalidad de la bronquiolitis causada por VSR es del 1-4 % y la cifra más alta que se cita corresponde a los grupos de mayor riesgo.

Bronquiolitis obliterante

La bronquiolitis obliterante es una forma poco frecuente de bronquiolitis crónica que se caracteriza por la presencia de tejido de granulación y de fibrosis peribronquial. La mayoría de los casos descritos en lactantes pequeños han estado relacionado con el padecimiento de una infección viral grave, sobre todo por adenovirus; pero también se ha descrito casos asociados a gripe, tos ferina, sarampión y a *M. pneumoniae*. También se ha observado que la bronquiolitis obliterante en adultos que han sufrido inhalación de agentes tóxicos, enfermedades del tejido conectivo y tratamientos con ciertos fármacos (como la penicilamina). Puede aparecer también una neumonía intersticial. La alteraciones pueden ser difusas o localizadas.

Manifestaciones clínicas . Habitualmente, la enfermedad comienza con fiebre, tos, taquipnea y sibilancias. Los signos físicos más destacados son las retracciones , las sibilancias y los estertores. Las radiografías de tórax suelen mostrar un infiltrado difuso inespecífico donde existen áreas de atelectasia, pero en las placas también pueden verse imágenes de tipo miliar. Este proceso se diferencia evolutivamente de la bronquiolitis aguda no complicada en que los síntomas empeoran muchas veces después de un breve período de mejoría, y se acompañan de disnea creciente y de la aparición de tos productiva, de hipoxia y de sibilancias persistentes. Clínicamente existe una obstrucción fija de las vías respiratorias que responde mal a los broncodilatadores. La agravación de los síntomas puede ocurrir en forma de exacerbaciones agudas o más insidiosamente durante más tiempo. En la TC se descubre obstrucción de las pequeñas vías respiratorias; y la arteriografía revela disminución del lecho capilar pulmonar.

Las complicaciones son ; insuficiencia respiratoria progresiva, atelectasias, infección bacteriana secundaria y aparición del síndrome del pulmón transparente unilateral en aquellos casos en que la enfermedad parece estar circunscrita a un solo pulmón. Algunos pacientes fallecen en fases precoces de la enfermedad, y otros siguen una evolución más crónica.

Diagnóstico. Se debe pensar que en una bronquiolitis obliterante cuando un niño tienen síntomas respiratorios significativos, persistentes o recidivantes, con signos de obstrucción fija de las vías respiratorias que han aparecido después de una infección viral grave de pulmón. En la broncografía se encuentran signos típicos que apoyan el diagnóstico; pero la confirmación exige una biopsia pulmonar. Otros procesos que deben sospecharse en un niño con tos y sibilancias recidivantes o prolongadas y que muestra infiltrados o atelectasias en la radiografía de tórax son la fibrosis quística, el asma, el reflujo gastroesofágico y la aspiración de un cuerpo extraño.

Tratamiento. No se dispone de tratamiento específico, aunque suelen utilizarse los corticoesteroides para atenuar la fibrosis progresiva. Las medidas de sostén consisten en oxigenoterapia, la fisioterapia respiratoria, el ensayo de los broncodilatadores y el tratamiento enérgico y precoz de las sobreinfecciones pulmonares.

Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad están causadas por una respuesta inmunitaria inadecuada e indeseada a una sustancia *extraña*, en la que intervienen anticuerpos o linfocitos de memoria específicos para el antígeno. Se conocen cuatro tipos principales de reacciones de hipersensibilidad.

Las *reacciones tipo I* (hipersensibilidad inmediata mediada por IgE) se desencadenan por la unión de un antígeno a las moléculas de IgE acopladas a los receptores de la IgE (FcER1) localizados en la superficie de los mastocitos (o basófilos). El resultado es la desgranulación de los mastocitos y la liberación de mediadores preformados, como la histamina y los factores quimiotácticos de eosinófilos que provocan urticaria, prurito, producción de moco, estornudos, sibilancias e hipotensión en un plazo de 20 minutos. La forma más grave y peligrosa de esta reacción es la *anafilaxia*. Las causas más frecuentes de la anafilaxia son la penicilina (y otros fármacos) algunos alimentos como los cacahuates, los extractos del polen, el látex y el veneno de algunos insectos. Las reacciones de I frente a los alérgenos que se depositan en la mucosa respiratoria también causan síntomas de rinitis y asma alérgicas. Entre 4 y 12 horas después de la respuesta inicial tiene lugar una reacción de fase tardía, que se caracteriza por la llegada de basófilos, eosinófilos, monocitos, linfocitos y neutrófilos y que causa síntomas persistentes, más graves y difíciles de tratar. Las respuesta inflamatorias alérgicas de fase tardía de las vías respiratorias se asocian a hiperreactividad nasal o bronquial. Las células que intervienen en la

respuesta inflamatoria sintetizan leucotrienos C4, D4 y E4; prostaglandinas y ; las citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, liberadas por linfocitos Th2, que amplifican y prolongan la inflamación alérgica al favorecer el crecimiento y la diferenciación de los eosinófilos, basófilos, mastocitos y linfocitos B secretores de Ig E.

En las reacciones de tipo II (citotoxicidad de los anticuerpos) intervienen las IgG (o IgM) , que se unen a los antígenos de la superficie celular o tisular, además del complemento y diversas células efectoras que portan los receptores Fc y lesionan las células y los tejidos adyacentes. Los antígenos diana pueden ser antígenos de la membrana de la superficie celular, como las moléculas de superficie de los eritrocitos o las plaquetas, que provocan hemólisis o trombocitopenia, respectivamente, moléculas de membrana basal del riñón, que ocasionan síndrome de Good Pasture, la cadena alfa del receptor de la tirotropina (TSH) de las células tiroideas, que causan enfermedad de Graves.

Otros antígenos diana son fármacos como la quinidina, que al unirse a las membranas de los eritrocitos actúan como háptenos y originan hemólisis iatrogénica mediante la activación del complemento.

Las reacciones tipo III consisten en la formación de inmunocomplejos solubles de antígeno y anticuerpo (a menudo IgG). Los inmunocomplejos grandes son eliminados por el sistema reticuloendotelial del hígado, bazo y pulmones, los de menor tamaño permanecen en la circulación y se localizan en la membrana basal del glomérulo o en el endotelio de otros órganos diana (membrana sinovial, piel). El depósito en los tejidos está facilitado por la formación de C3a y C5a, que poseen propiedades anafilácticas y quimiotácticas, y en ocasiones por la liberación de aminas vasoactivas a partir de los mastocitos y los basófilos en presencia de IgE específica del antígeno. La activación del complemento por los inmunocomplejos atrae leucocitos polimorfonucleares y determina una mayor permeabilidad capilar, la liberación de proteasas y daños tisulares. Las reacciones locales causadas por la inyección del antígeno en el tejido reciben el nombre de reacciones de Arthus. La administración por vía general de grandes cantidades de proteínas extrañas, algunas las cuales penetran en la circulación, causan el depósito de complejos de antígeno- anticuerpo y enfermedad del suero, caracterizada por un cuadro clínico de fiebre, artralgias, exantema de tipo urticariano, adenopatía y proteinuria. Otras enfermedades mediadas por las reacciones de tipo III son el pulmón del granjero, causado por la inhalación de grandes cantidades de esporas de moho, y algunos síndromes vasculíticos (p.ej enfermedad de Kawasaki y púrpura de Henoch- Schönlein).

Las reacciones de tipo IV (hipersensibilidad retardada o tardía) están mediadas por linfocitos T específicos de los antígenos y por los macrófagos, y alcanzan su máxima intensidad 24-48 horas después de la exposición al antígeno. Los linfocitos T de memoria reconocen los complejos del péptido antigénico / moléculas de clase II del MHC localizadas en las células presentadoras de antígenos y liberan citocinas inflamatorias. (IFN gama TNF alfa GM CSF) que activan a los macrófagos. La hipersensibilidad de tipo IV comprende la hipersensibilidad por contacto, por ejemplo, con el pentadecacatecol (hiedra venenosa) o el níquel. Normalmente, los resultados de la pruebas cutáneas de la tuberculina ponen de manifiesto las características de las reacciones tipo IV. Otras reacciones de este tipo son el rechazo de órganos trasplantados y la enfermedad del injerto contra huésped.

Asma

El asma es la enfermedad crónica más frecuente que afecta a niños y adolescentes en casi todos los países industrializados. Es más prevalente en los niños con antecedentes familiares de atopia, y los síntomas y las exacerbaciones están provocados por infecciones virales, alérgenos del interior y exterior, ejercicio, humo del tabaco y aire de mala calidad.

Muchos lactantes y niños en edad preescolar experimentan episodios recurrentes de síntomas bronquiales, sobre todo sibilancias y tos, que comienzan a los pocos meses de vida, principalmente durante una infección de las vías respiratorias inferiores; dado que el asma se suele diagnosticar clínicamente con certeza a los 5 años de edad, son esenciales un diagnóstico precoz, la vigilancia y el tratamiento de los síntomas respiratorios.

Evolución natural

El asma en los niños y adolescentes se puede describir como “crisis repetidas de obstrucción de las vías respiratorias y síntomas intermitentes de mayor reactividad de dichas vías a factores desencadenantes, como el ejercicio, la exposición a alérgenos e infecciones virales” . Sin embargo, la definición es más difícil de aplicar con seguridad a lactantes y niños en edad preescolar, los cuales presentan episodios recurrentes de tos, sibilancias o ambas. Aunque estos síntomas son habituales en los años preescolares, suelen ser pasajeros, y el 60% de los niños con sibilancias en la lactancia están sanos al incorporarse al colegio. Los médicos deben tratar y excluir diagnósticos distintos del asma, y conocer la variable evolución natural de las sibilancias recurrentes al principio de la infancia.

Se han propuesto tres tipos diferentes de sibilancias recurrentes en los niños (3) y se ha descrito recientemente un

cuarto tipo . No obstante, hay que señalar que los tipos 1 y 2 (mencionados a continuación) sólo se pueden discriminar de modo retrospectivo y no son adecuados para utilizarlos cuando se trata al niño.

1. Sibilancias transitorias: sibilancias presentes durante los 2–3 primeros años de vida, pero que luego desaparecen

2. Sibilancias no atópicas: se desencadenan principalmente por infecciones virales y suelen remitir al final de la infancia

3. Asma persistente: sibilancias asociadas a lo siguiente:

- Manifestaciones clínicas de atopia (eccema, rinitis y conjuntivitis alérgicas, alergia alimentaria), eosinofilia en sangre y elevación de la inmunoglobulina E (IgE) total
- Sensibilización a alimentos, mediada por la IgE específica, en la lactancia y el principio de la infancia, y luego a alérgenos inhalados habituales
- Sensibilización a alérgenos inhalados antes de los 3 años de edad, especialmente con sensibilización y gran exposición a alérgenos perennes específicos en el hogar
- Antecedentes de asma en los padres

4. Sibilancias intermitentes intensas: episodios infrecuentes de sibilancias agudas asociados a lo siguiente:

- Mínima morbilidad fuera de la temporada de las enfermedades de las vías respiratorias
- Características atópicas, como eccema, sensibilización alérgica y eosinofilia en sangre periférica

La máxima incidencia de sibilancias recurrentes se observa en el primer año de vida. Según estudios a largo plazo y prospectivos de cohortes de nacimiento poblacionales, hasta el 50% de todos los lactantes y niños menores de 3 años experimentará al menos un episodio de sibilancias. Los lactantes con sibilancias recurrentes tienen mayor riesgo de asma persistente en el momento en que llegan a la adolescencia, y los niños atópicos en particular tienen más probabilidades de continuar presentando sibilancias.

Además, la intensidad de los síntomas asmáticos durante los dos primeros años de vida guarda una estrecha relación con el pronóstico posterior. Sin embargo, tanto la incidencia como la prevalencia de periodo de las sibilancias disminuyen significativamente con el aumento de la edad.

Determinantes

Factores genéticos. Estudios de gemelos monocigóticos y dicigóticos junto con la asociación del fenotipo asmático en parientes de primer grado han indicado una base genética del asma. En fecha más reciente, estudios de detección genómica seguidos de estudios de asociación de genes candidatos y clonación posicional han identificado locus genéticos relacionados con un mayor riesgo de asma en determinadas poblaciones. El efecto de la variación genética en el asma y en los fenotipos relacionados con esta enfermedad muestra una gran heterogeneidad y podría estar muy influido por factores ambientales. Por tanto, muchos niños que padecen asma no tienen padres con esta enfermedad y muchos padres asmáticos tienen hijos que no sufren esta afección.

La mayoría de los estudios sobre la incidencia y la prevalencia del asma en los niños y adolescentes han indicado que la prevalencia es mayor en los niños que en las niñas en el primer decenio de la vida, aunque un estudio transversal seriado ha señalado que esta diferencia se ha reducido recientemente. Sin embargo, conforme se llega a la adolescencia, el asma de comienzo reciente es más frecuente en las chicas que en los chicos, sobre todo en las que presentan obesidad y pubertad precoz . No se conoce con exactitud el motivo de estas diferencias entre los sexos.

Ambiente y modo de vida como modificadores y desencadenantes de la enfermedad.

Alérgenos: la exposición a alérgenos de exterior y especialmente de interior constituye un factor de riesgo significativo de asma alérgica. La exposición en la lactancia está relacionada con sensibilización precoz, y la combinación de sensibilización y exposición a mayores cantidades de alérgenos perennes en el hogar se asocia a persistencia del asma y mala función pulmonar en los niños. La expresión clínica de la enfermedad es variable y depende de factores como las características del alérgeno, entre ellas la estacionalidad, la especificidad regional y la presencia en el interior o el exterior. En la lactancia, la alergia alimentaria con manifestaciones en la piel, el aparato digestivo o las vías respiratorias es más común que la alergia inhalada. La presencia de alergia alimentaria es un factor de riesgo para la aparición de síntomas asmáticos en los niños > 4 años. Con el aumento de la edad, surgen síntomas relacionados con alérgenos inhalados, particularmente alérgenos de interior, como ácaros del polvo doméstico, mascotas, cucarachas y mohos, y más tarde con alérgenos de exterior, como el polen o mohos. La reacción alérgica clásica consiste en la unión de anticuerpos IgE específicos de alérgenos a los mastocitos; con la nueva exposición al alérgeno, esto puede ir seguido de la respuesta de fase precoz asociada a la liberación de mediadores de los mastocitos y la presentación con síntomas alérgicos típicos, seguidos de la respuesta de fase tardía. Como la repetición de la exposición al alérgeno y la respuesta alérgica pueden dañar los tejidos afectados, el efecto de la alergia puede persistir incluso después de eliminar el alérgeno. (3)

Infecciones . Algunos estudios han señalado que la exposición a ciertos virus (p. ej., hepatitis A, sarampión), micobacterias o parásitos puede disminuir la incidencia de alergia y asma, y que las infecciones leves recurrentes pueden proteger contra el asma. Otros han indicado que los microbios pueden iniciar el asma. Por el momento no se dispone de datos suficientes de estudios de intervención para esclarecer esta relación y, en particular, su posible importancia clínica.

Las infecciones virales respiratorias son el desencadenante individual más frecuente del asma en la infancia. Constituyen el único desencadenante de las sibilancias y la tos en muchos niños y pueden agravar el asma atópica.

Los rinovirus humanos son responsables de la mayor parte de las exacerbaciones asmáticas, mientras que el virus respiratorio sincitial es una causa frecuente de síntomas respiratorios graves en los lactantes. Las infecciones respiratorias graves se asocian a persistencia del asma al final de la infancia, en tanto que las infecciones respiratorias recurrentes pueden empeorar aún más los síntomas asmáticos. Las infecciones pueden dañar el epitelio de las vías respiratorias, causar inflamación y estimular una reacción inmunitaria y la hiperreactividad de dichas vías. Una vez que se resuelve la infección, la hiperreactividad se mantiene durante un tiempo considerable. Las infecciones siguen siendo un desencadenante importante durante toda la infancia y la adolescencia y en la edad adulta.

Por el momento no hay indicios de que las vacunas administradas durante los primeros años de vida modifiquen el riesgo de atopia o asma. La exposición a antibióticos durante la lactancia se ha asociado a un mayor riesgo de asma. Sin embargo, los resultados de estos estudios no son concluyentes, por lo que no se deben modificar las normas de vacunación infantil ni el uso prudente de antibióticos.

Humo del tabaco : la exposición pasiva al humo del tabaco es uno de los factores de riesgo domésticos y ambientales más potentes con respecto a la aparición de tos/sibilancias o síntomas asmáticos recurrentes a cualquier edad durante la infancia. El humo del tabaco aumenta la agresión oxidativa y estimula la inflamación en las vías respiratorias inferiores y superiores. Además, el tabaquismo materno durante la gestación altera el crecimiento de los pulmones en el feto en desarrollo, lo que puede asociarse a sibilancias al principio de la vida. En el asma ya presente, el tabaquismo se asocia a persistencia de la enfermedad y puede alterar la respuesta al tratamiento antiasmático. Aunque el humo del tabaco es perjudicial para todas las personas, sus efectos perjudiciales son relativamente mayores en los niños pequeños a causa del menor tamaño de sus vías respiratorias. Por tanto, la evitación del humo del tabaco es uno de los factores más importantes para prevenir el asma y otras enfermedades respiratorias. (3)

Contaminantes: se ha estudiado a fondo el efecto de la contaminación atmosférica causada por el tráfico o la industria en el asma infantil. Además de su toxicidad directa en los pulmones, los contaminantes provocan agresión oxidativa e inflamación de las vías respiratorias y pueden causar asma en los niños genéticamente vulnerables a exposiciones a oxidantes agresivos. Aunque normalmente se considera que los contaminantes son un fenómeno propio del aire libre, pueden encontrarse concentraciones elevadas de contaminantes en los interiores.

Nutrición: la utilidad de la lactancia materna está clara y una revisión sistemática reciente ha indicado que protege del desarrollo de enfermedad atópica, sobre todo en los niños con atopia hereditaria. El uso de leches

maternizadas intensamente hidrolizadas no parece disminuir la incidencia del asma. Aunque la evitación estricta de proteínas, como la leche de vaca o los huevos de gallina, reduce la incidencia de dermatitis atópica en el primer año de vida, no previene el desarrollo de asma. Varios estudios han señalado que factores alimentarios, como el contenido de sodio, el balance de lípidos y la cantidad de antioxidantes, también se pueden asociar a la actividad asmática, aunque tales estudios han sido difíciles de controlar debido a la complejidad del régimen de alimentación. Los estudios sobre la obesidad y el asma ofrecen consejos generales para evitar el exceso de peso y mantener un modo de vida que incluya una dieta equilibrada.

Algunos estudios han indicado que los suplementos de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 alivian las sibilancias y, en combinación con otras medidas protectoras, como la prevención de la exposición a los ácaros del polvo doméstico, también reducen las probabilidades de sensibilización atópica. Sin embargo, dado que los estudios no son concluyentes, no se debe adoptar esta medida de forma generalizada.

Irritantes: se ha asociado a una serie de irritantes con síntomas respiratorios y asma en niños, como los perfumes, el polvo y el cloro. Estos desencadenantes pueden ser importantes en lugares específicos (p. ej., piscinas). El mecanismo puede no ser el mismo para todos los irritantes e implica a vías nerviosas y oxidativas. Se recomienda evitar los irritantes. El agua clorada puede ser un irritante; sin embargo, esto se puede resolver con un buen sistema de ventilación y no debe ser un motivo para prohibir bañarse a los niños.

Ejercicio: el ejercicio desencadena síntomas asmáticos en la mayoría de los niños y adolescentes con asma, y el broncoespasmo inducido por el ejercicio puede ser también un fenotipo asmático singular. El mecanismo puede consistir en alteraciones de la osmolaridad de las vías respiratorias por pérdida de agua o anomalías de la temperatura de dichas vías que inducen broncoconstricción y broncoespasmo. El ejercicio aerobio regular es esencial para un desarrollo saludable, por lo que no se debe impedir. Además, hay indicios de que una mala forma física en la infancia se asocia a la aparición de asma en la juventud. Por tanto, hay que controlar la inflamación de las vías respiratorias y el asma para mejorar la respiración y permitir la participación.

