

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO-PUNO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

RESIDENTADO MEDICO



TRABAJO ACADEMICO

**INFLUENZA Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS EN LA REGION
PUNO: PREVALENCIA, CARACTERISTICAS CLINICO
EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES ASOCIADOS.**

JULIO 2016 -JUNIO 2017

PROYECTO DE INVESTIGACION

PRESENTADO POR

OSWALDO, MAMANI GONZALES

PARA OPTAR EL TITULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

PUNO – PERU

2019

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROG. S.E. RESIDENTADO MEDICO
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN

.....
ACTA DE EVALUACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION
.....

TITULO DEL PROYECTO:

INFLUENZA Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS
EN LA REGION PUNO: PREVALENCIA, CARAC-
TERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS Y
FACTORES ASOCIADOS, JULIO DEZ 2016 Y
JUNIO DEL 2017

RESIDENTE:

OSWALDO MAMANI GONZALES

ESPECIALIDAD:

PEDIATRIA

Los siguientes contenidos del proyecto se encuentran adecuadamente planteados

CONTENIDOS	ADECUADAMENTE PLANTEADOS	
	SI	NO
Caratula	X	
Índice	X	
1. Título de la investigación	X	
2. Resumen	X	
3. Introducción	X	
3.1. Planteamiento del problema	X	
3.2. Formulación del problema	X	
3.3. Justificación del estudio	X	
3.4. Objetivos de investigación (general y específicos)	X	
3.5. Marco teórico	X	
3.6. Hipótesis	X	
3.7. Variables y Operacionalización de variables	X	
4. Marco Metodológico	X	
4.1. Tipo de estudio	X	
4.2. Diseño de Contrastación de Hipótesis	X	
4.3. Criterios de selección	X	
4.4. Población y Muestra	X	
4.5. Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.	X	
5. Análisis Estadístico de los Datos	X	
6. Referencias bibliográficas	X	
7. Cronograma	X	
8. Presupuesto	X	
9. Anexos (Instrumentos de recolección de información. Consentimiento Informado, Autorizaciones para ejecución del estudio	X	

Observaciones:

.....
.....
.....
.....

En merito a la evaluación del proyecto investigación, se declara al proyecto:

a) APROBADO (X)

Por tanto, debe pasar al expediente del residente para sus trámites de titulación)

b) DESAPROBADO ()

Por tanto, el residente debe corregir las observaciones planteadas por la coordinación de investigación y presentarlo oportunamente para una nueva revisión y evaluación.

Puno, a los 06 días del mes de NOVIEMBRE del 2017.



Vo.Bo. DIRECTOR
Prog. S.E. Residentado medico

Dr. Felix Gomez
DIRECTOR
Prog. S.E. Residentado Médico

COORDINADOR DE INVESTIGACION
Prog. S.E. Residentado medico

MSc. FREDY PASSARA ZEBALLOS
Salubrista-Epidemiólogo
CMP. 23856

c.c. Archivo

INDICE

1. TITULO:	5
2. RESUMEN.....	5
3. INTRODUCCION.....	6
3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
3.2. FORMULACION DEL PROBLEMA	10
3.3. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO	11
3.4. OBJETIVOS	12
GENERAL.....	12
ESPECIFICOS.....	12
3.5. MARCO TEORICO.....	12
ANTECEDENTES	12
BASE TEORICA	17
3.6. HIPOTESIS	42
3.7. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.....	43
4. MARCO METODOLOGICO.....	44
4.1. TIPO DE ESTUDIO	44
4.2. DISEÑO DE ESTUDIO	45
4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN	45
4.4. POBLACION Y MUESTRA.....	45
4.5. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS	46
5. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS.....	47
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	49
7. CRONOGRAMA	51
8. PRESUPUESTO.....	51
9. ANEXOS	53

1. TITULO:

INFLUENZA Y OTROS VIRUS REPIRATORIOS EN LA REGION PUNO: PREVALENCIA, CARACTERISTICAS CLINICO EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES ASOCIADOS, JULIO 2016 A JUNIO 2017

2. RESUMEN

El presente estudio considera como problema de investigación el desconocimiento de la Prevalencia y las características Clínico-Epidemiológicas de la Infecciones respiratorias agudas por influenza y otros virus respiratorios, en la Región Puno.

En países tropicales como el nuestro la influenza, se presenta todo el año con incrementos en invierno y a finales de año.