Clima: distintas condiciones climáticas, como las temperaturas extremas y una gran humedad, se han asociado a actividad asmática, incluidas las exacerbaciones. Como resulta difícil evitar por completo los fenómenos climáticos, por ejemplo, las tormentas, los padres deben conocer estos posibles desencadenantes y adaptar en consecuencia las estrategias terapéuticas para el niño.

Estrés: factores psicológicos, en especial el estrés crónico, pueden afectar también a la actividad del asma, aunque esta observación requiere más estudios en niños y adolescentes. El nivel de estrés de los padres también puede influir en la función pulmonar y la actividad asmática de sus hijos. El estrés puede agravar el asma y existe una correlación entre esta enfermedad y trastornos psicológicos. Por consiguiente, resulta beneficioso evitar un estrés excesivo e innecesario y aprender a controlar el estrés.

Desencadenantes concurrentes: la exposición simultánea o posterior a distintos desencadenantes puede tener efectos aditivos o incluso sinérgicos sobre los síntomas/exacerbaciones del asma. Aunque en la mayoría de los casos destaca un desencadenante concreto, se deben buscar interacciones, ya que pueden influir en la evolución.

Fenotipos asmáticos

En el asma se pueden emplear la edad y los desencadenantes para definir distintos fenotipos de la enfermedad. Es probable que dichos fenotipos sean útiles porque reconocen la heterogeneidad del asma infantil. No representan enfermedades diferentes, sino que forman parte del “síndrome asmático”. Las directrices que reconocen los diferentes fenotipos orientan mejor con respecto al pronóstico y las estrategias terapéuticas.

Elementos que definen el fenotipo

Edad

La edad es uno de los determinantes más importantes del fenotipo asmático en la infancia y la adolescencia, y comprende determinantes de la evolución natural, la exposición y acontecimientos fisiopatológicos.

Dadas las diferencias en la presentación de la enfermedad entre los grupos de edad, es importante diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas basadas en la edad. Para estos fines, resulta práctico establecer los siguientes grupos de edad:

- Lactantes (0–2 años)
- Niños en edad preescolar (3–5 años)
- Niños en edad escolar (6–12 años)
- Adolescentes.

Lactantes (0–2 años) . En los lactantes, la persistencia de los síntomas es un indicador importante de gravedad. Por tanto, se debe determinar si el niño ha tenido sibilancias la mayor parte de los días de la semana en los últimos 3 meses. Si es así, hay que diagnosticar a estos niños de sibilancias persistentes del lactante después de un estudio minucioso para excluir otras causas. Los niños con enfermedad intermitente (episodios recurrentes) pueden tener un proceso grave o leve, dependiendo de la necesidad de recursos médicos (esteroides sistémicos, hospitalización).

Niños en edad preescolar (3–5 años) . En los niños en edad preescolar, el diferenciador esencial del fenotipo asmático es la persistencia durante el último año. Si los síntomas desaparecen del todo entre los episodios y suelen surgir después de un resfriado, el diagnóstico más apropiado es el de asma inducida por virus. Los virus constituyen el desencadenante más común en este grupo de edad. El asma inducida por ejercicio también puede ser un fenotipo específico en este grupo de edad.

Se deben efectuar pruebas de punción cutánea o pruebas in vitro para detectar la presencia de anticuerpos contra IgE específica y hay que averiguar si existe una asociación clínicamente importante entre la exposición y la aparición de los síntomas. Si es así, el fenotipo es de asma inducida por alérgenos. Hay que subrayar que la atopía es un factor de riesgo de persistencia del asma con independencia de que los alérgenos sean o no los desencadenantes evidentes de la actividad de la enfermedad. Si no se puede identificar ningún desencadenante alérgico específico, el fenotipo se caracteriza como asma

Niños en edad escolar (6–12 años). Los diferenciadores en los niños en edad escolar son los mismos que en los niños en edad preescolar. No obstante, los casos inducidos por alérgenos son más frecuentes y visibles y la estacionalidad puede ser evidente. El asma inducida por virus sigue siendo común en este grupo de edad. La gravedad puede convertirse en un problema importante en el tratamiento del asma inducida por alérgenos.

Adolescentes. El asma atópica puede iniciarse durante la adolescencia, y hay más casos nuevos que remisiones. El asma no atópica también puede comenzar durante la adolescencia. El tratamiento y la clasificación del asma en los pacientes adolescentes plantea problemas adicionales.

Muchos adolescentes se muestran reacios a utilizar medicamentos a diario de forma regular y no quieren que su vida esté sometida a restricciones. El tabaquismo también puede ser un problema. Asimismo, puede haber un período de transición difícil cuando los pacientes dejan de acudir al pediatra y empiezan a ir a otro médico.

Gravedad

Anatomopatológicamente, el asma grave en adultos y niños tiene características particulares que dan a entender que podría considerarse como un fenotipo singular. La gravedad se asocia a persistencia y falta de respuesta al tratamiento. Aunque puede ser útil como parámetro adicional para definir los fenotipos, los niveles de gravedad suelen ser arbitrarios. La gravedad también depende de la edad. En los lactantes, la enfermedad persistente se debe considerar grave. En los niños mayores, las exacerbaciones graves son las que cursan con dificultad respiratoria que precisa oxígeno y hospitalización; dichas exacerbaciones pueden sobrevenir con independencia de las mediciones habituales de la gravedad, es decir, frecuencia de los síntomas, o la función pulmonar.

Fisiopatología

Los síntomas asmáticos se producen casi siempre sobre un fondo de inflamación crónica y a menudo sistémica, que está probablemente presente incluso cuando no hay indicios de síntomas clínicos. El asma también se caracteriza por una variabilidad considerable de la actividad, ya que una serie de factores diferentes puede desencadenar los síntomas y las exacerbaciones. Además, las exacerbaciones repetidas pueden contribuir a perpetuar la enfermedad. La contribución relativa de cada desencadenante a la actividad de la enfermedad puede variar con la edad del paciente. El asma es particularmente compleja en los niños porque varios elementos del sistema inmunitario, como la presentación de antígenos, la función de los linfocitos T y la producción de anticuerpos, son inmaduros, lo que facilita las respuestas atópicas. Las interacciones entre la velocidad de maduración del sistema inmunitario y el crecimiento y el desarrollo de los pulmones durante los primeros años de

vida parecen ser cruciales en el desarrollo del asma. Además, las vías respiratorias de los lactantes y niños son más propensas a obstruirse por su pequeño tamaño y la blanda parrilla costal ofrece poca sujeción al pulmón subyacente, que se retrae a volúmenes con más probabilidades de ocasionar el cierre de las vías respiratorias. Todos estos fenómenos están influidos por los genes del niño y por interacción entre factores genéticos, del desarrollo y ambientales.

Alteraciones inmunitarias

Las alteraciones inmunitarias relacionadas con el asma se han estudiado a fondo en modelos murinos, in vitro y en pacientes asmáticos adultos. Son menos los estudios que han examinado a niños y adolescentes. Las respuestas inmunitarias pueden variar entre los niños con asma asociada a distintos desencadenantes (p. ej., inflamación inducida por alérgenos o por virus), pero también en función de los cambios evolutivos descritos anteriormente. Sin embargo, hay una considerable superposición entre los fenotipos y entre los pacientes. La enfermedad subyacente en el asma atópica (alérgica) es sistémica, lo que viene reflejado por la implicación de la médula ósea en la movilización de las células efectoras, y se considera que los desequilibrios en la inmunidad relacionada con los linfocitos T son esenciales en la mayoría de los pacientes.

Inmunidad relacionada con los linfocitos T .

Los linfocitos T desempeñan una función destacada y compleja en la fisiopatología del asma. La interleucina (IL) 4 y la IL-13, que son fundamentales en el cambio de clase de IgE, y la IL-5, que gobierna la eosinofilia, son los productos del subgrupo Th2 de los linfocitos T colaboradores. Se ha utilizado durante mucho tiempo un modelo sencillo de desequilibrio entre las citocinas Th1 y Th2 para describir las alteraciones inmunitarias en el asma. Sin embargo, cada vez está más claro que las interacciones entre los subgrupos de linfocitos T y las citocinas relacionadas son más complejas y difieren en función de una serie de factores, como la edad y el estímulo. (3)

Datos de modelos animales indican que las células dendríticas, que presentan antígenos a los linfocitos T, están implicadas en la gestión del desequilibrio Th1/Th2 (92). La función de estas células es subóptima en los niños muy pequeños, ya que no maduran hasta una etapa posterior de la vida. Los linfocitos T reguladores también parecen desempeñar una función importante, pues suprimen respuestas inmunitarias al regular la inflamación a través del contacto intercelular y la liberación de citocinas supresoras.

Atopia .

La mayoría de los niños con asma son atópicos, lo que se define como la propensión a desarrollar anticuerpos IgE y presentar síndromes clínicos relacionados. Aunque el fenotipo atópico es frecuente en la lactancia, se hace cada vez más evidente en los niños en edad preescolar y escolar y continúa asociándose al asma a todas las edades. Las personas atópicas suelen tener concentraciones elevadas de anticuerpos IgE y un desequilibrio Th1/Th2 en respuesta a mitógenos, alérgenos y virus.

El ambiente atópico aumenta la sensibilización a los alérgenos y propicia respuestas aberrantes a las infecciones virales.

Interacciones entre estructura y función

Aparte de la inflamación, también hay alteraciones estructurales en las vías respiratorias de los pacientes con síntomas asmáticos. Tales alteraciones pueden persistir incluso en ausencia de síntomas durante más de 6 años e interrupción del tratamiento antiasmático.

Remodelado de las vías respiratorias.

Remodelado de las vías respiratorias es un término general que describe anomalías crónicas y posiblemente irreversibles que se producen en las vías respiratorias de los pacientes asmáticos. Dichas anomalías consisten en hipertrofia del músculo liso, angiogénesis y aumento de la vascularización, infiltración crónica de células inflamatorias, hiperplasia de células caliciformes, depósito de colágeno, engrosamiento de la membrana basal y disminución de la elasticidad de la pared de las vías respiratorias .

Aunque tales alteraciones se han descrito tanto en adultos como en niños y adolescentes, están menos caracterizadas en estos últimos. Se han descrito signos de remodelado en niños con sibilancias posvirales, pero hay pruebas de que las anomalías no comienzan hasta después de la lactancia. Los elementos de una respuesta inmunitaria Th2 pueden potenciar el remodelado. El tratamiento precoz (a partir de los 2 ó 3 años de edad) con

corticoesteroides inhalados (CI) no parece modificar la evolución de estas alteraciones.

Inflamación bronquial .

La inflamación bronquial es una característica central de la mayoría de los pacientes con síntomas asmáticos y consiste en alteraciones epiteliales, reclutamiento de células inflamatorias y producción de múltiples mediadores. Está estrechamente relacionada con la hiperreactividad de las vías respiratorias. La celularidad y otras características de la inflamación dependen del desencadenante y de la edad y pueden diferir entre los fenotipos asmáticos. La inflamación puede persistir en un grado variable durante los intervalos entre las exacerbaciones.

Inflamación nasal.

En el asma del adulto se observa inflamación nasal incluso en ausencia de síntomas, y la estimulación con alérgenos nasales aumenta la inflamación bronquial y viceversa. Aunque esto todavía no se ha demostrado en niños, parecer correlacionarse con las historias clínicas de numerosos niños con asma alérgica.

Función del epitelio.

El epitelio bronquial desempeña una función esencial en el asma al reaccionar a estímulos externos y al regular los procesos inflamatorio y de remodelado. Estudios de biopsia han demostrado que la barrera epitelial parece estar alterada tanto en los adultos como en los niños asmáticos.

Células inflamatorias y su reclutamiento.

Los eosinófilos, los neutrófilos y los linfocitos T infiltran el epitelio en el asma infantil y causan inflamación. La inflamación por neutrófilos se asocia a desencadenantes virales y mayor intensidad de la enfermedad. La inflamación por eosinófilos se asocia a asma y atopia y también se ha relacionado con síntomas persistentes. Estudios de biopsia, el lavado broncoalveolar y mediciones indirectas de la inflamación, como el óxido nítrico exhalado (eNO), demuestran que la inflamación bronquial está presente en los niños pequeños con síntomas respiratorios y asma.

Obstrucción de las vías respiratorias.

Durante las exacerbaciones asmáticas, las vías respiratorias están obstruidas por una combinación de edema, hipersecreción de moco y contracción del músculo liso. Esto sucede a todas las edades y en todos los fenotipos asmáticos y es un fenómeno habitual inducido por distintos desencadenantes.

Hiperreactividad y control nervioso de las vías respiratorias.

La reactividad de las vías respiratorias a estímulos inespecíficos es mayor en los lactantes y los niños pequeños normales que en los niños mayores o los adultos. La hiperreactividad de las vías respiratorias es un signo característico del asma. También es una peculiaridad de la infección viral y puede sobrevenir con independencia del diagnóstico de asma o de los síntomas asmáticos. Se asocia a inflamación y remodelado de las vías respiratorias y guarda relación con la intensidad del asma.

La regulación nerviosa de las vías respiratorias se efectúa a través de nervios excitadores colinérgicos y nervios inhibidores adrenérgicos y de vías nerviosas no adrenérgicas y no colinérgicas. Se ha examinado su importancia en la patogenia del asma

Diagnóstico

No hay instrumentos diagnósticos específicos ni marcadores indirectos para detectar el asma en la lactancia. Por tanto, hay que sospechar esta enfermedad en cualquier lactante con episodios recurrentes de sibilancias y tos. A menudo, el diagnóstico sólo es posible mediante seguimiento a largo plazo, consideración de los numerosos diagnósticos diferenciales y observación de la respuesta del niño al tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio.

Historia clínica

Puede resultar difícil diagnosticar la atopia con seguridad en los niños pequeños. La historia clínica del paciente debe centrarse en la frecuencia y la intensidad de los síntomas, tales como sibilancias, tos nocturna, síntomas inducidos por el ejercicio y persistencia de la tos con catarros, la herencia atópica y la exposición a factores ambientales, como alérgenos y el humo del tabaco. Hay que examinar las pautas de los síntomas en los últimos 3–4 meses, haciendo hincapié en los detalles de las dos últimas semanas. Las sibilancias deben ser confirmadas por un médico para que los padres no interpreten erróneamente los ruidos respiratorios.

En todos los niños y adolescentes hay que preguntar por:

- Sibilancias, tos
- Desencadenantes específicos: por ejemplo, tabaquismo pasivo, mascotas, humedad, mohos, infecciones respiratorias, exposición a aire frío, ejercicio/actividad y tos después de reír o llorar
- Alteración de los hábitos de sueño: despertares, tos nocturna, apnea del sueño
- Exacerbaciones en el último año
- Síntomas nasales: rinorrea, prurito, estornudos, obstrucción

En los lactantes (< 2 años) hay que preguntar por:

- Respiración ruidosa, vómitos asociados con tos
- Retracciones del tórax
- Dificultad para alimentarse (gruñidos, mala succión)
- Alteraciones de la frecuencia respiratoria

En los niños (> 2 años) hay que preguntar por:

- Disnea (diurna o nocturna)
- Fatiga (disminución de la participación en juegos en comparación con los niños sanos, aumento de la irritabilidad)
- Indicaciones de “no sentirse bien”
- Deficiente rendimiento escolar o absentismo escolar
- Disminución de la frecuencia o la intensidad de la actividad física, por ejemplo, en los deportes, las clases de gimnasia
- Evitación de otras actividades (p. ej., dormir en casa de amigos, visitar a amigos con mascotas)
- Desencadenantes específicos: deportes, clases de gimnasia, ejercicio/actividad

También hay que preguntar a los adolescentes si fuman.

Tratamiento

Para combatir el asma hay que establecer un plan terapéutico integral que comprenda evitación de los alérgenos atmosféricos y los desencadenantes irritantes (siempre que sea posible), farmacoterapia apropiada y programas de información sobre el asma dirigidos a pacientes, padres y cuidadores. En algunos pacientes puede ser beneficiosa la inmunoterapia específica de alérgeno.

Medidas de evitación

El efecto de los alérgenos en el asma guarda relación con la frecuencia y el nivel de exposición. La exposición provoca sensibilización y la aparición de síntomas, y también puede inducir una inflamación bronquial persistente, lo que predispone a los pacientes a otros factores desencadenantes. Los estudios han indicado que la evitación de ciertos alérgenos (p. ej., gatos, perros, cobayas, caballos) disminuye la incidencia de síntomas y evita la sensibilización. La prevención primaria se ha definido como la eliminación de todo riesgo o factor etiológico antes de que cause sensibilización, la prevención secundaria consiste en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad lo antes posible y la prevención terciaria es la limitación del efecto de la enfermedad. Se han obtenido resultados contradictorios en los estudios de la prevención primaria de la sensibilización. Por ejemplo, la evitación de los ácaros del polvo evitó la sensibilización en algunos estudios, pero no en otros.

Tras la aplicación de programas de evitación polifacéticos más estrictos, los estudios han descrito reducción de la prevalencia y la intensidad del asma, disminución de la prevalencia de las sibilancias y mejoría de la función pulmonar a pesar de un ligero incremento de la sensibilización a los ácaros del polvo. Se han obtenido resultados más fiables en estudios de prevención secundaria y terciaria

Alérgenos evitables

Mascotas: se tardan normalmente 6 meses para que las concentraciones de alérgenos desciendan lo suficiente para disminuir las reacciones asmáticas después de eliminar la mascota. Sin embargo, hay muy pocas pruebas que indiquen que el hecho de no tener una mascota reduce el riesgo de sensibilización.

Ácaros del polvo doméstico: como los ácaros del polvo doméstico son más frecuentes en las habitaciones húmedas, hay que procurar que haya poca humedad mediante una ventilación adecuada o un deshumidificador. Otras medidas para reducir la exposición son el uso de fundas de colchón y el lavado regular de la ropa de cama y de vestir en agua caliente (> 56 °C).

Alérgenos alimentarios: en un lactante o niño con alergia alimentaria, la ingestión de alimentos puede provocar una reacción sistémica aguda grave (anafilaxia). En algunas reacciones, la obstrucción de las vías respiratorias superiores e inferiores se manifiesta como síntomas asmáticos y puede ser grave. En caso de anafilaxia mortal, la muerte suele ser el resultado de obstrucción de las vías respiratorias superiores o inferiores e insuficiencia respiratoria en vez de ser la consecuencia de hipotensión. Se recomienda evitar totalmente los alimentos responsables.

Evitación de los desencadenantes. La evitación de los desencadenantes también debe formar parte de la estrategia general del tratamiento del asma. Los desencadenantes evitables fundamentales son el humo del tabaco, otros irritantes y algunos alérgenos; también hay que evitar, en la medida de lo posible, las infecciones y el estrés. Aunque el ejercicio puede ser un desencadenante, no se debe evitar.

Evitación del humo del tabaco. Hay que eliminar totalmente el humo del tabaco del ambiente de todos los niños y adolescentes y, en particular, de los que presentan antecedentes de sibilancias. En todas las visitas al consultorio hay que investigar el consumo de tabaco de la familia. Siempre se debe hablar con los padres fumadores de la posibilidad de dejar de fumar y se les debe aconsejar al respecto.

Farmacoterapia

El objetivo de la farmacoterapia es el control de los síntomas y la prevención de las exacerbaciones con un mínimo de efectos secundarios relacionados con la medicación. El tratamiento se debe administrar de manera gradual en función de la persistencia, la intensidad o la frecuencia de los síntomas y debe tener en cuenta el fenotipo asmático existente. Hay que señalar que algunos niños y adolescentes no responden a tratamientos específicos. Es necesario vigilar a los pacientes que inician un nuevo tratamiento e introducir los cambios que sean oportunos.

Los medicamentos disponibles actualmente para el asma infantil son:

Medicamentos paliativos

- Agonistas b2 inhalados de acción corta
- Otros broncodilatadores

Medicamentos controladores

- CI
- ARLT
- Agonistas de los receptores b2 de acción prolongada (ABAP) (solos o en combinación con CI)
- Teofilina de liberación mantenida
- Anticuerpos anti-IgE
- Cromoglicato disódico
- Esteroides orales

Agonistas b 2 de acción corta

- Constituyen el tratamiento de elección para los episodios asmáticos intermitentes y agudos en los niños y adolescentes y los niños muy pequeños, y para la prevención del asma inducida por el ejercicio. (Sin embargo, la presencia de broncoespasmo inducido por ejercicio es una indicación para comenzar un tratamiento preventivo regular con CI o un ARLT).
- El margen de seguridad para el intervalo posológico es amplio y la determinación de la dosis óptima puede resultar difícil. Se recomienda administrar la dosis eficaz más baja que consiga un control clínico adecuado y reduzca al mínimo los efectos secundarios, como taquicardia, mareo y nerviosismo.
- Salbutamol, el fármaco más utilizado, tiene un perfil de seguridad y eficacia favorable en pacientes de 2-5 años

- Terbutalina y formoterol también tienen perfiles de seguridad y eficacia similares a los de salbutamol; las instrucciones de uso son parecidas.

Bromuro de ipratropio

- Es el único fármaco paliativo alternativo importante. En el asma aguda, su uso en combinación con agonistas b 2 puede obtener resultados favorables en la población infantil, aunque los resultados han sido dudosos en niños menores de 2 años.
- Los efectos adversos son escasos y los datos actuales apoyan su administración cuando los agonistas b 2 en monoterapia no son completamente eficaces.

Tratamiento controlador regular .

La finalidad principal del tratamiento controlador regular debe ser reducir la inflamación bronquial. CI

- Tratamiento de primera línea para el asma persistente.
- Disminuyen la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones.
- Se deben introducir como tratamiento de mantenimiento inicial (200 µg de equivalente de DPB) cuando el control del asma es insuficiente.
- La atopía y una mala función pulmonar predicen una respuesta favorable a los CI.
- Si el control es insuficiente con una dosis baja después de 1–2 meses, hay que descubrir los motivos de esta situación

Teofilina oral

- Datos anecdóticos indican que teofilina en dosis bajas puede resultar beneficiosa en grupos concretos de niños y adolescentes no controlados con CI, ARLT o ABAP.
- Teofilina es barata, y en algunos países se emplea para los niños cuyas familias no pueden costear los CI, ARLT o ABAP.
- A causa de su estrecho índice terapéutico y de su variable metabolismo interindividual, es necesario vigilar atentamente las concentraciones sanguíneas.

Cromoglicato disódico (nedocromilo)

- El cromoglicato disódico se puede prescribir a niños de tan sólo 2 años de edad.
- Sin embargo, su eficacia es dudosa y es menos efectivo que los CI.
- Se debe utilizar con frecuencia (cuatro veces al día), y puede tardar hasta 4 semanas en actuar
- Está disponible como inhalador oral o nasal, solución en nebulizador y colirio.

Anticuerpos anti-IgE

- Los pacientes \geq 12 años pueden mejorar con este tratamiento si presentan asma atópica persistente moderada a grave controlada insuficientemente a pesar del tratamiento con otros medicamentos (165).
- El modo de aplicación y el coste limitarán esta intervención a los pacientes que no respondan a los tratamientos actualmente disponibles.
- Todavía se está definiendo el índice terapéutico (relación beneficio-riesgo) de este fármaco relativamente nuevo.

Diagnósticos diferenciales

Las sibilancias aparecidas antes de los 3 meses de edad sugieren otras enfermedades, como infecciones, malformaciones pulmonares, anomalías cardíacas y gastrointestinales o fibrosis quística (en especial, en presencia de malabsorción o acropaquias, ausentes en el asma). En la lactancia y la primera infancia, la bronquiolitis causada por el virus sincitial respiratorio supone la causa más común de sibilancias. Entre los niños mayores de 1 o 2 años con episodios bruscos de sibilancias o tos y disminución del murmullo vesicular localizada en una región, debe considerarse posible la presencia de un cuerpo extraño en las vías respiratorias o el esófago.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica está causada por una reacción pulmonar (similar a la hipersensibilidad) frente a los antígenos del moho *Aspergillus fumigatus* y no obedece a invasión micótica. Se ha identificado en el asma dependiente de corticoesteroides, en la fibrosis quística y en la bronquiectasias.(2)

Con frecuencia, la ABPA se confunde inicialmente con el asma asociada a eosinofilia periférica, y puede aparecer una lesión pulmonar irreversible antes de establecer el diagnóstico correcto. Por otra parte, es frecuente una reactividad cutánea inmediata notable frente a *A. Fumigatus*. Las reagudizaciones se caracterizan por anorexia, cefaleas, fiebre, fatiga y aumento de la producción de esputo. A veces se auscultan estertores, sibilancias y soplos tubáricos que remedan una reagudización asmática.

Por lo general, el recuento de eosinófilos en la sangre periférica supera los 1000/ mm³ en los casos de ABPA. En el esputo se detecta a veces un gran número de eosinófilos y micelios micóticos, y la IgE o IGG específicas (precipitantes de la aspergilosis) se encuentran elevadas. El tratamiento de elección de la aspergilosis pulmonar alérgica consiste en la administración de dosis elevadas de prednisona, pues este fármaco reduce los síntomas los síntomas clínicos y la producción de esputo, disminuye la incidencia de resultados positivos en los cultivos de esputo y elimina lesiones radiológicas. La concentración sérica total de IgE suele disminuir 2 meses después de comenzar el tratamiento con prednisona. Resultan beneficiosos los regímenes adyuvantes con itraconazol.

VIRUS

RINOVIRUS

INTRODUCCIÓN - *Rinovirus* durante mucho tiempo ha sido conocido como un agente etiológico de los resfriados, que son enfermedades frecuentes, pero de otra manera relativamente menores y autolimitadas. *Rinovirus* también puede infectar el tracto respiratorio inferior y desencadenar exacerbaciones del asma en niños y adultos, destacando el hecho de que este patógeno viral causa mayor morbilidad que previamente reconocida.

EPIDEMIOLOGÍA - *Rinovirus* es el agente etiológico de la mayoría de los resfriados comunes y es responsable de un tercio a la mitad de los casos en adultos anualmente. Se han identificado más de 100 serotipos. El adulto promedio experimenta dos y cincuenta y ocho resfriados por año, mientras que los niños un promedio de 8 a 12 resfriados al año. Los niños son el principal reservorio de *rinovirus*.

VIROLOGÍA - *Rinovirus* es un miembro de la familia de los picornavirus. Es un pequeño (30 nanómetros) virus de ARN monocatenario, aproximadamente del tamaño de un ribosoma. La cápside tiene simetría icosaédrica y contiene 60 copias de cada uno de los cuatro polipéptidos rinoviral (por ejemplo, VP1 a través de VP4). Los genomas completos de 99 *rinovirus* humanos se han secuenciado completamente. Al comparar estas secuencias, hay motivos muy conservados que pueden servir como dianas potenciales para el desarrollo antiviral de drogas. Lo más notable es la superficie viral, que contiene numerosos cañones que rodean el sitio de unión para receptores de células huésped. Más del 90 por ciento de los *rinovirus* utilizar este sitio para unirse a la molécula-1 (ICAM-1) receptor de adhesión intercelular expresado en la superficie de células huésped. La neutralización de anticuerpos IgG se produce cuando se une a la superficie viral, que obstruye el acceso del receptor de la célula huésped para el sitio de unión viral en la base del cañón. (4)

TRANSMISIÓN - *Rinovirus* está presente en las secreciones nasales de cinco a siete días, pero puede persistir tanto tiempo como dos a tres semanas en la nasofaringe. La infección se produce cuando el virus se deposita sobre la mucosa nasal después de la inoculación en la nariz o en la superficie conjuntival. Esto ocurre con mayor frecuencia a través de la auto-inoculación, aunque en aerosol de partículas pequeñas y transmisión de aerosol de partículas grandes también son posibles.

El virus debe adjuntar a los receptores en las células huésped para establecer las condiciones necesarias para la liberación intracelular de ARN viral. La nasofaringe es el sitio inicial de la infección, independientemente de la vía de inoculación. La tasa de recuperación viral en la nasofaringe permanece más alta que la del epitelio nasal durante 10 días después de la inoculación viral. La infección puede propagarse en sentido anterior a la mucosa nasal que cubre los cornetes. Apoptosis temprana de las células infectadas, regulada por el interferón, minimiza la replicación rinoviral y permite la extrusión de las células infectadas de la mucosa. El virus se borra de la vía aérea superior entre dos y tres semanas después de la infección.

PATOLOGÍA - Hay poca destrucción histopatológico del epitelio nasal después de la infección rinoviral. Los estudios que utilizan microscopía electrónica, microscopía de barrido, y la hibridación in situ todos sugieren hallazgos focales con cambios mínimos en el tejido circundante.

PATOGENIA Entrada en las células epiteliales nasales - molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) es el

receptor de acogida para la fijación de la mayoría de los rinovirus. Se trata de una inmunoglobulina glicoproteína con cinco dominios, dos de los cuales se ajustan en una disposición de cerradura y llave para el sitio de unión en la base del cañón de la superficie rinoviral. Puede existir ICAM-1, ya sea en una forma unida a la membrana (Micam-1) o una forma soluble (sICAM-1). ICAM-1 se expresa normalmente en las células epiteliales no ciliadas de la adenoides y mucosa nasofaríngea. Además, ICAM-1 está presente en las células endoteliales, en el centro germinal, y en la superficie basal del epitelio ciliado. ICAM-1 normalmente no está presente en la superficie luminal del epitelio nasal, como se demuestra en los estudios que utilizan técnicas de inmunohistoquímica in vivo.

En respuesta a la infección con rinovirus, las células epiteliales en cultivo e in vivo, la liberación de interleuquina-8, un quimioatrayente (IL-8) para células polimorfonucleares (PMNs). IL-8 se produce localmente y aumenta rápidamente en las secreciones nasales siguientes desafío rinovirus. Provocación nasal con IL-8 resultados en una afluencia significativa de PMNs dentro de horas y en aumento de la resistencia nasal dentro de 10 minutos, lo que sugiere que la IL-8 también debe actuar directamente a nivel celular. (4)

Se postula que el estrés oxidativo resultante de la infección rinoviral activa los mecanismos celulares que conducen a la producción y liberación de IL-8. IL-8 se ha demostrado que causa la sobre regulación de los receptores de moléculas de adhesión en neutrófilos y la desgranulación de neutrófilos puede causar además de la quimiotaxis de eosinófilos, linfocitos T, y basófilos. Por lo tanto, la elaboración de citoquinas, especialmente IL-8, juega un papel importante en la afluencia de PMN de las secreciones y en el desarrollo de los síntomas en la infección rinoviral nasales. La producción local se ve apoyada por la observación in vivo que la IL-8 mRNA fue significativamente mayor en el epitelio nasal de niños sintomáticos durante la infección viral. Estudios de voluntarios inoculados con rinovirus también demostraron que los síntomas durante la infección correlacionados con un aumento en la concentración de IL-8 en las secreciones nasales.

Papel de cininas - se producen en el lugar en la mucosa nasal y submucosa de voluntarios infectados por rinovirus. Se han realizado las siguientes observaciones sobre el papel de cininas: Cuando se aplica a la mucosa nasal, la bradicinina se ha demostrado que causa síntomas parecidos a la gripe común, incluyendo la rinitis, obstrucción nasal y dolor de garganta.

Análisis de las secreciones nasales en adultos con infección por rinovirus inducida experimentalmente sintomática demuestra un aumento significativo en las concentraciones de bradiquinina y lisil-bradicinina, ambos de los cuales son péptidos vasoactivos. Además, las puntuaciones de síntomas crecientes correlacionan con concentraciones crecientes de cininas. Las infecciones asintomáticas no dan lugar a un aumento de las concentraciones de cininas.

Las cininas liberadas en la nariz tras la exudación de plasma pueden aumentar la sintomatología de la infección rinoviral y pueden causar un aumento en la permeabilidad vascular, vasodilatación, y las secreciones glandulares. Entrada en el epitelio de las vías respiratorias - Los rinovirus puede estar asociada con exacerbaciones agudas de asma, aunque no está claro si este efecto está mediado a través de la infección directa del tracto respiratorio inferior o a través de mecanismos indirectos.

Infección del tracto respiratorio inferior se investigó in vitro mediante la exposición de células epiteliales bronquiales humanas a rinovirus e in vivo después de la infección experimental de los participantes del estudio humanos. La hibridación in situ demostró la presencia de rinovirus en las muestras de biopsia bronquiales de 5 de 10 voluntarios que se inocularon con rinovirus tipo 16 por insuflación aerosol intranasal. Señal de hibridación fue localizado en el epitelio, con detección ocasional en el basal y las células subepiteliales. Por lo tanto, rinovirus puede infectar el tracto respiratorio inferior durante el curso de un resfriado típico rinoviral.

La replicación viral del rinovirus sigue siendo detectable por la cultura en la nasofaringe por dos semanas después de la inoculación durante las infecciones por rinovirus experimentales. Detección viral se termina entre dos y tres semanas, coincidente con aparición de anticuerpos neutralizantes de suero. Por el contrario, los síntomas generalmente disminuyen por cinco a siete días, antes de que el virus haya desaparecido.

Una explicación de la discrepancia entre la reducción de los primeros síntomas y el aclaramiento viral más tarde es que la respuesta inflamatoria inducida por la infección de las células epiteliales nasales tiene éxito en la reducción de la elaboración de señales pro inflamatorias por las células epiteliales infectadas en la nariz. Las células infectadas experimentan apoptosis y se excluyen de la mucosa nasal, lo que limita la propagación de virus a las células vecinas. Las células extruidos son arrastrados posteriormente por la combinación de la exudación de plasma y secreción glandular aumentado. Los síntomas disminuyen a medida que el número de células epiteliales infectadas en los descensos de la mucosa nasal. Células infectadas apoteóticas pueden entonces ser tragadas

después del transporte a la nasofaringe. (4)

Es importante evaluar esta hipótesis, ya que puede tener una relación directa con terapias eficaces para las infecciones por rinovirus. Si esta hipótesis es correcta, amortiguación eficaz de la respuesta inflamatoria en la nariz puede provocar un aumento de la replicación viral en la mucosa nasal y, tal vez, la prolongación de la enfermedad sintomática. Enfermedad clínica infección por rinovirus puede ser asintomática o sintomática con los signos habituales y los síntomas del resfriado común.

Las infecciones asintomáticas se presentan con mayor frecuencia en niños mayores y adultos. A modo de ejemplo, en un estudio de evaluación de la transmisión rinovirus dentro de las familias, la mayoría de las infecciones (21 de 23) en los niños pequeños eran sintomáticas, mientras que aproximadamente la mitad de las infecciones (19 de 38) en los niños mayores y los adultos estaban asintomáticas. Esta diferencia puede ser debida a la inmunidad y / o diferencias en los tipos de virus y factores del huésped adquirido. También es posible que los niños pequeños tienen un mayor número de receptores de ICAM-1, lo que resulta en infección más sintomática, como se ha demostrado en adultos con asma. Cuando se produce la infección sintomática, los adultos suelen presentar secreción nasal, obstrucción nasal, tos y dolor de garganta irritada son características. Generalmente, los síntomas se resuelven en cinco a siete días; fiebre no suele asociarse con la enfermedad de adultos.

Los niños pueden tener inicialmente fiebre; también tienen la tos y secreción nasal y obstrucción con mayor frecuencia que los adultos. La duración de los síntomas es más largo, con un 70 por ciento de los niños todavía que informaron síntomas durante el día 10, en comparación con sólo un 20 por ciento de los adultos. Exacerbaciones del asma - rinovirus pueden causar aumento de la severidad y duración de los síntomas respiratorios, incluyendo disminución de la función pulmonar, en niños asmáticos y adultos.

Epidemiología - Se estima que hasta un 50 por ciento de las exacerbaciones del asma se asocian a infecciones virales; más de la mitad de las exacerbaciones del asma en niños se asocian específicamente con la infección por rinovirus . No es sorprendente que las admisiones de hospital de asma y la mortalidad por asma relacionada corresponden al pico rinoviral a principios del otoño como los niños regresen a la escuela .

Patogénesis - Tanto la exposición a alérgenos y niveles elevados de IgE predisponen a los pacientes con asma a los síntomas respiratorios más graves, en respuesta a la infección por rinovirus. Esto puede ser el resultado de la inmunidad antiviral deterioro de los pacientes atópicos infectados con rinovirus que se exponen entonces a la ambrosía experimentaron un aumento en la reactividad bronquial en comparación con los pacientes atópicos infectados sin exposición del mismo modo, en los adultos jóvenes con asma leve y elevado de IgE, infección rinoviral produce síntomas persistentes del tracto respiratorio superior e incrementa los síntomas del tracto respiratorio inferior, incluyendo tos y sibilancias, en comparación con los individuos asmáticos con bajos niveles de IgE. La necrosis de las células del tracto respiratorio inferior es el principal predictor de la gravedad de las exacerbaciones del asma en adultos . La infección con rinovirus induce la apoptosis en células epiteliales bronquiales de los sujetos normales en cultivo. Replicación rinoviral y necrosis de las células se incrementa en gran medida en las células epiteliales bronquiales primarias de individuos asmáticos.

Apoptosis temprana se reduce significativamente en las células de individuos asmáticos infectados con rinovirus . Esto conduce a la lisis celular, que libera y perpetúa la infección, lo que lleva a un aumento de la replicación viral (hasta ocho veces mayor que en sujetos no asmáticos) . Apoptosis temprana está regulada por el interferón de tipo 1; elaboración de interferón-beta es marcadamente deficiente en células epiteliales bronquiales primarias procedentes de sujetos asmáticos cuando las células están infectadas con rinovirus.

El tratamiento de células de los asmáticos con interferón-beta restaurado apoptosis a rinovirus infectadas células. Estos estudios sugieren que las anomalías en la respuesta celular a la infección viral que resultan en apoptosis alterada y aumento de la replicación viral pueden ser responsables de los síntomas graves y prolongados típicos de los individuos asmáticos.

PARAINFLUENZA

INTRODUCCIÓN – Parainfluenza; son patógenos respiratorios importantes en niños y adultos. En los lactantes y niños pequeños, virus parainfluenza son la causa más común de infecciones del tracto respiratorio inferior después de virus respiratorio sincitial (VRS). Infecciones respiratorias bajas (por ejemplo, la bronquiolitis, neumonitis intersticial, neumonía) son la principal causa de morbilidad y mortalidad en recién nacidos durante el primer año de vida en los Estados Unidos y en niños menores de la edad de seis años en los países en desarrollo. En los adultos, los virus parainfluenza generalmente causan infecciones respiratorias superiores leves (URI), pero pueden inducir una enfermedad más grave en los ancianos. Los pacientes inmunocomprometidos, especialmente

de pulmón y los receptores de trasplante de células hematopoyéticas pueden experimentar infecciones del tracto respiratorio inferior que amenazan la vida con el virus de la parainfluenza.(5)

MICROBIOLOGÍA Virus - virus de parainfluenza (PIV) son de una sola hebra, envuelto virus de ARN que pertenecen al género paramixovirus dentro de la familia Paramyxoviridae. Esta familia también incluye las paperas, el sarampión, humanos y virus sincitial respiratorio y Metapneumovirus, así como aviar, bovina, y las cepas murinas de estos virus. Los viriones son pleomórficos y varían en diámetro de 150 a 200 nm. La única hebra de ARN de sentido negativo es 15.462 nucleótidos de longitud y codifica seis proteínas virales comunes: la proteína de la nucleocápside (NP), la fosfoproteína (P), la proteína de matriz (M), la glicoproteína de fusión (F), la hemaglutinina- glicoproteína neurominidasa (HN), y la ARN polimerasa (L).

Las proteínas HN y F proyectan a través de la envoltura lipídica y forman las principales dianas antigénicas para neutralizar anticuerpos. Su proyecto colas hidrofóbicas en el virión, donde interactúan con la proteína M para ayudar en el ensamblaje del virus .

El núcleo de la nucleocápside se compone de NP, P, L y las proteínas en asociación con el ARN viral. Proteínas NP se unen fuertemente al genoma viral, creando una plantilla para la ARN polimerasa dependiente de ARN compuesta de la proteínas P y L.