En la Región Puno, por tener un clima frío, la influenza se presenta durante todo el año y se incrementa en la temporada de frío, es decir, entre los meses de Abril a Agosto. En Puno desde hace muchos años atrás las Infecciones agudas respiratorias constituyen la primera causa de consulta externa en todos los grupos de edad. El objetivo será Determinar la prevalencia y cuales son características clinico-epidemiologicas y factores asociados de las infecciones respiratorias por Influenza y otros virus respiratorios en la Región Puno, entre julio 2016 a junio 2017. El tipo de estudio será observacional analítico y retrospectivo. El diseño consta de dos partes, la primera corresponde a diseño de corte transversal, porque se calculara la prevalencia de las IRAS por Influenza y otros virus respiratorios, y la descripción clínico epidemiológica de las mismas; y la segunda parte corresponde a un diseño de casos y controles, en el cual los casos serán los pacientes con IRA positivos a Influenza u otro virus respiratorio y los controles serán los paciente con IRA negativos a virus respiratorios. La población serán todos los casos de IRA en la región Puno entre Julio del 2016 y Junio del 2017. No se calculará tamaño de muestra, ya que ingresaran al estudio todos los pacientes de la región Puno que además de tener el diagnóstico de IRA, tienen un resultado de laboratorio para virus respiratorios. Se utilizará una ficha de recolección de datos, en la cual se consignará todas las variables de estudio. Para la recolección de datos se coordinará con el director de Epidemiología y Jefe del Laboratorio referencial

de la DIRESA Puno para tener acceso a la información. Luego se revisarán los archivos donde se registran los casos de IRAS en la Dirección de Epidemiología y los resultados de laboratorio de la DIRESA y se procederá al llenado de la ficha de investigación del presente estudio. Para el análisis estadístico, primero se determinara la prevalencia de IRA por Influenza y otros virus respiratorios, para ello se dividirá el número de casos con IRA por Influenza y otros virus respiratorios positivos a laboratorio entre el total de IRAS reportadas durante el periodo y lugar de estudio y esto se multiplicara por 100; se realizara el análisis de acuerdo a lo estipulado para un estudio de casos y controles. Se conformarán 2 grupos de estudio: Casos, estará constituido por los pacientes con IRA por Influenza u otros virus respiratorios positivos a laboratorio. Controles, estará constituido por los pacientes con IRA viral negativo a laboratorio. Se calculará la razón de productos cruzados (OR); luego, Se medirá la fuerza de asociación entre las variables en estudio (factores asociados) y la IRA (efecto). Para medir la fuerza de asociación entre el factor y el efecto se utilizará el Riesgo relativo (OR), el respectivo intervalo de confianza (IC) y el valor de p. Para medir la significancia estadística se calculará el valor de p Maentel Haenzel.

3. INTRODUCCION

3.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La incidencia global de las IRA en los países en desarrollo se presenta entre 30 y 60% en niños, y se estima que cada niño sufre de 4 a 6 episodios cada año y cerca del 10% de estos sonos severos y requieren hospitalización, lo que implica una demanda elevada de atención médica. Respecto a la mortalidad, se estima que las IRA son responsable de 4 millones de muertes anualmente en niños menores de 5 años, principalmente en países en vías de desarrollo como Asia, África y América Latina. (1) (2)

En un estudio en 42 países en vías de desarrollo, la mortalidad fue del 14-24% en los menores de 5 años. En los países desarrollados estas enfermedades también causan del 12 al 19% de las muertes infantiles, siendo la incidencia global de infección respiratoria similar para ambos, la diferencia radica en el mayor número de infecciones bajas graves. (3) (4)

En el departamento de Puno se presentan anualmente un promedio de 110,284. casos de Iras, y además no se conoce a ciencia cierta cuál es la etiología de estas afecciones, por lo tanto, el manejo clínico que se realiza a estos pacientes es con antibioticoterapia, asumiendo que se trata de una afección bacteriana, este manejo se realiza a todo nivel, tanto en los hospitales públicos, clínicas privadas y consultorios particulares.

Por lo tanto se considera que la identificación del virus causal es útil y necesaria para evitar el tratamiento empírico con antibióticos; realizar un uso adecuado de los fármacos antivirales; limitar la propagación nosocomial en el caso de hospitalización; suministrar la información clínica, epidemiológica y virológica necesaria para formular las actuaciones preventivas y las recomendaciones terapéuticas y finalmente para reducir los costes derivados del manejo clínico del paciente y además poder identificar nuevas cepas circulantes, especialmente del virus de la influenza. (5)

Además, es importante tener en cuenta que ante los escenarios epidemiológicos actuales es posible prever una nueva pandemia de influenza, pero no es factible determinar cuándo ocurrirá. Hoy en día dos de las tres condiciones generales para el inicio de una pandemia se han cumplido: la emergencia de un nuevo virus de influenza aviar y su habilidad para replicarse en humanos causando enfermedad grave. El cumplimiento de la tercera condición, esto es, que el virus obtenga la propiedad de transmisión eficiente humano-humano, podría condicionar el inicio de la próxima pandemia de influenza. La gripe se considera una enfermedad emergente, por la capacidad que tiene el virus de influenza A, de variar antigénicamente sus glicoproteínas externas y burlar así la inmunidad adquirida por la población. Se considera actualmente como una enfermedad emergente y re-emergente, debido a la amplia circulación de variantes antiguas y nuevas entre la población mundial. A partir de 1997, se comienzan a detectar y reportar los brotes de Influenza Aviar (H5N1) en humanos, en varios países del mundo, y la aparente endemicidad de este subtipo en el Sudeste Asiático constituye y continuará siendo un riesgo para la Salud Pública a nivel mundial. Por otra parte, está la preparación y el compromiso de la comunidad científica internacional en mejorar tempranamente algunas deficiencias y obtener logros importantes en los Sistemas Nacionales de Vigilancia; uno de los primordiales lo constituye el

hallazgo o detección de nuevos virus antes del comienzo de la pandemia, que permitirá disponer de tiempo para organizar una respuesta adecuada. Con respecto a lo anterior, es de gran utilidad revisar los aspectos generales de esta enfermedad y tener al día los avances que se tienen con respecto a una vacuna como prevención, así como su tratamiento oportuno para evitar defunciones, sobre todo en los grupos de población más vulnerables como lo son los menores de 5 años, los mayores de 60 años, y aquellos que se encuentran inmunocomprometidos por alguna enfermedad crónico-degenerativa. (6)