Las glicoproteínas HN están involucrados en la unión del virus a la célula huésped a través de las interacciones con los residuos de ácido siálico en la superficie celular. Esta interacción permite que la proteína F para mediar la fusión de membranas virus-célula, que se requiere para la entrada de la nucleocápside y la infección de la célula huésped. La porción de la neurominidasa de la proteína HN media la gemación de los viriones progenie de la superficie de las células infectadas.

Además, cada virus parainfluenza expresa al menos una proteína no esencial: PIV1 y PIV3 ARN codifican proteínas C cortas, PIV2 ARN codifica una proteína V, y PIV 3 también expresa una proteína D. Las proteínas C y V inhiben la respuesta inmune innata (respuestas antivirales de la célula huésped) de host mediante la supresión de la actividad de los interferones tipo I; la función de la proteína D es desconocida.

Serotipos virales - cuatro principales serotipos de PIV humano (PIV-1, 2, 3, 4) se han descrito sobre la base de fijación del complemento y hemaglutinantes antígenos. Virus de la Parainfluenza 5 (PIV-5) causa la enfermedad en los animales (perros, gatos, cerdos), pero su papel en la enfermedad humana sigue siendo controvertida. PIV-3 es el serotipo más frecuente, con un 90 a 100 por ciento de los niños que demuestran respuestas de anticuerpos a los cinco años.

Por el contrario, PIV-1 y PIV-2 infecciones son menos comunes, con sólo el 50 a 74 por ciento de los cinco años de edad que demuestran la seropositividad. El cincuenta por ciento de los niños de seis años de edad y de 70 a 90 por ciento de los adultos jóvenes tienen anticuerpos para PIV-4, a pesar de que la infección se reconoce con poca frecuencia. PIV-1 particular y PIV-2 se asocian con crup en niños, mientras que PIV-3 se asocia frecuentemente con neumonía y bronquiolitis en niños pequeños. PIV-4 normalmente provoca URI leve en los adultos y los niños, pero la neumonía y bronquiolitis se han descrito en los bebés y en los niños con condiciones subyacentes.

PATOGÉNESIS - Parainfluenza virus (PIV) inicialmente infectar las células epiteliales de la nariz y la orofaringe y luego se extendió distalmente a las células ciliadas y alveolares del epitelio bronquial de grandes y pequeñas vías respiratorias. Replicación viral significativa se observa en la nariz y los pulmones 24 horas después de la infección, con la replicación viral en horas pico después de dos a cinco días. Antígeno viral puede ser detectada en la parte apical de las células epiteliales respiratorias de día uno a seis de infección, con una disminución en el día siete. (5)

La extensión de la infección se correlaciona bien con la enfermedad: infecciones respiratorias superiores leves (URI) están asociados con la infección limitado de la nasofaringe, mientras que una enfermedad más grave implica la propagación de la infección a las grandes y pequeñas vías respiratorias. PIV-1 y PIV-2, que se asocian con crup, tienden a infectar la laringe y la tráquea superior, mientras que PIV-3, que se asocia con la bronquiolitis y la neumonía, infecta las vías respiratorias distales. Progresión en el tracto respiratorio inferior y la gravedad de la enfermedad dependerá de factores tales como el título del virus en el tracto respiratorio superior, exposición previa al virus específico, y la susceptibilidad genética.

El examen patológico de los tejidos infectados en modelos animales de infección por PIV sugiere que el daño celular o tisular mínima es causada por efectos directos virales. Del mismo modo, la infección por PIV no da lugar a una amplia efecto citopático en modelos in vitro de epitelio de la vía aérea respiratoria. Como es el caso con otros virus respiratorios, la respuesta inmune del huésped juega un papel importante en la patogénesis de la infección por PIV. PIV induce respuestas inmunes innatas, CD8 + y + respuestas de células T CD4, la producción de interferón, y las respuestas locales y sistémicos IgA e IgG, que contribuyen a la limpieza de virus. El aumento en la capacidad de respuesta de las vías respiratorias que a menudo se asocia con PIV-3 infección (y otros virus respiratorios, tales como RSV) puede resultar de IgE, aumento de la estroma interleucina-11 de producción y el aumento de la liberación de acetilcolina.

Los experimentos preliminares en modelos animales de infección sugieren que un enfoque "de dos puntas" a la terapia, antiviral y antiinflamatorio, puede ser útil en enfermedades relacionadas con el PIV. INMUNIDAD NATURAL - La inmunidad natural al virus de la parainfluenza es incompleta, y la reinfección es común; sin embargo, las reinfecciones tienden a ser más suave que la infección inicial y restringida al tracto respiratorio superior. Los anticuerpos son producidos a todas las proteínas virales, aunque sólo anticuerpos frente a las proteínas de superficie, HN y F, son neutralizantes. Inmunidad de células T contribuye a la eliminación del virus y confiere resistencia transitoria a la reinfección, aunque de corta duración.

EPIDEMIOLOGÍA Transmisión - virus parainfluenza (PIV) se transmiten por contacto directo de persona a persona ya través de la exposición a las secreciones nasofaríngeas contaminadas a través de gotitas respiratorias y fómites- Período de incubación - El período de incubación varía de dos a seis días.

Prevalencia - parainfluenza se recuperan con mayor frecuencia en niños menores de cinco años de edad con infecciones respiratorias superiores (URI). Los estudios serológicos han demostrado que hasta un 50 por ciento de los niños han sido infectados con PIV-3 por su primer cumpleaños, mientras PIV-1 y PIV-2 con mayor frecuencia afectan a los niños en edad preescolar tres a cinco años de edad (5)

Infecciones - PIV representan el 20 y el 40 por ciento de las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (por ejemplo, la bronquiolitis, neumonía) en los niños de la que un virus es recuperable, y 2,8 por 1.000 niños con tales infecciones requieren hospitalización. PIV es responsable de aproximadamente 30.000 (intervalo 7600 a 48000) hospitalizaciones pediátricas anualmente en los Estados Unidos. Un estudio basado en la encuesta de descarga Hospital Nacional entre 1994 y 1997 las tasas estimadas de hospitalización debido a PIV-1 a 3 a rango de 1,9 a 12 por cada 1.000 niños menores de un año y de 0,5 a 2,0 por 1 000 niños de uno a cuatro años.

Las tasas de hospitalización en general más altos fueron para PIV-3, estimada en 0,48 a 2,6 por cada 1.000 niños. Un estudio basado en la población de los EE.UU. (2000 a 2004) estima que el PIV representa hasta un 7 por ciento de todas las hospitalizaciones por fiebre, enfermedad respiratoria aguda, o ambos en niños menores de 5 años de edad; PIV3 es la causa de la mitad de estas hospitalizaciones.

PRESENTACIÓN CLÍNICA - virus parainfluenza (PIV) causar una variedad de enfermedades de las vías respiratorias superiores e inferiores, que van desde los síndromes de frío como leves hasta neumonía potencialmente mortal; que causan una mayor proporción de infecciones respiratorias en pacientes ambulatorios que en los pacientes hospitalizados. En los niños, más del 50 por ciento de las infecciones de PIV son las infecciones del tracto respiratorio superior (URI), de los cuales 30 a 50 por ciento se complican por la otitis media, aproximadamente 15 por ciento de las infecciones de PIV implican el tracto respiratorio inferior. Existen relaciones fuertes entre la infección por PIV y síndromes clínicos específicos en los niños.

- PIV-1 es la principal causa del crup o laringotraqueobronquitis en niños. Niños inicialmente se presentan con fiebre, rinorrea, y faringitis y progreso para la tos, a menudo "ladrar" en la naturaleza, con retracciones estridor, disnea, y la pared torácica. Dificultad respiratoria que requiere hospitalización puede ocurrir y, en raras ocasiones, se ve hipoxemia de participación viral en el parénquima pulmonar.
- PIV-2 también se asocia con el crup, aunque la enfermedad generalmente es más suave que con PIV-1.
- PIV-3 se asocia con neumonía y bronquiolitis en los primeros seis meses de vida, imitando a la infección por VRS.
- PIV-4 típicamente causa sólo síntomas leves URI en adultos y niños. Sin embargo, PIV-4 se ha aislado en los

casos de bronquiolitis, neumonía, crup, apnea y la tos paroxística en los bebés y en los niños con condiciones subyacentes, como discapacidades del desarrollo, enfermedad cardiopulmonar crónica, o inmunosupresión.

Aunque la mayoría de las infecciones son leves de PIV, se puede producir una enfermedad grave, particularmente en pacientes inmunocomprometidos. Niños inmunodeprimidos y adultos pueden progresar desde síntomas leves URI a neumonía grave con la diseminación viral prolongada y difusión. Los niños con deficiencias severas de células T pueden sucumbir a la neumonía de células gigantes fatal después de la infección con PIV.

DIAGNÓSTICO - El diagnóstico de la infección por el virus de la parainfluenza (PIV) puede hacerse clínicamente con una presentación compatible durante un brote de PIV en la comunidad. La confirmación de laboratorio puede ser útil para determinar si existe un brote en la comunidad o en la exclusión de otras infecciones en pacientes gravemente enfermos. Cuando es necesario el diagnóstico de laboratorio, la nasofaringe y / o muestras de orofaringe se puede obtener por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como prueba de diagnóstico preferido dada su alta sensibilidad y un rápido tiempo de vuelta. Si PCR no está disponible, la detección rápida de antígenos y cultivo viral pueden establecer el diagnóstico. Serología no se usa rutinariamente para el diagnóstico de PIV. Detección rápida de antígenos de PIV 1-3 por inmunofluorescencia está disponible con sensibilidad informado de que es generalmente menor que la de PCR .

Las pruebas serológicas también se puede realizar, pero es mucho tiempo y puede ser confundida por la presencia de anticuerpos heterólogos.

TRATAMIENTO - No hay agentes antivirales con eficacia probada para las infecciones de PIV, que son autolimitadas en la mayoría de los casos. Los glucocorticoides y epinefrina nebulizada se pueden usar para tratar la grupa. El tratamiento de la bronquiolitis es de apoyo.

DAS181 es una proteína de fusión sialidasa que escinde el ácido siálico que contiene receptores de PIV en las células respiratorias. Tiene actividad antiviral contra el virus de la influenza y parainfluenza y se ha informado de tratar con éxito PIV en pacientes con células madre hematopoyéticas y el trasplante de pulmón. Tratamiento DAS181 de PIV en pacientes inmunocompetentes está siendo evaluado en un ensayo clínico de fase II.

DESARROLLO DE VACUNAS - No existe una vacuna con licencia para el virus parainfluenza (PIV). Sin embargo, los candidatos de vacunas se están estudiando en las poblaciones humanas, y una vacuna para su uso en bebés, niños pequeños y adultos inmunocomprometidos pueden estar próxima.

CORONAVIRUS

Introducción- Los coronavirus son importantes patógenos humanos y animales. Son la causa de hasta un tercio de las infecciones del tracto respiratorio superior adquiridas en la comunidad en adultos y, probablemente, también juegan un papel en las infecciones respiratorias graves en niños y adultos. Además, es posible que ciertos coronavirus causan diarrea en bebés y niños, y su posible papel en las enfermedades del sistema nervioso central se ha sugerido, pero no probada. *Virología* - Los coronavirus son clasificados como una familia dentro del orden Nidovirales, virus que se replican utilizando un conjunto anidado de ARNm .

Composición viral - Los coronavirus son de tamaño mediano, envuelto, los virus de ARN de cadena positiva cuyo nombre deriva de su apariencia de tipo corona característica en micrografías electrónicas. Estos virus tienen las mayores genomas de ARN virales conocidas, con una longitud de 27 a 32 kb. La membrana de acogida derivados está repleta de pinchos glicoproteína y rodea el genoma, que está encerrado en una nucleocápside helicoidal que es en su forma relajada pero asume una forma más o menos esférica en la partícula viral. La replicación de ARN viral se produce en el citoplasma de acogida por un mecanismo único en el que la ARN polimerasa se une a una secuencia líder y luego se separa y vuelve a unir en múltiples lugares, lo que permite la producción de un conjunto anidado de moléculas de ARNm con extremos comunes 3).

El genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales, S, M, N, HE, y E. HCoV-229E, HCoV-NL63 y los coronavirus SARS posee cuatro genes que codifican la S, M, N y E, proteínas, respectivamente, mientras que HCoV-OC43 y HCoV-HKU1 también contienen un quinto gen que codifica la proteína HE.

- El pico (S) proyectos de proteínas a través de la envoltura viral y forma los picos característicos en el coronavirus "corona". Se está fuertemente glicosilada, probablemente forma un homotrímero, y media la unión al

receptor y fusión con la membrana de la célula huésped. Los principales antígenos que estimulan anticuerpos neutralizantes, así como los objetivos importantes de linfocitos citotóxicos, se encuentran en la proteína S.

- La membrana proteína (M) tiene un dominio corto N-terminal que se proyecta sobre la superficie externa de la envoltura y se extiende por el sobre tres veces, dejando un terminal larga C dentro del sobre. La proteína M juega un papel importante en el ensamblaje viral

- La proteína sobre pequeño (E) deja su terminal C dentro del sobre y luego o bien se extiende por el sobre o se dobla alrededor y proyecta su extremo N internamente. Su función no se conoce, aunque en el SARS-CoV, la proteína E junto con M y N son necesarios para un montaje correcto y la liberación del virus.

Serotipos virales - Animales y coronavirus humanos se dividen en cuatro géneros distintos. Hay cinco serotipos coronavirus SARS no que han sido asociados con la enfermedad en los seres humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, y una novela coronavirus (MERS-CoV)

- El género alpha coronavirus incluye dos virus humanos, HCoV-229E y HCoV-NL63. HCoV-229E, al igual que varios alpha coronavirus de animales, utiliza aminopeptidasa N (APN) como su principal receptor. Por el contrario, HCoV-NL63, como el SARS-CoV (un beta coronavirus), utiliza enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2). Alpha coronavirus importantes animales son virus de la gastroenteritis transmisible del cerdo y felina virus de la peritonitis infecciosa. También hay varios coronavirus murciélagos relacionados entre los alpha coronavirus.

- Dos de los no-SARS miembros humanos del género beta coronavirus, HCoV-OC43 y HCoV-HKU1, tienen actividad hemaglutinina-esterasa y probablemente utilizan residuos de ácido siálico como receptores. Este género también contiene varios virus de murciélago, MERS-CoV, y el SARS-CoV, aunque los dos últimos son genéticamente un tanto distante de HCoV-OC43 y HCoV-HKU1.

Beta coronavirus importantes de animales son virus de la hepatitis de ratón, un modelo de laboratorio tanto para la hepatitis viral y enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, y coronavirus bovino, un virus que causa diarrea de ganado. Coronavirus bovino es tan similar a HCoV-OC43 que los dos virus se han fusionado en una sola especie denominados beta coronavirus 1.

- El género gamma coronavirus contiene principalmente coronavirus aviar, el más prominente de los cuales es el virus de la bronquitis infecciosa de los pollos. Este es un importante patógeno veterinario causando enfermedad del tracto respiratorio y reproductivo en los pollos.

- El género delta coronavirus contiene descubrió recientemente coronavirus aviar que se encuentran en varias especies de pájaros cantores.

Epidemiología - Los coronavirus son ubicuos; donde los investigadores han estudiado, han sido detectados. En climas templados, las infecciones respiratorias coronavirus se producen principalmente en el invierno, aunque los picos más pequeños se ven a veces en el otoño o la primavera, y las infecciones pueden ocurrir en cualquier momento del año. (6)

El coronavirus humano (HCoV) cepas HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 parece predominar impredecible en ciertos años y en ciertas partes del mundo. Debido a la sensibilidad variable de diferentes ensayos de diagnóstico, así como la prevalencia impredecible de las diversas cepas de año a año, es difícil decir cuál, si alguna, de las cepas es la más común.

Coronavirus respiratorios probablemente se extienden de una manera similar a los rinovirus, a través de contacto directo con secreciones infectadas o grandes gotas de aerosol. La inmunidad se desarrolla poco después de la infección, pero disminuye gradualmente con el tiempo. La reinfección es común, presumiblemente a causa de la inmunidad menguante pero posiblemente debido a la variación antigénica dentro de las cepas.

En el ámbito hospitalario, se extendió entre los pacientes pediátricos probablemente ocurre a través de derramar por sus cuidadores infectados. Los brotes son comunes en los centros de atención a largo plazo para los pacientes adultos mayores. (6)

Manifestaciones clínicas.-

Respiratorio - HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado tener patogenicidad en humanos en estudios con voluntarios en los que, junto con otras cepas menos bien caracterizado coronavirus, resfriados reproducibles inducidos muy similares a las inducidas por rinovirus, que se caracteriza por síntomas del tracto respiratorio superior tales como la congestión nasal y rinorrea.

Se supone que HCoV-NL63 y HCoV-HKU1 tienen patogenicidad similar, pero una prueba de ello es que carece. Por otra parte, cuando se someta a los métodos sensibles, los individuos asintomáticos de todas las edades parecen efectuar periódicamente coronavirus.

Coronavirus humanos probablemente representan el 5 al 10 por ciento de todas las infecciones de las vías respiratorias superiores agudas en adultos, con brotes durante el cual 25 a 35 por ciento de las infecciones respiratorias se puede atribuir a una sola especie. Al igual que los rinovirus, coronavirus se pueden detectar en los derrames del oído medio y han sido implicados como importantes causas virales de la otitis media aguda en niños. Sin embargo, las encuestas que incluyen niños asintomáticos indican que los coronavirus se encuentran a menudo en ausencia de síntomas, lo que sugiere que, aunque común, su patogenicidad en los lactantes y niños sanos puede ser baja.

Las infecciones por coronavirus también se han relacionado con enfermedades respiratorias más graves. Ellos se han encontrado en 4 por ciento de los adultos con exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (menos frecuentes que los rinovirus, virus sincitial respiratorio, y la gripe, pero más frecuentes que los virus de parainfluenza, metapneumovirus humano y adenovirus).

Ellos han sido temporalmente ligado a los ataques agudos de asma en niños y adultos. Han sido encontrados en proporciones variables, que van del 2 al 8 por ciento, de los recién nacidos, bebés y niños pequeños hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad, y se han identificado más frecuentemente en la enfermedad del tracto respiratorio inferior en pacientes ambulatorios. También son una causa importante de infecciones nosocomiales en unidades de cuidados intensivos neonatales. Uno de los coronavirus humanos más recientemente descubiertos, HCoV-NL63, se ha asociado con crup en niños.

Los coronavirus también, probablemente, causan neumonía en huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo a los adultos con infección por el VIH. Existe alguna evidencia de una asociación entre la infección por coronavirus y el rechazo agudo y el síndrome de bronquiolitis obliterante en receptores de trasplante de pulmón, aunque la asociación no está tan claro que para otros virus respiratorios.

Entérica - La idea de que los coronavirus producen diarrea en los seres humanos es intrigante debido a su patogenicidad intestinal clara en los animales. Los primeros estudios en humanos dependían de la búsqueda de "partículas-coronavirus como" (CVLPs) por microscopía electrónica en muestras de heces. Los estudios más convincentes mostraron una fuerte asociación entre la presencia de CVLPs y diarrea en lactantes o la enterocolitis necrotizante en recién nacidos. En varios estudios, CVLPs han purificado que parecen ser antigénicamente relacionados con HCoV-OC43.

Diagnóstico - Puesto que no hay un tratamiento eficaz para las infecciones por coronavirus, establecer el diagnóstico es de utilidad limitada en pacientes con sospecha de infecciones por coronavirus adquiridas en la comunidad. Por el contrario, el diagnóstico de síndrome respiratorio coronavirus Medio Oriente (MERS-CoV) y severa del síndrome respiratorio agudo coronavirus (SARS-CoV) es de vital importancia para la comprensión de la epidemiología del brote y limitar la transmisión de la infección.

Hasta hace poco, ningún método sensible, rápido existía para detectar todas las cepas de coronavirus humanos conocidos. Técnicas rápidas que pueden ser utilizados para detectar los coronavirus de las muestras nasofaríngeas incluyen la transcriptasa inversa-reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) y los ensayos de detección de antígeno de inmunofluorescencia.

Tratamiento y prevención - Actualmente no existe tratamiento recomendado para las infecciones por coronavirus a excepción de la atención de apoyo, según sea necesario. Varios antivirales y otros agentes se utilizaron durante el brote severo síndrome respiratorio agudo coronavirus (SARS-CoV), pero la eficacia de estos fármacos no ha sido establecida. (6)

La cloroquina, que tiene una potente actividad antiviral contra el SARS-CoV, se ha demostrado que tienen actividad similar contra HCoV-229E en células cultivadas y en contra de HCoV-OC43 tanto en células cultivadas y en un modelo de ratón. Sin embargo, no se han realizado estudios de eficacia en humanos.

Las medidas preventivas son las mismas que para las infecciones por rinovirus, que consisten en el lavado de manos y la eliminación cuidadosa de materiales infectados con secreciones nasales. Varias soluciones antiséptico / desinfectante utilizado comúnmente en los hospitales y los hogares, incluyendo cloroxilenol, cloruro de benzalconio, cetrimida y / clorhexidina, han demostrado ser ineficaces contra los coronavirus.

Ha habido poco interés en el desarrollo de vacunas para los coronavirus adquiridas en la comunidad no SARS por varias razones. En primer lugar, cuatro especies separadas se han descrito y hay evidencia dentro de al menos una de estas especies de variación antigénica clínicamente significativa. Además, la mejora de la vacuna de la enfermedad se ha demostrado por un coronavirus animal, coronavirus felino; Se indujo hipersensibilidad en algunos animales por exposición previa a una vacuna que contiene la proteína S, con la producción de una enfermedad grave inmunológicamente mediada, la peritonitis infecciosa felina, a la reinfección con un coronavirus.

Virus sincitial respiratorio

El virus respiratorio sincitial (VRS) causa una enfermedad aguda del tracto respiratorio en personas de todas las edades. Las manifestaciones clínicas varían con la edad, estado de salud, y si la infección es primaria o secundaria.

Epidemiología: Estacionalidad - El virus respiratorio sincitial (VRS) causa brotes estacionales en todo el mundo. En el hemisferio norte, estos por lo general se producen de noviembre a abril, con un pico en enero o febrero. En el hemisferio sur, las epidemias invernales ocurren de mayo a septiembre, con un pico en mayo, junio o julio. En los climas tropicales y semitropicales, los brotes estacionales generalmente están asociados con la temporada de lluvias. Los picos epidémicos no son tan agudos como en los climas templados, y en algunos ajustes de RSV pueden aislarse en un máximo de ocho meses del año.

Morbilidad - El virus respiratorio sincitial (VRS) causa una enfermedad aguda del tracto respiratorio en personas de todas las edades. Casi todos los niños se infectan por dos años de edad, y la reinfección es común. En los niños - RSV es la causa más común de infección del tracto respiratorio inferior (IRAB) en niños menores de un año.

Cada año en los Estados Unidos, se asocia con un estimado de 132 mil a 172 mil hospitalizaciones pediátricas entre los niños menores de cinco años y está aumentando en frecuencia . Aunque la tasa de hospitalización es mayor en los niños menores de tres meses de edad, más del 40 por ciento del total de hospitalizaciones en el grupo de menores de cinco años ocurren en niños mayores de un año. A nivel mundial, se estima que el VSR causa cerca de 34 millones de episodios de infecciones respiratorias agudas bajas en niños menores de cinco años, lo que resulta en alrededor de 3,4 millones de hospitalizaciones por año. (7)

En los adultos - RSV es también una causa importante y con frecuencia no reconocida de IRAB, tanto en pacientes de edad avanzada y con inmunosupresión . Se estima que el VRS puede ser responsable de hasta un 25 por ciento de exceso de mortalidad invierno, previamente atribuido exclusivamente a la influenza.

La epidemiología y el impacto clínico de RSV se comparó con la gripe en un gran estudio de cohorte prospectivo de las enfermedades respiratorias en 608 pacientes sanos de edad avanzada, 540 adultos de alto riesgo, y 1.388 pacientes hospitalizados. Las pruebas de diagnóstico para el VRS y la gripe infección incluye la cultura, la transcriptasa inversa reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), y serología. Los resultados del estudio fueron significativos para lo siguiente: • La incidencia anual de la infección por VRS en las cohortes prospectivos promedio de 5,5 por ciento y fue relativamente constante durante los cuatro años y casi el doble que el de la gripe A.

Los factores de riesgo - Los pacientes con riesgo de enfermedad del tracto respiratorio inferior incluye:

1. Los bebés menores de seis meses de edad, en particular aquellos que han nacido durante la primera mitad de la temporada del RSV y los asistentes a la guardería.
2. Los bebés y los niños con enfermedad pulmonar subyacente, como la enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar)
3. Los bebés nacidos antes de 35 semanas de gestación.
4. Los bebés y los niños con cardiopatía congénita .
5. Los bebés expuestos al humo de segunda mano .
6. Los pacientes inmunocomprometidos (por ejemplo, inmunodeficiencia, la leucemia o la médula ósea o trasplante de pulmón severa combinada)
7. Los pacientes de cualquier edad con asma significativa
8. Los adultos con enfermedad cardiopulmonar
9. Residencia en la altitud > 2.500 m

La predisposición genética - Los estudios que evalúan el potencial predisposición genética a la enfermedad grave por VRS han revelado asociaciones con polimorfismos en los genes de citoquinas y quimioquinas-relacionadas incluyendo IL-4 y su receptor, IL-8, IL-10, IL-13 y CCR5.

Los polimorfismos genéticos en los genes relacionados con las interacciones de superficie celular o virus-célula potenciales de señalización tales como TLR-4, CX3CR1, SP-A y SP-D también se han asociado con la enfermedad grave por VRS . Este tipo de análisis se seguirá ampliando la comprensión de la patogénesis de la enfermedad y un día pueden mejorar la capacidad de predecir qué niños están predispuestos a enfermedad grave por VRS.

MICROBIOLOGÍA - El virus respiratorio sincitial (VRS) es un virus de ARN de sentido negativo de una sola cadena y un miembro de la familia Paramyxoviridae. Dos subtipos, A y B, están presentes simultáneamente en la mayoría de los brotes, con subtipos típicamente causante de la enfermedad más grave. Varios genotipos distintos dentro de estos subtipos predominan dentro de una comunidad; las cepas dominantes cambian cada año, tal vez representando reinfecciones frecuentes.

Transmisión - Transmisión de RSV es principalmente por la inoculación de las membranas mucosas nasofaríngeas u oculares después del contacto con secreciones o fómites que contienen virus. El contacto directo es la ruta más común de transmisión, pero las grandes gotas de aerosol también han sido implicados. VRS puede sobrevivir durante varias horas en las manos y fómites . El lavado de manos y las precauciones de contacto son, por tanto, medidas importantes para prevenir la propagación nosocomial.

El período de excreción del virus por lo general es de tres a ocho días, pero puede durar hasta cuatro semanas en los niños pequeños, y varios meses en niños con infección por el VIH.

Período de incubación - El período de incubación es generalmente cuatro a seis días (rango de dos a ocho días).

Inmunidad - Aunque prácticamente todas las personas se han infectado con el VRS por edad tres años, la infección previa con RSV no parece transmitir una protección completa contra la reinfección, incluso cuando los títulos de anticuerpos específicos importantes están presentes. La inmunidad humoral puede ser más importante en la mejora de la gravedad de la infección por VRS que en la prevención de la enfermedad por completo, sobre la base de las siguientes observaciones:

- Las personas pueden infectarse más de una vez en la misma temporada del RSV; Sin embargo, las infecciones posteriores suelen ser más leves si se producen en la misma estación o en diferentes años.
- Anticuerpos contra el VSR no protege a los bebés contra la infección. Sin embargo, los niños con altos títulos de anticuerpos por lo general tienen síntomas más leves restringidos al tracto respiratorio superior . En un estudio basado en la población, la media sangre del cordón umbilical de anticuerpos RSV título se correlaciona inversamente con las hospitalizaciones por VRS en los lactantes menores de seis meses de edad. Como media cable de RSV títulos de anticuerpos disminuyeron, aumentaron las hospitalizaciones.
- Las personas mayores con bajos títulos de IgG anti-RSV son mucho más propensos a desarrollar la infección por VRS son sintomáticos de pacientes similares con títulos superiores.

El papel de la inmunidad celular contra el VSR en el ser humano no está definido, aunque hay muchas observaciones en modelos animales que han informado nuestra comprensión . Se espera que estos y otros puntos de vista contribuirá al desarrollo de una vacuna eficaz; Sin embargo, los resultados hasta la fecha han sido decepcionantes.

PATOGENIA - Después de replicar en la nasofaringe, el virus respiratorio sincitial (VRS) infecta el epitelio bronquiolar, ahorradores de las células basales, a continuación, se extiende con el tipo 1 y 2 neumocitos alveolares en el pulmón, presumiblemente por la propagación de célula a célula o aspiración de secreciones ; infección del tracto respiratorio inferior (IRAB) se produce uno a tres días después. (7)

Los hallazgos patológicos de RSV incluyen necrosis de las células epiteliales, la proliferación ocasional del epitelio bronquiolar, infiltrados de monocitos y células T se centraron en las arteriolas bronquiales y pulmonares, y los neutrófilos entre las estructuras vasculares y las pequeñas vías respiratorias . Esto conduce a las vías respiratorias obstrucción, el atrapamiento de aire, y aumento de la resistencia de las vías respiratorias, y también se asocia con una constatación de neutrofilia en el lavado broncoalveolar. RSV está muy restringido al epitelio respiratorio y se derramó apicalmente en el lumen de las vías respiratorias.

En casos muy raros, el VRS puede recuperarse de los tejidos extra pulmonares, como el hígado, el líquido cefalorraquídeo (LCR), o el líquido pericárdico . RSV nunca ha sido aislado a partir de sangre, aunque dos informes han identificado evidencia de genoma del RSV por reacción en cadena de la polimerasa en la sangre.

Dado que no hay evidencia de que el virus viable es rara vez presente en el tejido extrapulmonar, los resultados de la PCR pueden representar virus fagocitado presente en los monocitos circulantes.

La respuesta inmune a RSV, especialmente de citoquinas y liberación de quimioquinas, parece jugar un papel en la patogénesis y la gravedad de la bronquiolitis. Las citocinas IL-8, IL-6, TNF-alfa e IL-1 beta se pueden detectar en las secreciones de las vías respiratorias de los niños infectados, y IL-6 niveles se correlacionan con la enfermedad severa. Las quimioquinas identificadas en las secreciones de las vías respiratorias de los niños incluyen CCL3 (proteína inflamatoria de macrófagos-1 [MIP-1 alfa]), CCL2 (MCP-1 [MCP-1]), CCL11 (eotaxina), y CCL5 (RANTES [regulada en activación, células T normales expresadas y secretadas]), pero sólo los beta-quimioquinas, particularmente MIP-1 alfa, se asocian con la enfermedad grave. Infección por VRS de epitelio polarizado, diferenciada respiratoria en cultivo de tejidos provoca IL-8 y CCL5, lo que sugiere estos factores derivado del epitelio puede ser importante para atraer a las células inflamatorias en el pulmón infectado. Factores solubles asociados con la enfermedad severa se derivan principalmente de células asociadas con la respuesta inmune. No se resuelve completamente si las citocinas y quimioquinas asociadas con la enfermedad grave son la causa de la enfermedad o el subproducto de mayor carga antígeno RSV estimular una respuesta inflamatoria fuerte.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS - Las manifestaciones clínicas varían dependiendo de la edad del paciente, estado de salud, y si la infección es primaria o secundaria. Los bebés y los niños pequeños con infecciones primarias por lo general se presentan con la infección del tracto respiratorio inferior ([IRAB] bronquiolitis o neumonía), mientras que los niños mayores y los adultos suelen tener síntomas del tracto respiratorio superior o traqueobronquitis, pero pueden desarrollar otros tipos de vías respiratorias inferiores enfermedad de las vías, sobre todo si son de edad avanzada (en las instituciones) o inmunodeprimidos.

Apnea - En los bebés, virus sincitial respiratorio (RSV) puede causar apnea significativa a través de mecanismos desconocidos. RSV ha postulado para alterar la sensibilidad de los quimiorreceptores de la laringe y reforzar reflejo de apnea. La apnea es el síntoma de presentación en hasta el 20 por ciento de los niños ingresados en el hospital con el VRS y se ha especulado que se asocia con el síndrome de muerte súbita del lactante. La apnea es más probable que ocurra en pacientes jóvenes, los nacidos prematuramente, los que tienen antecedentes de apnea del prematuro, y aquellos con hipoxemia más severa. El pronóstico es desconocido. En la mayoría de los bebés, la apnea no vuelva a ocurrir, incluso con infecciones respiratorias posteriores.

Enfermedad respiratoria Baja - VSR puede causar enfermedad severa del tracto respiratorio inferior, bronquiolitis, broncoespasmo, neumonía e insuficiencia respiratoria aguda en niños. Tracto respiratorio inferior por lo general ocurre con la infección primaria y puede ocurrir en más de 50 por ciento de segunda infecciones. Aunque gravedad de la enfermedad disminuye después de la tercera infección, incluso en adultos sanos, aproximadamente un cuarto tiene signos de IVR.

Aproximadamente el 20 por ciento de los bebés a desarrollar sibilancias VSR asociada durante el primer año de vida; 2 a 3 por ciento requiere hospitalización. Además, sibilancia se produce en aproximadamente el 80 por ciento de los niños hospitalizados con bronquiolitis por VRS y 50 por ciento de los niños con bronquiolitis ambulatoria. Las características clínicas de la bronquiolitis, que pueden ser causadas por virus distintos del RSV, se discuten en detalle por separado. Las sibilancias y falta de aire se han descrito en pacientes adultos con y sin comorbilidades o vías aéreas hiperreactivas subyacente. Las sibilancias se producen en aproximadamente el 35 por ciento de los pacientes ancianos con infección por VRS.

Secreción inapropiada de ADH - Al igual que con otros tipos de enfermedad pulmonar, infección por RSV en el tracto respiratorio inferior puede estar asociada con la secreción inapropiada de hormona antidiurética (ADH), resultando en la hiponatremia, particularmente en pacientes que requieren ventilación mecánica. La hiponatremia también puede deberse a la administración inadecuada de líquidos intravenosos hipotónicos a niños gravemente enfermos. Tracto respiratorio superior - Repetir las infecciones por VRS ocurren con frecuencia en niños y adultos jóvenes y dan lugar a los síntomas del tracto respiratorio superior significativos. Los síntomas incluyen tos, coriza, rinorrea, y conjuntivitis.

Curso clínico.

- Secuelas pulmonares - infección por el virus sincitial respiratorio (VSR) por lo general es un proceso auto limitado que se traduce en ningún secuelas pulmonares aparente a largo plazo. Sin embargo, la infección por RSV se correlaciona con sibilancias recurrentes en algunos pacientes.

La infección por VRS en adultos también puede causar la reactividad de las vías respiratorias a corto plazo. Un estudio que midió la función pulmonar en 10 adultos previamente sanos que fueron infectados con VRS mostró

reactividad de la vía aérea alterado ocho semanas después de la infección.

. Todos los sujetos tenían regreso de la resistencia de las vías respiratorias a los niveles normales por cuatro meses . Cómo RSV infección afecta la función pulmonar a largo plazo en pacientes adultos con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es controvertido. Un estudio sugiere RSV se puede detectar en períodos asintomáticos entre las exacerbaciones de EPOC , y otro estudio detectó RSV sólo durante los períodos de enfermedad respiratoria sintomática .

DIAGNÓSTICO La sospecha clínica - El virus respiratorio sincitial (VRS) generalmente se sospecha en pacientes con características clínicas y epidemiológicas compatibles (por ejemplo, edad <12 meses, la enfermedad del tracto respiratorio inferior, temporada de invierno, conocida circulación de VSR). Sin embargo, otras infecciones virales respiratorias comparten el patrón clínico de la bronquiolitis en los niños pequeños y las características clínicas son insuficientes para distinguir de forma fiable RSV de estas infecciones.

El diagnóstico de laboratorio - El diagnóstico de laboratorio de RSV se hace mediante el análisis de las secreciones respiratorias. En niños sanos, un lavado nasal por lo general proporciona el mejor rendimiento, pero un hisopado nasofaríngeo o frotis de garganta puede ser adecuada si un lavado nasal no es posible. En pacientes que están intubados o se someten a la broncoscopia, se debe obtener un aspirado traqueal o lavado broncoalveolar. Esto es particularmente cierto para los adultos inmunocomprometidos en los que las secreciones respiratorias bajas tienen una mayor tasa de positividad de las secreciones nasales .

El estándar para el diagnóstico definitivo es el aislamiento del virus en células HEp-2. Identificación de morfología de la placa típico con la formación de sincitios y la tinción de inmunofluorescencia confirma el diagnóstico.

Serología diagnóstica no es útil en los lactantes debido a los anticuerpos maternos y no se garantiza en los adultos debido a repetidas infecciones en todo resultado de la vida de una persona en un nivel estable y sostenida de anticuerpos RSV específico.

Hay tecnologías de diagnóstico ahora basados en PCR que son Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) aprobó por VRS. Por lo general están diseñados como parte de un ensayo de PCR multiplex que puede detectar múltiples patógenos respiratorios. Ensayos basados en PCR son una alternativa a la cultura para confirmar el resultado del ensayo de detección rápida de antígenos. PCR puede ser preferible en pacientes adultos en los que los ensayos de captura de antígeno son menos sensibles, y puede ser más fiable en el entorno de anticuerpo administrado pasivamente a RSV.

Adenovirus

Introducción - Los adenovirus son una familia de virus de ADN que son una causa importante de enfermedades febriles en los niños pequeños. Se asocian más frecuentemente con los síndromes del tracto respiratorio superior, tales como faringitis o coriza, pero también puede causar neumonía. Con menos frecuencia, los adenovirus causan gastrointestinal, oftalmológica, genitourinarias, neurológicas y enfermedad diseminada. La mayoría de las enfermedades adenovirales son autolimitadas, aunque las infecciones fatales pueden ocurrir en huéspedes inmunocomprometidos y ocasionalmente en niños y adultos sanos. (8)

Descripción general - Desde el adenovirus están asociados con una variedad de síndromes clínicos y manifestaciones inespecíficos, el diagnóstico en base a criterios clínicos solo es un reto. El diagnóstico de la enfermedad de adenovirus se deberá confirmar en los brotes de infección y en pacientes individuales con graves manifestaciones de la enfermedad. La confirmación de la infección por adenovirus es importante con el fin de decidir sobre el uso de agentes antivirales, excluir otras infecciones tratables, establecer un pronóstico, e iniciar medidas de control de infección cuando sea apropiado.

Pruebas de diagnóstico - Una serie de enfoques diferentes están disponibles para el diagnóstico específico de la infección por adenovirus. El cultivo viral, los ensayos de antígenos virales en adenovirus específico, y la reacción en cadena de la polimerasa ensayos (PCR) se utilizan con más frecuencia.

El cultivo viral - Todos los serotipos de adenovirus, excepto tipos 40 y 41 causan un efecto citopático característico (CPE) en líneas celulares epiteliales humanas tales como HeLa, A549, o HEp2 y en células de riñón embrionario humano (HEK) primaria. CPE generalmente ocurre dentro de dos a siete días con los serotipos más

bajos comunes, pero algunos otros, especialmente subgrupo serotipos D (que provoca queratoconjuntivitis epidémica), pueden requerir hasta 28 días. (8)

Los adenovirus son relativamente estables y pueden recuperarse fácilmente a partir de muestras clínicas temprano en el curso de la enfermedad. Muestras apropiadas incluyen hisopados nasofaríngeos o aspirados, exudado faríngeo o lavados, esputo, aspirado traqueal, líquido lavado broncoalveolar (BAL), hisopos conjuntivales o raspados, heces o hisopos rectales, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR), y muestras de tejidos. Los hisopos y biopsias de tejido deben ser colocados en un medio de transporte viral para prevenir el secado y para inhibir la proliferación bacteriana. Las muestras deben ser transportadas al laboratorio en hielo. La duración de la excreción viral en el momento de la enfermedad aguda es de aproximadamente uno a tres días de la garganta en adultos con infección respiratoria superior; tres a cinco días a partir de la nariz, la garganta y los ojos en pacientes con fiebre faringoconjuntival; y dos semanas a partir de cultivos oculares en pacientes con queratoconjuntivitis. Excreción viral puede ser prolongada (por semana) en los niños pequeños.

Reacciones en cadena de polimerasa - PCR es un ensayo altamente sensible y específico que se puede utilizar para detectar el ADN de adenovirus a partir de una variedad de muestras clínicas incluyendo tejidos fijados. PCR es particularmente útil en las muestras de sitios normalmente estériles como sangre, LCR y los tejidos. Un resultado positivo a partir de muestras de heces o del tracto respiratorio superior es más difícil de interpretar, ya que puede representar a la eliminación del virus en lugar de la infección sintomática. Por lo tanto, los resultados de PCR deben interpretarse en el contexto de los hallazgos clínicos de la enfermedad adenovirus. Debido a que diferentes serotipos de adenovirus son heterogéneos a nivel de ADN, cebadores de PCR se pueden seleccionar para detectar los serotipos o serotipos específicos relacionados. Ensayos de PCR adenovirus comerciales utilizan cebadores universales y sondas que detectan la mayoría o todos los serotipos .

Detección de ADN de adenovirus en la sangre mediante PCR cuantitativa se utiliza cada vez más para la evaluación de las infecciones por adenovirus en pacientes inmunocomprometidos . Los estudios han demostrado una asociación entre el aumento o viremia de alto nivel y el riesgo tanto de enfermedad invasiva y la mortalidad. Además, la cuantificación de ADN de adenovirus se puede utilizar para evaluar la respuesta al tratamiento antiviral. En un estudio, una disminución mayor de 10 veces en la carga viral de una semana después de la primera dosis de la terapia antiviral se asoció con un curso clínico favorable, mientras que todos los pacientes con enfermedad fatal no pudo demostrar una reducción significativa de la carga viral. PCR también se puede utilizar en conjunción con la secuenciación con el fin de determinar el genotipo de los aislados de adenovirus rápidamente PCR se ha utilizado para diagnosticar la miocarditis adenovirus. Cultivos virales de rutina y la histopatología rara vez son positivos en casos de miocarditis viral presunta.

Estudios histopatológicos - El diagnóstico definitivo de la enfermedad adenovirus pueden requerir biopsia de tejido. Las muestras deben ser obtenidos tanto para la patología y el cultivo viral o PCR porque histopatología rutina puede ser inespecíficos, especialmente en las primeras etapas de las infecciones. (8)

Los adenovirus pueden causar inclusiones intranucleares característicos. Después de la infección temprana, las células puede mostrar pequeñas inclusiones eosinófilas. Durante las últimas etapas de la infección, aparecen inclusiones basófilas, que inicialmente puede estar rodeado por un halo claro dentro del núcleo. Cuando estas inclusiones intranucleares se agrandan y oscurecen la membrana nuclear, las células se conocen como células "mancha". De vez en cuando, las inclusiones de adenovirus pueden confundirse con el citomegalovirus (CMV) inclusiones, pero a diferencia de CMV, adenovirus causa ni inclusiones intracitoplasmáticas ni células multinucleadas.

Si la histopatología de rutina no es diagnóstica y cultivo viral de tejido es negativo (o no hecho), pruebas más especializadas pueden realizarse en muestras de tejido. La microscopía electrónica se puede utilizar para detectar los viriones icosaédricos característicos que típicamente forman grandes agregados paracrystalinos con los núcleos de las células infectadas. -Adenovirus específica ensayos inmunohistoquímicos y en ensayos de ADN in situ también está disponible .

Serología - Infección reciente puede ser documentado por el ensayo de sueros pareados aguda y convaleciente de anticuerpos en adenovirus específica. Es importante documentar un aumento de cuatro veces o más en el título de anticuerpos porque hay una alta prevalencia de anticuerpos anti-adenovirus en la población general, y hay numerosas reacciones cruzadas entre los serotipos relacionados.

Inmunoensayos disponibles en el mercado de enzimas (EIA) y los ensayos de fijación del complemento miden los anticuerpos anti-hexón de adenovirus-específica, pero no proporcionan información sobre el serotipo. En contraste, la detección de anticuerpos de inhibición de hemaglutinación o anticuerpos neutralizantes es más

sensible y es específica de serotipo. Estos ensayos se realizan principalmente en los laboratorios de referencia y se interpretan mejor cuando los sueros del paciente se prueba contra propio aislamiento del paciente.

Pruebas diagnósticas para diferentes tipo de adenovirus - Enfermedad respiratoria alta - Los adenovirus se debe sospechar como una de las causas de las enfermedades febriles con síntomas respiratorios en los bebés y niños pequeños. Los adenovirus son una causa común de la amigdalitis en los niños pequeños. Conjuntivitis acompañada de síntomas faríngeos, conocidos como la fiebre faringoconjuntival, es una característica, aunque menos frecuente, el síndrome de adenovirus. Los adenovirus también están implicados en brotes de enfermedad respiratoria febril en los campamentos de verano y piscinas.

Cuando se justifica, tal como durante una epidemia, el diagnóstico puede ser confirmado por cultivo viral de la nasofaringe o la garganta. Si el cultivo viral no está disponible, el espécimen puede ser probados con el ensayo menos sensible específicos de adenovirus inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA).

Neumonía - Los adenovirus son una etiología importante de fiebre e infiltrados pulmonares intersticiales en bebés y niños. Aunque es poco frecuente en los adultos, se han producido brotes bien descritos de neumonía adenovirus entre los reclutas militares y entre los adultos en los centros de atención crónica. El diagnóstico se puede hacer mediante el cultivo viral, ensayo de antígeno directa o ensayo de PCR en un aspirado nasofaríngeo o hisopo, hisopo de garganta, muestra de esputo o lavado broncoalveolar.

Ensayos de PCR multiplex que detectan un panel de virus respiratorios incluyendo adenovirus en muestras nasofaríngeas son especialmente útiles para la evaluación de los pacientes hospitalizados con neumonía viral respiratoria sospecha u otra enfermedad similar a la influenza .

El diagnóstico diferencial incluye:

- El virus sincitial respiratorio
- La influenza
- Parainfluenza
- Metapneumovirus humano

Las infecciones en huéspedes inmunocomprometidos - Los adenovirus causan una amplia gama de síndromes clínicos en huéspedes inmunocomprometidos, incluyendo la neumonía, cistitis hemorrágica nefritis, colitis, hepatitis y la encefalitis. Las infecciones por adenovirus ocurren más comúnmente en niños inmunocomprometidos, ya sea como resultado de la reactivación de la infección latente o infección primaria. Debido a que los adenovirus pueden arrojar asintomática en la garganta, heces o la orina, a menudo es necesario para obtener tejido para documentar la enfermedad.

Los adenovirus pueden causar grave, a veces mortal, enfermedad en los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas. Después de trasplante de células madre hematopoyéticas, la recuperación de la función de células T y células T específicas de adenovirus se ha asociado con un resultado favorable. Los receptores de injertos de células-T agotado o aquellos con enfermedad de injerto contra huésped (EICH) están en mayor riesgo de enfermedad y mortalidad. El diagnóstico específico de la infección por adenovirus en pacientes inmunocomprometidos puede requerir el uso de múltiples modalidades de diagnóstico en diversas muestras. El cultivo viral, los ensayos de antígenos directos, o PCR de la nasofaringe superior, la garganta, orina y heces o muestras rectales detectarán diseminación viral. Los resultados deben interpretarse en el contexto de manifestaciones clínicas compatibles con la infección por adenovirus. Además, las pruebas de los sitios afectados (incluyendo las secreciones de las vías respiratorias inferiores recogidos por aspirado traqueal o lavado broncoalveolar en pacientes con neumonía; orina en pacientes con cistitis hemorrágica; CSF en pacientes con afectación del sistema nervioso central, y biopsia de tejido en pacientes con neumonía, colitis , nefritis, hepatitis o) puede ser necesaria para diagnosticar la infección por adenovirus. PCR cuantitativa de sangre es útil para establecer el diagnóstico, evaluar el riesgo para la difusión y el pronóstico, y monitorizar la respuesta al tratamiento antiviral .

Tratamiento - La mayoría de las infecciones por adenovirus son autolimitadas y el tratamiento es de apoyo. Sin embargo, las infecciones por adenovirus puede ser fatal en los recién nacidos y los huéspedes inmunocomprometidos y raramente en niños y adultos sanos. Dadas las toxicidades potenciales de la terapia para infecciones por adenovirus (especialmente nefrotoxicidad con cidofovir), se recomienda que se consulte a un especialista en enfermedades infecciosas cuando se está considerando el tratamiento.

Los agentes antivirales - La terapia antiviral se reserva generalmente para huéspedes inmunocomprometidos y

pacientes con enfermedad severa por adenovirus.

Cidofovir - Cidofovir aparece más activa contra adenovirus in vitro que otros fármacos antivirales tales como ganciclovir y también aparece activo in vivo como se demuestra por la reducción en la carga adenoviral medidos por reacción en tiempo real cadena de la polimerasa (PCR). Los datos publicados sobre la eficacia de cidofovir para la infección por adenovirus en los seres humanos se limitan a informes de casos y estudios pequeños no aleatorios. En los receptores de células madre hematopoyéticas y de trasplante de pulmón, terapia cidofovir se ha asociado con una mejoría clínica y una sugerencia de aumento de la supervivencia.

Inmunidad de células T es fundamental para la recuperación de la infección por adenovirus tras trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estudios piloto de transferencia adoptiva de inmunidad de células T se han realizado en niños con infección por adenovirus después del trasplante de células madre. En un estudio, se aislaron y se infunden en nueve niños con infección por adenovirus sistémica las células T del donante específicos del virus. En la expansión in vivo de las células T específicas de adenovirus fue demostrado y el aclaramiento viral se logró en cinco de los seis pacientes evaluables. En un paciente, la transferencia adoptiva de células T llevado a la exacerbación de la enfermedad preexistente de injerto-contra-huésped.

Prevención- Vacunación - vacunas orales con recubrimiento entérico in vivo dirigidos contra los serotipos de adenovirus 4 y 7 se había utilizado durante años en los reclutas militares. Ellos son seguros y eficaces en la prevención de epidemias de enfermedades respiratorias agudas en los campamentos de entrenamiento militar. En la década de 1990, el fabricante de las vacunas se detuvo la producción. Posteriormente, los nuevos brotes de serotipos de adenovirus 4 y 7 de la enfermedad en los campos de entrenamiento ocurrieron, incluyendo varias muertes, lo que subraya la necesidad de seguir aplicando la vacuna. Además, el serotipo de adenovirus 14, un adenovirus subtipo B2, surgió en los sitios de entrenamiento de reclutas militares y se convirtió en la cepa predominante.

Control de infecciones - Los adenovirus puede permanecer viable por períodos prolongados en superficies ambientales como lavabos y toallas de mano, y no son susceptibles a algunos desinfectantes de uso común, como el alcohol y éter. Por lo tanto, la descontaminación de las superficies ambientales e instrumentos puede ser difícil y requiere que los agentes específicos tales como el cloro, formaldehído, o el calor. Los brotes de fiebre faringoconjuntival de la exposición piscina por lo general se han asociado con insuficiente cloración del agua.

Los adenovirus pueden causar infecciones nosocomiales significativos. En un informe, 126 (7 por ciento) de 1.870 pacientes de la clínica de oftalmología desarrollado queratoconjuntivitis epidémica (EKC) debido al serotipo de adenovirus 8. Transmisión se atribuyó a la desinfección inadecuada de los instrumentos y para la transmisión de los dedos a los ojos de los trabajadores sanitarios. Es de destacar que el lavado de manos no quitó fiable adenovirus de los dedos contaminados. Las recomendaciones de este estudio incluyen el uso de guantes para examinar pacientes con EKC e instrumentos de descontaminación con el 10 por ciento de lejía.

ANTECEDENTES

En estudios longitudinales han proporcionado evidencia de que, en la mayoría de los casos de asma, los primeros síntomas de la enfermedad ocurren durante los años preescolares. Los niños pequeños que van a desarrollar asma más adelante en la vida por lo general tienen episodios recurrentes de sibilancias, tos y dificultad para respirar (“sibilancias persistentes”), y estos episodios se asocian con la evidencia molecular viral de infección respiratoria en hasta el 90% de casos. Sin embargo, la mayoría de los niños y niñas de 1 año que presentan sibilancias remitiendo por la edad de 3 años (los llamados sibilantes transitorios), que también están asociados con infecciones virales. Hasta hace muy recientemente, una predisposición a la alergia era el principal mecanismo de enfermedad que se cree para conectar los sibilantes tempranos con el posterior desarrollo de asma.(9)

La marcha atópica

Un grupo en Tucson fue uno de los primeros en demostrar que un aumento de las respuestas inmunes del tipo que caracterizan el fenotipo alérgico estaban presentes en el momento de la primera enfermedad respiratoria inferior (LRI) en los niños que más tarde llegaría a desarrollar sibilancias persistentes. Hemos demostrado que sibilantes persistentes tuvieron significativamente mayor total en suero Ig E niveles durante la fase aguda de la LR durante la fase aguda de una Infección Respiratoria baja en comparación con convalecencia, mientras que no hay cambio en el suero Ig E total observado en sibilantes transitorios. (9)

Infecciones virales

La disponibilidad de un nuevo método de diagnóstico molecular, por la detección de infecciones virales ha abierto una nueva fase en nuestra comprensión en el desarrollo de asma en la vida temprana. En 2003, Kotaniemi-Syrjanen et al. Fue el primero en intentar la identificación de los rinovirus en las muestras obtenidas de niños con o sin asma, que fueron hospitalizados para los episodios de sibilancias agudas en la infancia. Ellos encontraron que la probabilidad de identificar Rinovirus (en comparación con cualquier otro virus o sin enfermedad viral) en muestras obtenidas durante los episodios agudos, fue 4 veces mayor en los niños con asma que en los que no tenían asma a la edad de 6-7 años). Posteriormente, en un estudio longitudinal, Jackson y colaboradores observaron que, de entre los niños con alto riesgo de asma y alergias, habían confirmado la infección respiratoria baja por rinovirus durante los primeros 3 años de vida, tenían hasta 10 veces más probabilidades de desarrollar asma en los primeros años escolares, en comparación con los que los que no tenían infección de vías aéreas respiratorias bajas por rinovirus. (9)

Es de gran interés que, en la década anterior a éstas observaciones, varios estudios transversales y longitudinales han demostrado que, en los niños mayores y adultos, la evidencia de la infección por rinovirus se puede encontrar en 50-75 % de todas las exacerbaciones agudas del asma. Más sin embargo, estudios a largo plazo como el Programa de Manejo de Asma Infantil establecen claramente que el asma infantil es una condición heterogénea, con hasta dos tercios de los pacientes teniendo exacerbaciones agudas que requieren terapia con corticosteroides, mientras que el resto no se presentan con tales episodios tan severos durante los 4-6 años de seguimiento.

Estos estudios indicaron que podría haber un grupo de niños que están predispuestos a tener una respuesta anormal a los virus y en agudo, a los episodios severos de obstrucción de vías respiratorias como expresión de esta susceptibilidad. En apoyo de esta afirmación, los estudios in vitro han sugerido que tanto las células y macrófagos epiteliales bronquiales obtenidos de personas con asma, que anteriormente se estimularon con rinovirus, tienen deficiencia en la producción de interferón beta (interferon de tipo I) y lambda interferón (un tipo III interferón) en comparación con las células obtenidas de sujetos no asmáticos.

El rinovirus (RV) es el principal patógeno responsable de el resfriado común, también es el virus comúnmente más asociado con ataques de asma en niños (hasta 60% de los casos). En los niños con sibilancias menores de 2 años de edad en la sala de emergencia y en el medio hospitalario, RV también es un agente común (hasta 41-47%, dependiendo de los factores de riesgo para asma) sólo después del virus sincitial respiratorio (hasta un 68% de los casos) . Hay estudios en donde la etiología viral de cómo las sibilancias tempranas pueden desarrollar posteriormente asma y estar enfocados exclusivamente a factores de riesgo para RSV. (10)

Muchas preguntas siguen sin respuesta con respecto a la clave de mediadores inflamatorios implicados en episodios de sibilancias temprana asociadas con la infección por RV. A pesar de que hay muchos estudios in vitro, el número de estudios in vivo es muy limitado y centrado casi exclusivamente en sujetos adultos.

Estudios de polimorfismo de genes de citoquinas son cada vez más reportados en niños con sibilancias, pero no existen estudios que comparan las respuestas de citoquinas en RV y RS afectando a los sibilantes tempranos. Los datos comparativos disponibles entre los niños pequeños con sibilancias es limitado a las características atópicas, que han sido mayores en RV que en niños afectados por RSV, y por lo tanto, como muchos estudios en adultos y pocos en niños, sugiere la posibilidad que juega el papel de las citoquinas implicadas en la diferenciación de células T. (10)

Hyvarinen et al. mostró que aumenta el riesgo de asma persistiendo hasta la adolescencia después haber sido hospitalizado por sibilancias en la infancia. El riesgo fue aproximadamente 5 veces mayor después de presentar sibilancias inducidas por el virus sincitial respiratorio y más de 10 veces después de ser inducida por rinovirus. Las infecciones respiratorias en la infancia no protegen contra el asma ni la enfermedad atópica, como se demostró en el estudio de cohorte de seguimiento de 10 años en Oslo. El desarrollo de asma puede ser una función de la patogenicidad "asma génica" de las cepas que causan asma en la infancia y de la eficacia de la función inmune antiviral en el momento de la infección. (11)

Los efectos protectores de la alimentación de un prebiótico en el desarrollo de la enfermedad alérgica puede ser debido a la mejora de los mecanismos de Th1-dependientes de defensa antiviral, en lugar de un efecto directo sobre los mecanismos de la sensibilización alérgica (12). Al aclarar los roles de ambos huéspedes (genética) y virus (medio ambiente) los factores específicos que contribuyen a la frecuencia y la severidad de las infecciones respiratorias de tipo viral, puede ser posible determinar son la causa del asma, o si la susceptibilidad al asma predispone a los pacientes graves en respuesta a la infección viral. La caracterización de estas relaciones ofrece la posibilidad de identificar en riesgo anfitriones en los que prevenir o retrasar la infección podría alterar la expresión fenotípica de asma.

Varias líneas de evidencia indican que la mayoría de las personas diagnosticadas con asma en las dos primeras décadas de vida tuvieron episodios recurrentes de sibilancias en la primera infancia, lo que sugiere que el proceso de la enfermedad podría haber comenzado años antes del diagnóstico

La "hipótesis de la higiene" para el aumento en la prevalencia de las enfermedades alérgicas

Una de las hipótesis principales, que pueden operar en un aumento de la prevalencia de alérgica y autoinmune, es la llamada "hipótesis de la higiene". De acuerdo con esta teoría, una gran cantidad de higiene y la falta de contactos con infecciones contribuyen al desarrollo de alergias. Para investigar a fondo la "hipótesis de la higiene", los investigadores necesitan entender cómo la respuesta inmune del huésped a las infecciones puede influir en el sistema inmunológico en desarrollo. (12) Infecciones leves de repetición en la vida temprana pueden tener un papel protector en el desarrollo de asma o atopía mediante el accionamiento del sistema inmune hacia las respuestas Th1. Los estudios de exposición a infecciones en la vida temprana también consideran si la exposición al alérgeno era concomitante o seguido de una infección. Los estudios epidemiológicos no proporcionan apoyo consistente, ya sea para un efecto beneficioso o adverso de la vacunación / inmunización en la tendencia atópica. Se ha sugerido que no hay evidencia de un mayor riesgo de enfermedades alérgicas asociadas con las vacunas infantiles. La "hipótesis de la higiene" por sí sola no puede explicar el aumento de la prevalencia de las enfermedades alérgicas. La prevalencia del asma está aumentando entre los niños que viven en muy malas condiciones de vivienda (12). Muchas preguntas siguen sin resolverse, en relación con la naturaleza y de la diferencia de las infecciones de protección y activación, de los mecanismos de protección y el espectro de las enfermedades.

Nuevos conocimientos sobre los mecanismos patogénicos de las infecciones por rinovirus en el asma

Una gran cantidad de factores inflamatorios podría ser liberado por células epiteliales de la vía aérea infectadas por Rinovirus humano (RVH). Estos mediadores pueden inducir la proliferación, quimiotaxis, o la activación de

células inflamatorias. Wark et al. mostraron que las células epiteliales bronquiales de sujetos asmáticos tienen una respuesta apoptótica reducida a infecciones por Rinovirus humano y aumento de la replicación viral. Esto es causado por el deterioro de la expresión inducida por el virus tipo I de interferón (IFN). IFN puede tener un papel importante en la recuperación de infecciones por RVH y en la prevención de las exacerbaciones de asma inducidos por virus. Con el objetivo de identificar un biomarcador o biomarcadores para el asma inducida por el virus, Wark et al. evaluó los mediadores inflamatorios liberados por las células del epitelio bronquial después de la infección con RV16. Proteína inducida por IFN-gamma 10 (IP-10) y el nivel de suero se aumentó, e IP-10 de liberación era específico para el asma aguda inducida por el virus y puede ser un predictor de disparador viral.

Se requieren más estudios para investigar los mecanismos de producción de IFN deficiente en el asma y la infección viral. La síntesis de cisteinil-leucotrienos (CysLT) aumenta en pacientes con asma y sibilancias virales. La neutralización de anticuerpos a la infección de RVH en el suero y en las secreciones de los pacientes es el mecanismo antiviral más importante para nuestro sistema inmune adaptativo. Entre los voluntarios infectados, se observó el nivel detectable de anticuerpos séricos entre 1 y 2 semanas después de la inoculación. En los pacientes inicialmente libres de anticuerpos, los anticuerpos séricos se pudieron detectar después de 3 semanas. Los niveles más altos de anticuerpos específicos se determinaron después de 5 semanas y persistieron durante al menos 1 año (3). Sin embargo, no está claro si las respuestas de células B a la infección por RVH se modificaron en pacientes que sufren de asma. Se ha sugerido previamente que el grado de la protección mediada por anticuerpos de la infección por RVH es subóptima en sujetos atópicos. El grado de la severidad de las exacerbaciones del asma fue mayor en los niños con altos niveles de IgE. A diferencia de la respuesta de anticuerpos específicos, las células T mostraron el serotipo de reactividad cruzada ante RVH como el principal desencadenante de exacerbaciones agudas de asma, que son capaces de infectar el epitelio bronquial e induce la producción pro-inflamatoria, pero también mediadores angiogénicos y profibróticos.

La inducción celular de IL-10 por virus que se dirigen a los macrófagos conduce a la supresión de la respuesta inflamatoria. IL-10 podría ser el "eslabón perdido" para explicar la relación entre una infección respiratoria viral y la provocación de una crisis asmática. Como se demostró en el estudio reciente de Grissell et al., IL-10 como un indicador de asma inducida por RVH, tanto en niños y adultos (13). Kirchberger et al. Hipotetiza que la relación humana y la infección por rinovirus podría ser beneficioso debido un "compañero de entrenamiento." En las personas con atopia, estas "sesiones de entrenamiento" pueden inducir asma bronquial. La presencia de inflamación alérgica parece aumentar las respuestas inflamatorias inducidas por virus que conduce, especialmente después de infecciones de repetición, a la inflamación prolongada y la hiperreactividad de las vías respiratorias y, posiblemente, a un fenotipo de asma más persistente

Las infecciones virales desencadenan sibilancias agudas en niños pequeños y exacerbaciones del asma en niños mayores. Conocemos poca información acerca del papel de los virus en asma crónica persistente en la ausencia de una exacerbación. Los niños con asma pueden ser más susceptibles a los efectos de los virus y las infecciones virales respiratorias recurrentes frecuentes que podrían conducir a una respuesta inflamatoria en curso. La incidencia de las infecciones por rinovirus es similar en los asmáticos y en los controles normales, pero los asmáticos experimentan síntomas más severos. Es posible que los virus pueden persistir como infecciones de bajo grado y potenciar la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias de los niños asmáticos.(13)

Macek et al. observaron una mayor incidencia de adenovirus en niños con obstrucción crónica de las vías respiratorias. Ellos demostraron que la proteína de la cápside del adenovirus estaba presente ya sea en el lavado broncoalveolar (BAL) o en la biopsia bronquial, en el seguimiento de estos casos. Enterovirus y rinovirus ARN puede persistir durante varias semanas en las secreciones nasales después de las exacerbaciones del asma, Adenovirus se ha encontrado en poca frecuencia en niños asmáticos sin síntomas, pero en un estudio en el que el adenovirus sólo se detectó en una de las 20 muestras de control, que estaba presente en casi el 80% de las muestras nasales de niños asmáticos. Esto sugiere que la infección por adenovirus es común en los asmáticos durante los períodos asintomáticos. (14)

Recientemente, Wos et al. ha detectado rinovirus humano con mayor frecuencia en los bronquios de biopsias de asmáticos en comparación con los controles no asmáticos. Tomando datos en conjunto, estos sugieren una posible relación entre sibilancias crónica y transporte viral persistente. Tras una infección aguda, se producen proteínas virales sin replicación de un virus completo. Las infecciones latentes puede influir en la respuesta inflamatoria a estímulos tanto el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. PCR puede ser utilizado para el diagnóstico molecular de los virus latentes. Jartí et al. encontraron muchos estudios describiendo sujetos asintomáticos con detección de tasas altas de virus respiratorio utilizando técnicas de PCR. Sin embargo, la persistencia de detección viral respiratoria PCR-positivo fue de corta duración y poco frecuentes (<5%).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cambio climático y el acceso de nuevos métodos nos ha facilitado el diagnóstico de virus que anteriormente no se habían aislado, cayendo en un subdiagnóstico, aunado al cambio climático y el estilo de vida han permitido identificar un cambio en el patrón de los agentes respiratorios etiológicos que causan sibilancias por lo que nos interesa conocer ¿Cuál es la frecuencia de aislamiento que tienen los virus que causan sibilancias (Metapneumovirus, Rinovirus, Enterovirus, Coronavirus y Bocavirus) en niños que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez ?

Considerando la descripción de los nuevos virus mencionados, quisimos conocer la relación entre las infecciones virales y el desarrollo de asma, conocer la prevalencia y la epidemiología de los virus respiratorios resulta de utilidad a fin de implementar estrategias de prevención y tratamiento destinadas a disminuir la morbilidad que ocasionan.

En nuestro medio se desconoce la importancia que revisten los diferentes virus respiratorios como agentes desencadenantes de sibilancias en las distintas etapas de la infancia. Por ello, se efectuó un estudio de corte transversal, prospectivo y descriptivo, descriptivo, con el objetivo de conocer la prevalencia y los patrones de circulación de los virus respiratorios tradicionales y de los denominados nuevos virus respiratorios en lactantes y niños pequeños con sibilancias recurrentes y factores de riesgo para asma hospitalizados por obstrucción bronquial.

JUSTIFICACIÓN

El presente estudio es de suma importancia considerando la relación entre las infecciones virales y sibilancias. Considerando que las sibilancias en niños en más del 50 % de los casos es secundaria a una infección viral , y esto puede ser el motivo de inicio de cuadros de asma.

Debido a la gran incidencia de enfermedades de tipo viral que presenta nuestra población, quisimos conocer si de algún modo podrían en una etapa de la vida, producir sibilancias o desarrollar de asma. Se tiene la necesidad con esto, la implementación de medidas o una estrategia de salud.

Este estudio lo realizamos, con el fin de conocer, con nuevas técnicas de diagnóstico, los virus que no tan comúnmente se encuentran presentes en los sibilantes. Con una buena calidad de la toma y forma diagnóstica, determinamos que los virus que comúnmente están presentes en las infecciones virales siguen siendo los encargados de producir sibilancias en nuestra población.

No pudimos resolver algunos de los problemas a largo plazo , ya que este protocolo, marca el inicio a más investigaciones acerca del origen de las enfermedades crónicas respiratorias.

OBJETIVO

Conocer la prevalencia de los virus relacionados con sibilancias en pacientes, que acuden al Hospital Infantil de México, Federico Gómez.

HIPÓTESIS

La frecuencia de presentación de Adenovirus; Bocavirus; Coronavirus; Enterovirus (Echovirus); Influenza virus A, B, y C; Metapneumovirus (subtipos A y B); asociados a sibilancias suman en su conjunto 40% de los casos de los pacientes que acuden al Hospital Infantil de México con cuadros infecciosos con sibilancias.

La frecuencia de presentación de Parainfluenza virus 1, 2, 3, y 4 (subtipos A y B); Rhinovirus; Virus Sincitial Respiratorio tipo A (VSR-A); Virus Sincitial Respiratorio tipo B (VSR-B) asociados a sibilancias suman en su conjunto 60% de los casos de los pacientes que acuden al Hospital Infantil de México con cuadros infecciosos con sibilancias.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio de cohorte analítico y descriptivo, de un grupo de pacientes que acuden al HIM por cuadros de IVRS con sibilancias, en el que se identificaran los virus asociados.

Se incluirán en el estudio las muestras de pacientes que presenten cuadros infecciosos respiratorios en el periodo de septiembre de 2014 hasta marzo 2015.

Se realizó una base de datos relacionada con la sintomatología y evolución de los pacientes con infecciones de vías respiratorias. Las muestras fueron analizadas para los siguientes virus: Adenovirus; Bocavirus; Coronavirus; Enterovirus (Echovirus); Influenza virus A, B, y C; Metapneumovirus (subtipos A y B); Parainfluenza virus 1, 2, 3, y 4 (subtipos A y B); Rhinovirus; Virus Sincitial Respiratorio tipo A (VSR-A); Virus Sincitial Respiratorio tipo B (VSR-B)

MATERIAL Y MÉTODOS

Toma de muestra: la muestra para estudio de virus será tomada por nasofaringe y lavado bronquial.

Esta descrito que el éxito del diagnóstico virológico depende principalmente de la calidad de la muestra, de las condiciones de su transporte y del almacenamiento de la muestra antes de procesarla en el laboratorio. Por lo que se instruyó a los médicos de la toma de muestra, sobre las medidas necesarias para las muestras obtenidas que fueron incluidas en el proyecto.

Las muestras para la detección directa de antígenos virales o de ácidos nucleicos, se tomaron dentro de los primeros 3 días del comienzo de los síntomas clínicos.

Muestra obtenida por nasofaringe:

Material:

- Tubos cónicos de polipropileno de 15 ml con tapón de rosca estériles, libres de ADNAsas y ARN asas, conteniendo 5 ml de solución balanceada de sales de Hanks' estéril.
- Hisopos de alginato de calcio estériles.
- Hielera conteniendo refrigerante para mantener las muestras a 4°C.
- Formato de la historia clínica.
- Guantes, cubrebocas, bata.
- Etiquetas.

Procedimiento:

El exudado nasofaríngeo fue para niños pequeños; la forma adecuada como se tomó y se obtuvo una buena muestra para la detección de virus respiratorios fue la siguiente:

- a) Recostamos al paciente y elevamos un poco su cabeza, se introdujo suavemente el hisopo de alginato de calcio, paralelo al paladar, casi en su totalidad hasta llegar a la nasofaringe; una vez ahí, se rotó suavemente el hisopo para frotar la pared de la nasofaringe (al frotar obtuvimos células infectadas por el virus) y se retiró cuidadosamente sin dejar de rotar. Esto se hizo para ambas narinas con diferente hisopo.
- b) Se introdujo la punta de ambos hisopos en el tubo cónico que contiene solución balanceada de sales de Hanks' estéril, el resto se cortó y se desechó, el tubo se cerró perfectamente y se mantiene a 4°C.
- c) Cada tubo se marcó colocando una etiqueta en la cual se escribe el nombre del paciente, la fecha y hora de la toma.
- d) Los tubos con las muestras se transportaron a 4°C, y se almacenaron hasta su procesamiento en el laboratorio a -70 °C..

Lavado nasofaríngeo.

Material:

- Tubos cónicos de polipropileno de 15 ml con tapón de rosca estériles, libres de ADNasas y ARN asas, conteniendo 5 ml de solución balanceada de sales de Hanks' estéril..
- Hielera conteniendo refrigerante para mantener las muestras a 4°C.
- Formato de la historia clínica.
- Guantes, cubrebocas, bata.
- Etiquetas.

Procedimiento:

- a) Con una jeringa estéril de 10 ml se introdujo 5 ml de solución balanceada de sales de Hanks' estéril en la fosa nasal, se mantuvo la cabeza del paciente hacia atrás,
- b) Se recolectó la solución en un contenedor estéril que se colocó bajo las fosas nasales, inclinando la cabeza del paciente hacia adelante.
- c) La solución recolectada, por medio de la jeringa, se agrega en el tubo cónicos de polipropileno de 15 ml con tapón de rosca estériles, libres de ADNasas y ARN asas.
- d) Cada tubo se marcó colocando una etiqueta en la cual se escribió el nombre del paciente, la fecha y hora de la toma.
- e) Los tubos con las muestras se mantuvieron a 4°C, hasta su procesamiento en el laboratorio.

Metodología para el procesamiento de muestras:

Se realizó la extracción de ADN/ARN a partir de las diferentes muestras, utilizando un mínimo de rendimiento de la extracción de 5-10 ng/μl de ADN/ARN.

Protocolo de la Extracción:

1. Incluyó con cada serie de muestras un control negativo, constituido por 200 μl de solución de dilución (SD) y procesarlo igual que el resto de las muestras.
2. En el caso de los hisopos con la muestra que se encuentran en solución salina o el lavado nasofaríngeo, se agitaron en vortex durante 30 segundos, en su caso se retiraron los hisopos y se tomó 200 μl de muestra clínica.
3. Añadió 600 μl de solución de extracción de muestras líquidas (SEML), mezcló invirtiendo los tubos varias veces, e incubar 15 min. a temperatura ambiente. Añadir 600 μl de isopropanol (IP), almacenado a -20°C; mezclar invirtiendo los tubos varias veces y centrifugar, preferiblemente a 4°C, a 13000 rpm durante 20 min.
4. Aspiró el sobrenadante con micropipeta de 1000 μl o pipetas de transferencia para eliminar el sobrenadante, y el resto de sobrenadante retirar empleando una micropipeta de menor volumen.

5. Añadió 1000 µl de etanol al 70% (DE), almacenado a -20°C. Agitar ligeramente para limpiar el precipitado del fondo.
6. Centrifugó a 4°C, a 13000 rpm durante 15 min.
7. Eliminó el sobrenadante cuidadosamente como se indica en el paso 4. Dejar secar perfectamente en la campana durante 15 ó 20 min. hasta que no queden residuos de etanol. Antes de resuspender la muestra, comprobar que no existan restos de etanol.
8. Resuspendió en 20 µl de SD y cuantificar la concentración en nanofotómetro.

Amplificación por RT-PCR

Se trabajó en el área pre-PCR de preparación de los tubos de amplificación, en campana.

Se anexó el ADN/ARN en el Área pre-PCR de adición del material extraído, siempre en campana. Durante el proceso se mantuvo los tubos separados y en hielo.

Protocolo de la Reacción de Amplificación:

1. Descongeló y mantuvo en hielo, por cada muestra que se vaya a analizar, dos tubos de amplificación. Uno incoloro que contiene los reactivos necesarios para la amplificación de Coronavirus, Metapneumovirus (subtipos A y B), Parainfluenza 1, 2, 3 y 4, virus sincitial respiratorio A. El tubo coloreado contiene los reactivos necesarios para amplificar Adenovirus, Bocavirus, Enterovirus (Echovirus), virus Influenza A, B y C, Metapneumovirus, Rhinovirus y virus sincitial respiratorio B.
 2. Centrifugó unos segundos los tubos de reacción en la microcentrífuga para que quede todo el líquido en el fondo del tubo.
 3. Añadió 2 µl de la mezcla de enzima a ambos tubos de amplificación.
 4. Añadió 5 µl del ARN/ADN extraído a cada uno de los tubos de reacción, y resuspender varias veces con la micropipeta. Dejar los tubos en el hielo.
 5. Programó el termociclador con los siguientes ciclos de temperaturas:
 - 1 ciclo a 45°C durante 45 min
 - 1 ciclo a 95°C durante 15 min
 - 45 ciclos:
 - 95°C durante 0,5 min
 - 50°C durante 1,5 min
 - 68°C durante 1,0 min
 - 1 ciclo a 68°C durante 10 min
 - 4°C continuo hasta retirar los tubos.
- Colocó los tubos de reacción en el termociclador y arrancar el programa.
La duración de la amplificación fue de aproximadamente unas 5 horas.

Visualización del producto amplificado

Protocolo de la Visualización en Array Tubes (AT):

1.- Desnaturalización: se utilizó el termociclador para desnaturalizar los amplificados. Para este paso, colocamos los tubos en el termociclador, lo más separados posible, e incubar a 95 °C durante 8 min. Programó en el termociclador 15 minutos para que una vez transcurridos los 10 min. los amplificados sigan a 95 °C. Sacó los tubos de la incubación a 95 °C y colocó inmediatamente en un recipiente con hielo.

2.- Preparación de la Solución TL diluida:

- Para 48 muestras, añadir 6 ml de Solución TL a 54 ml de agua destilada.

3.- Pre-lavado del tubo AT: añadió 300 µl de Solución TL diluida a cada AT e invertir el tubo 10-15 veces. Desechó la Solución TL diluida con pipeta o pipeta de transferencia. Repetir este paso de lavado una vez más. Este paso fue necesario para lavar los tubos que vienen envasados, antes de añadir la muestra. El tubo quedó sin restos de la solución de lavado, para ello también secamos las tapas, pero en ningún caso se deben dejar los tubos secos durante mucho tiempo.

4.- Hibridación: Una vez desnaturalizados los productos de PCR, añadimos 100 µl de Solución SH atemperada, evitando que se forme espuma, a cada tubo AT perfectamente identificado. Añadir al tubo AT 3 µl del

amplificado del tubo incoloro y otros 3 µl del coloreado de la muestra correspondiente. Resuspender varias veces para que se mezcle con la SH, con cuidado de no tocar el cristal. Incubó en el termobloque durante 1 hora y media a 50°C, agitando a 550 rpm. Tras esta incubación, sacar los tubos y desechar la Solución SH cambiando punta o pipeta de transferencia en cada AT. Programó el termobloque a 30°C y en movimiento para su utilización posterior.

5.- Lavado: añadir 300 µl de Solución TL diluida a cada tubo AT e invertir los tubos de 10-15 veces. Desechar la Solución TL diluida con micropipeta o pipeta de transferencia. Si el termobloque no hubiera llegado a los 30°C se dejan los tubos con Solución TL diluida hasta que el termobloque alcance la temperatura

6.- Bloqueo y conjugado: 15 minutos antes de concluir la hibridación, se preparó la solución CJ diluida y mantener en hielo. Antes, se cndrifugó la solución CJ durante 10 segundos. A continuación, preparar la solución CJ diluida, mezclando en un tubo 100 µl de Solución DC y 1 µl de Solución CJ por cada AT (preparar mezcla para un AT más por cada diez, para compensar los errores de pipeteo). Se debe mezclar en vórtex la solución una vez diluida para homogenizar. Añadir al tubo AT 100 µl de Solución CJ diluida. Incubar durante 15 minutos exactos a 30°C, agitando a 550 rpm. Tras esta incubación, desechar inmediatamente la Solución del tubo AT con micropipeta o pipeta de transferencia. Bajamos la temperatura del termobloque a 25 °C para su utilización en el paso 9.

7.- Lavado: Añadir 300 µl de Solución TL diluida a cada tubo AT e invertir los tubos de 10-15 veces, desechar la solución con micropipeta o pipeta de transferencia. Si este lavado no se realiza inmediatamente tras los 15 min a 30°C, puede causar una señal de lectura no legible.

8.- Lavado: Este lavado es el más importante. Añadir 300 µl de Solución TL diluida a cada tubo AT e invertir los tubos de 10-15 veces. Desechar la Solución TL con micropipeta o pipeta de transferencia. Es importante que no queden restos de Solución CJ ya que ésta reaccionaría con la Solución RE dando lugar a una señal inespecífica. Es muy importante no tocar el cristal.

9.- Revelado con Solución RE: Se recomendó trabajar en tandas de 12 tubos AT. Esta solución se mantuvo en hielo, sacarla en el momento de su uso y devolverla al hielo tras su uso. Quitar la solución TL, añadir 100 µl de solución RE al tubo AT e incubar 10 minutos a 25 °C en el termobloque sin agitación.

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes que asisten al Hospital infantil de México Federico Gómez, por la presencia de cuadro de infección de vías respiratorias con sibilancias al momento de toma de muestra.
- Pacientes que ingresen por el servicio de Clasificación o Urgencias observación, con las características citadas anteriormente.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

- Pacientes que asisten al Hospital infantil de México Federico Gómez, con cuadro de infección de vías respiratorias sin sibilancias.
- Pacientes que asisten al Hospital infantil de México Federico Gómez con sibilancias sin cuadro de infección de vías respiratorias.
- Pacientes que se encuentren hospitalizados, con diagnóstico ya conocido de asma.
- Pacientes que no firmen consentimiento informado

VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida	Definición conceptual
VARIABLES DEMOGRAFICAS				
Género:	Catagórica	Nominal dicotómica	0= masculino 1= femenino	es el término técnico específico que alude al «conjunto de características diferenciadas que en este estudio, <i>asigna</i> a hombres y mujeres
Edad	Continua	Cuantitativa	años	Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de los individuos de este estudio.
Tabaquismo	Cualitativa	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	Si presentan o no, la adicción al tabaco , provocada principalmente por uno de sus componentes más activos, la nicotina .
RESPIRATORIAS				
Sibilancias	Catagórica	Nominal dicotómica	0=ausente 1= presente	Si hay la presencia o no, de un sonido silbante y chillón durante la respiración, que ocurre cuando el aire se desplaza a través de los conductos respiratorios estrechos en los pulmones
Rinorrea	Catagórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	Si presentan o no, un flujo o emisión abundante de líquido por la nariz, generalmente debido a un aumento de la secreción de mucosidad nasal
Estornudos	Catagórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	Si hay por lo menos un acto reflejo convulsivo de expulsión de aire desde los pulmones a través de la nariz, fundamentalmente, y, eventualmente, por la boca, o no lo presentan.
Tos	Catagórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	Si hay o no, contracción espasmódica repentina y a veces repetitiva de la cavidad torácica que nos da como resultado una liberación violenta del aire de los pulmones, lo que produce un sonido característico
Disnea	Catagórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	dificultad respiratoria que se suele traducir en falta de aire, y de características como el tiraje intercostal, disociación toraco abdominal, retracción xifoidea, aleteo nasal o no presentan ninguno de estos síntomas.
ENFERMEDADES ALERGICAS RELACIONADAS				
Asma	Catagórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1= presente	Si hay diagnóstico o no, de enfermedad crónica del sistema respiratorio caracterizada por vías respiratorias hiperreactivas (es decir, un incremento en la respuesta bronco constrictora del árbol bronquial)

Dermatitis atópica	Categórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1=presente	Si presentan o no, una enfermedad inflamatoria crónica recidivante de la piel, intensamente pruriginosa, que afecta fundamentalmente las superficies flexoras de codos y rodillas, el cuero cabelludo, la cara y el torso
Rinitis alérgica	Categórica	Nominal dicotómica	0= ausente 1=presente	Si presentan o no, una reacción de las membranas de la mucosa de la nariz (nasal) después de una exposición a partículas de polvo, de polen, algunas veces al frío, u otras sustancias que perjudican al que sea alérgico

ANÀLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaran medidas de tendencia central y dispersión, la diferencia entre las variables se realizara por medio de una prueba de Ch2

RESULTADOS

Tabla 1. *Número de virus detectados con Infección de vías respiratorias altas.*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	63	48.8
1	48	37.2
2	16	12.4
3	2	1.6
TOTAL	129	100

IDX. IVRA

La tabla 1, muestra lo resultados de los virus detectados que se obtuvieron con el diagnóstico de Infección de vías respiratorias altas, con un total de 129 pacientes. No se pudo demostrar la presencia de virus en 63 pacientes (48.8%), sin embargo en 48 pacientes (37.2 %) se pudo detectar 1 virus durante el curso de la enfermedad, para 16 pacientes (12.4 %) se detectaron 2 virus simultáneos y para 2 pacientes (1.6 %) se detectaron la presencia de 3 virus.

TABLA 2. *Los virus totales detectados con mayor frecuencia en infección de vías respiratorias altas*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Negativo	63	48.8
VSR-A	4	3.1
VSR-B	6	4.7
Rhinovirus	17	13.2
Bocavirus	2	1.6
Parainfluenza-2	1	0.8
Parainfluenza-3	5	3.9
VSR-A + VSR-B	3	2.3
Parainfluenza-4	1	0.8
VSR-A+ Bocavirus	2	1.6
Influenza- A- H1N1	4	3.1
Influenza-A-H3N2	2	1.6
Adenovirus	1	0.8
Coronavirus	2	1.6
Influenza B	3	2.3
Influenza C	1	0.8
TOTAL	129	100

IDX: IVRA

La tabla 2 nos muestra con un total de 129 pacientes, los virus obtenidos con mayor frecuencia dentro de el protocolo realizado con diagnóstico de infección de vías respiratorias altas, obteniendo de 63 pacientes (48.8%) sin aislamiento viral, Los principales virus detectados con mayor frecuencia, fueron en 17 pacientes (13.2%) la presencia de Rhinovirus como el agente colonizador, en segundo lugar con 6 pacientes (4.7%) se detectó a VSR-B, y 8 pacientes (6.2 %) tuvieron la presencia a la par de VSR-A e Influenza H1N1.

TABLA 3. *Infección de virus detectados con diagnóstico de infección de vías respiratorias bajas.*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	342	47.9
1	277	38.8
2	82	11.5
3	13	1.8
TOTAL	714	100

IDX. IVRB

La tabla 3 muestra la frecuencia de los virus detectados en 714 pacientes con infección de vías respiratorias bajas. En donde no se pudo demostrar la presencia viral en 342 pacientes (47.9%), sin embargo en 277 pacientes (38.8 %) se aisló un solo virus, en 82 pacientes (11.5 %) se detectaron 2 virus y en 13 pacientes (1.8%) se detectaron 3 virus.

Tabla 4 *Virus totales detectados con infección de vías respiratorias bajas.*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Negativo	342	47.9
VSR-A	31	4.3
VSR-B	46	6.4
Rhinovirus	88	12.3
Bocavirus	9	1.3
Parainfluenza-1	7	1
Parainfluenza-2	4	0.6
Parainfluenza-3	31	4.3
VSR-A + VSR-B	25	3.5
Parainfluenza-4	4	0.6
Metapneumovirus-A	4	0.6
VSR-A+ Bocavirus	12	1.7
Metapneumovirus-B	8	1.1
Influenza- A- H1N1	16	2.2
Influenza-A-H3N2	2	0.3
Adenovirus	9	1.3
Coronavirus	3	0.4
Enterovirus	14	2
Influenza C	5	0.7
TOTAL	714	100

DX: IVRB

La tabla 4 muestra a 714 pacientes en total con diagnóstico de Infección de vías respiratorias bajas, realizando paneles virales a cada uno de ellos y no detectando virus en 342 pacientes (47.9%), y se puede mostrar el virus que con mayor frecuencia se encuentra que es el Rhinovirus presente en 88 pacientes (12.3%), en segundo lugar el VSR B con 46 pacientes (6.4%) y con la misma frecuencia con 31 pacientes (4.3%) VSR A y Parainfluenza 3.

Tabla 5. Numero de virus detectados en pacientes con diagnóstico previo de Asma y/o Alergia.

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	21	41.2
1	23	45.1
2	5	9.8
3	2	3.9
TOTAL	51	100

DX ASMA/ALERGIA

La tabla 5, demuestra el número de virus detectados en 51 pacientes con diagnóstico de Asma/ Alergia. Sin embargo no se pudo demostrar la presencia de algún virus en 21 pacientes (41.2%) pero detectamos 1 virus en 23 pacientes (45.1 %), así como en 5 pacientes (9.8%) la presencia de 2 virus y en 2 pacientes (3.9%) la presencia de 3 virus.

Tabla 6. *Virus totales detectados en pacientes con diagnósticos en Asma/ Alergia.*

	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Negativo	21	41.2
VSR A	3	5.9
VSR B	2	3.9
Rhinovirus	11	21.6
Parainfluenza 3	1	2
Influenza A H2N3	2	3.9
Coronavirus	3	5.9
Enterovirus	2	3.9
Influenza B	1	2
TOTAL	51	100

La tabla 6, se muestran los virus totales detectados a 51 pacientes con diagnóstico de Asma/Alergia, sin poder demostrar la presencia de algún tipo de virus en 21 pacientes (41.2%) sin embargo Rhinovirus es detectado en 11 pacientes (21.6%) como virus más frecuente, en segundo lugar y con la misma frecuencia de 3 pacientes (5.9%) se encuentran Coronavirus y VSR A y enterovirus en menor frecuencia sin embargo presente en 2 pacientes (3.9%) Enterovirus (3.9%) e Influenza A H2N3 (3.9%).

Tabla 7. *Numero de virus detectados en pacientes con sibilancias vs los que no la presentan.*

		SIBILANCIAS		TOTAL
		SI	NO	
0	661 (51.0%)	28 (43.8%)	22 (27.8%)	711 (49.4%)
1	463 (35.7%)	28 (43.8%)	49 (62.0%)	540 (37.5%)
2	154 (11.9%)	6 (9.4%)	8 (10.1%)	168 (11.7%)
3	19 (1.5%)	2 (3.1%)	0 (0%)	21 (1.5%)
Total	1297 (100.0%)	64 (100.0%)	79 (100.0%)	1440 (100.0%)

En la tabla 7 se muestra en 1297 pacientes, la detección de virus asociados con sibilancias vs no sibilancias, no detectando en 661 pacientes (51%) algún virus asociado, aunque estos individuos presentaban sibilancias 28 pacientes (43.8%). Se pudo demostrar la presencia de 1 virus asociado en 463 pacientes (35.7%) de los cuales presentaban 28 pacientes con sibilancias (43.8%). También se demostró la presencia de 2 virus simultáneos en 154 pacientes (11.9%) mientras que, de estos individuos 6 pacientes presentaban sibilancias (9.4%). Por último, se detectaron 3 virus simultáneos en 19 pacientes (1.5%) y dentro de este grupo, presentaban sibilancias 2 pacientes (3.1%).

Tabla 8. *Virus totales asociados en pacientes con presencia de sibilancias vs los no sibilantes.*

Virus	Pacientes que presentaban virus	Sibilantes	No sibilantes	Total
Negativo	661 (51.0%)	28 (43.8%)	22 (27.8%)	711 (49.4%)
VSR_A	48 (3.7%)	5 (7.8%)	1 (1.3%)	54 (3.8%)
VSR_B	71 (5.5%)	5 (7.8%)	12 (15.2%)	88 (6.1%)
RHINOVIRUS	148 (11.4%)	7 (10.9%)	17 (21.5%)	172 (11.9%)
BOCAVIRUS	22 (1.7%)	1 (1.6%)	4 (5.1%)	27 (1.9%)
PARAINFLUENZA_1	9 (0.7%)	0 (.0%)	0 (.0%)	9 (0.6%)
PARAINFLUENZA_2	5 (0.4%)	1 (1.6%)	0 (.0%)	6 (0.4%)
PARAINFLUENZA_3	57 (4.4%)	1 (1.6%)	3 (3.8%)	61 (4.2%)
VSR_A + VSR_B	45 (3.5%)	0 (.0%)	1 (1.3%)	46 (3.2%)
PARAINFLUENZA_4	6 (0.5%)	0 (.0%)	0 (.0%)	6 (0.4%)
METAPNEUMOVIRUS_A	9 (0.7%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	11 (0.8%)
VSR_A + BOCAVIRUS	18 (1.4%)	0 (.0%)	1 (1.3%)	19 (1.3%)
METAPNEUMOVIRUS_B	11 (0.8%)	2 (3.1%)	5 (6.3%)	18 (1.2%)
INFLUENZA_A_H1N1	25 (1.9%)	1 (1.6%)	0 (.0%)	26 (1.8%)
INFLUENZA_A_H3N2	10 (0.8%)	3 (4.7%)	0 (.0%)	13 (0.9%)
ADENOVIRUS	13 (1.0%)	1 (1.6%)	1 (1.3%)	15 (1.0%)
CORONAVIRUS	8 (.6%)	2 (3.1%)	0 (.0%)	10 (.7%)
ENTEROVIRUS	13 (1.0%)	0 (.0%)	4 (5.1%)	17 (1.2%)
INFLUENZA_A	2 (.2%)	0 (.0%)	0 (.0%)	2 (.1%)
INFLUENZA_B	12 (.9%)	0 (.0%)	1 (1.3%)	13 (.9%)
INFLUENZA_C	1 (.1%)	0 (.0%)	0 (.0%)	1 (.1%)
TOTAL	1194 (100.0%)	58 (100.0%)	73 (100.0%)	1325 (100.0%)

La tabla 8 demuestra que en 1194 pacientes (100%) presentaban los virus algún tipo de virus, de ahí hay porcentajes en los cuáles hay pacientes que presentan sibilancias y hay pacientes que no presentan sibilancias. Aunque no se pudo demostrar la presencia de algún tipo de virus en 661 pacientes (51%). Pero dentro de estos individuos, 28 pacientes (43.8%) presentaban sibilancias. Se superpone como virus más frecuente el Rinovirus detectado en 148 pacientes (11.4%) y de esos pacientes, 7 (10.9%) presentaban sibilancias. En segundo orden de frecuencia se encuentra VSR-B, detectado en 71 pacientes (5.5%) y de los cuales 5 pacientes (7.8%) también presentaban sibilancias. En tercer lugar en orden de frecuencia, encontramos a 57 pacientes (4.4%) con detección de Parainfluenza 3, presentando sibilancias 1 paciente (1.6%). Sin embargo en influenza A H3N2, en 10 pacientes detectados, hay mayor frecuencia de sibilantes con 3 pacientes (4.7%).

DISCUSIÓN

Las infecciones virales desencadenan sibilancias agudas en niños pequeños y exacerbaciones del asma en niños mayores. Sin embargo conocemos poca información acerca del papel de los virus en asma crónica persistente en la ausencia de una exacerbación. Los niños con asma pueden ser más susceptibles a los efectos de los virus y las infecciones virales respiratorias recurrentes frecuentes que podrían conducir a una respuesta inflamatoria en curso.

Por lo tanto la incidencia de las infecciones por Rinovirus, Virus Sincitial Respiratorio y Parainfluenza estén presentes, en la mayoría de los casos, y es menor en los pacientes que presentan sibilancias que en los controles normales. Sin embargo también el número detectado de virus en sibilantes fue menor a lo esperado.

De cualquier forma hubo detección de virus, durante el periodo de sibilancias. Probablemente pudiera estar correlacionado, a que posteriormente formará parte de un diagnóstico de Asma.

Los estudios epidemiológicos no proporcionan apoyo consistente, sin embargo el estudio aquí realizado, debería tener el seguimiento adecuado a largo plazo para poder evidenciar, si la exposición temprana a infecciones, será un desarrollador para adquirir Asma.

El papel de los virus tradicionales, como VSR, Rinovirus, Parainfluenza, tuvieron mayor participación que los virus no tradicionales como Metapneumovirus, Coronavirus, Bocavirus.

Dentro de los pacientes infectados Rinovirus, fue el germen que con mayor frecuencia estuvo presente, en infecciones del tracto respiratorio. Aunque no hay estudios que concluyan que sea un gran disparador inmunológico para el desarrollo de respuesta temprana del sistema inmunológico. Dentro de los paneles virales realizados, se pudo demostrar con mayor casos de sibilantes.

CONCLUSIÓN

En conclusión, podemos observar que de un cuadro respiratorio que cursa con sibilancias, no podemos demostrar que a pesar de tener un agente etiológico viral, sea un factor para desencadenar el desarrollo de sibilancias recurrentes o el desarrollo de atopia o asma. Por lo que se necesitará de un seguimiento de esta base de datos a lo largo del tiempo. Sin embargo el papel asociado a los virus respiratorios, juega un importante papel en cuanto a la asociación de infección respiratoria y sibilancias. Podemos afirmar que los virus poco tradicionales o no comunes, no tienen mayor importancia sobre los tradicionales y continuaran siendo una gran causa para ingresos hospitalarios, pero no podemos demostrar si jugará un papel importante en el sistema inmunológico, ya que cómo hemos dicho anteriormente, es necesario el seguimiento de esta base de datos para implementación de medidas preventivas de salud, o para investigación, acerca del comportamiento de los virus en la hiperreactividad bronquial.

CRONOGRAMA

Búsqueda de información	Julio 2013
Elaboración de la pregunta de investigación	Septiembre 2013
Portafolio	Octubre 2013
Desarrollo del proyecto	Enero 2014
Recolección de muestras	Septiembre 2014
Recolección de muestras	Octubre 2014
Recolección de muestras	Noviembre 2014
Recolección de muestras	Diciembre 2014
Recolección de muestras	Enero 2015
Captura de información	Febrero 2015
Análisis estadístico	Marzo 2015
Interpretación de resultados	Mayo 2015
Conclusión	Junio 2015

REFERENCIAS:

1. Dr. Alberto F. Maffey, Dra. Carolina M. Venialgo, Dra. Paola R. Barrero, Bioq. Valentina A. Fuse, Bioq. María de los A. Márques, Dra. Mariana Saia: Nuevos virus respiratorios en niños de 2 meses a 3 años con sibilancias recurrentes, Arch Argent Pediatr 2008; 106(4):302-309
2. E. Behrman Richard, m: Kliegman Robert. Compendio de Pediatría, Aparato Respiratorio. Cuarta edición 2002; 567-613.
3. Bacharier, A. Boner, K.-H. Carlsen, Diagnóstico y tratamiento del asma en adolescente y niños: informe del consenso PRACTALL: Allergy 2008, 63; 5-34.
4. Heymann PW, Platts-Mills TA, Johnston SL. Role of viral infections, atopy and antiviral immunity in the etiology of wheezing exacerbations among children and young adults. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:S217.
5. Denny FW Jr. The clinical impact of human respiratory virus infections. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:S4.
6. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic beta coronavirus causing SARS-like disease. Clin Microbiol Rev 2015; 28:465.
7. VSR Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus activity--United States, 1999-2000 season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49:1091.
8. Fox JP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle Virus Watch. VII. Observations of adenovirus infections. Am J Epidemiol 1977; 105:362.
9. Dra. Analía Villalba, Dr. Alejandro M. Teper y Dra. Alicia S. Mistchenko Tuomas Jartti, María Paul-Anttila, Pasi Lehtinen, Vilhelmiina Parikka, Tytti Vuorinen, Olli Simell and Olli Ruuskanen: Systemic T-helper and T-regulatory cell type cytokine responses in rhinovirus vs. respiratory syncytial virus induced early wheezing: an observational study, Respiratory Research 2009, 10:85
10. Regina Ęmuzytė, Regina Firantienė, Rasa Petraitytė, Kęstutis Sasnauskas: Human rhinoviruses, allergy, and asthma: a clinical approach: Medicina (Kaunas) 2009; 45
11. James E. Gern, MD: Mechanisms of virus induced Asthma: J Pediatr 2003; 142:S9-S14).
12. Nathan W. Bartlett, Gary R. McLean, Yoon-Seok Chang and Sebastian L. Johnston: Genetics and epidemiology: asthma and infection; Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology 2009, 9:395-400
13. S Thavagnanam^{1, 2}, SN Christie^{1, 2}, GM Doherty^{1, 2}, PV Coyle³, MD Shields^{1, 2}, LG Heaney: Respiratory viral infection in lower airways of asymptomatic children Act Paediatr 2010 99, pp. 394-398
14. Wan C. Tan: Viruses in asthma exacerbations: Curr Opin Pulm Med 11:21-26