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad en el mundo, particularmente en la población infantil, que puede experimentar múltiples episodios de IRA al año. Los virus son los principales agentes etiológicos de la mayoría de IRA, siendo los más frecuentes los rinovirus (RNV), el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la Influenza (VI), el virus para influenza (VPI), el adenovirus (ADV) y el enterovirus (ENTV). Tradicionalmente, el diagnóstico de estas infecciones se ha basado en el aislamiento e identificación del virus causal en cultivo celular o a través de la detección de sus antígenos, mediante la utilización de técnicas de inmunofluorescencia directa. Una gran proporción de las infecciones respiratorias ha quedado clásicamente sin diagnosticar utilizando estos métodos. Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las principales causas de morbilidad en el mundo, particularmente en la población infantil, que puede experimentar múltiples episodios de IRA al año. Los virus son los principales agentes etiológicos de la mayoría de IRA, siendo los más frecuentes los rinovirus (RNV), el virus respiratorio sincitial (VRS), el virus de la Influenza (VI), el virus para influenza (VPI), el adenovirus (ADV) y el enterovirus (ENTV). Tradicionalmente, el diagnóstico de estas infecciones se ha basado en el aislamiento e identificación del virus causal en cultivo celular o a través de la detección de sus antígenos, mediante la utilización de técnicas de inmunofluorescencia directa. Una gran proporción de las infecciones respiratorias ha quedado clásicamente sin diagnosticar utilizando estos métodos.

El cuadro clínico de las IRA, que puede manifestarse desde síntomas leves de las vías respiratorias altas en pacientes ambulatorios a la hospitalización por

neumonía grave, no suele ser específico para cada tipo de virus. Por otro lado, la definición de síndrome gripal varía entre los diferentes programas de vigilancia en todo el mundo. Se caracteriza por un período de incubación corto de 24h-48h y un comienzo brusco predominando, durante los primeros días, las manifestaciones sistémicas sobre las respiratorias. Habitualmente los enfermos presentan fiebre elevada (39-40°C), tos, cefalea, mialgias y quebrantamiento general. Los virus de la gripe son los principales responsables del síndrome gripal. Sin embargo, la infección por otros virus respiratorios puede cursar con un cuadro clínico similar, en especial por el VRS y otros virus, lo que hace difícil asociar clínica y agente etiológico. (5)

Por otro lado, tenemos que en el mundo se han presentado muchas pandemias producida por el virus de la Influenza, así tenemos que la pandemia de “Gripe Española” se presentó entre 1918 y 1919, durante la Primera Guerra Mundial. Al Perú llegó esta pandemia en marzo de 1919; sin embargo, no se cuentan con datos precisos sobre la mortalidad y letalidad causada en la población de nuestro país. Esta pandemia fue estudiada por el Dr. Aníbal Corvetto Bisagno, quien desgraciadamente adquirió la influenza y su salud se agravó seriamente.

La siguiente pandemia fue la de 1957, que se inició en febrero al norte de China y rápidamente se diseminó a todo el mundo, llegó al Perú en la segunda quincena de julio de ese mismo año. Esta pandemia fue documentada por los Dres. Roberto J. Cornejo Ubilluz y Jorge Villena Piérola. Los primeros casos se reportaron en las ciudades fronterizas con Chile (Tarata, Locumba y Tacna), desde Tacna, Yunguyo y Desaguadero en el departamento de Puno, se diseminó de sur a norte hasta llegar a Lima en la primera semana de agosto, las últimas ciudades afectadas fueron Iquitos, Tumbes y Chachapoyas a donde llegó la tercera semana de diciembre. Las tasas de ataque observadas fluctuaron entre 20 y 40% en la costa, mientras que, en la sierra, fluctuaron en alrededor del 70%. Se notificaron al Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, nombre con el que se conocía el Ministerio de Salud, 135 292 casos, con una tasa de ataque de 15 por cada 1000 habitantes. Durante esta pandemia en el Perú, se notificaron 1081 defunciones (Letalidad de 0,8%).

La otra pandemia se presentó en 1968, conocida como “La Gripe Asiática”, se extendió rápidamente por todo el mundo, la morbilidad fue muy alta; sin embargo, fue de menor letalidad que las anteriores. (7)

La Última pandemia del siglo XXI inició, oficialmente, el 21 de abril de 2009 con una publicación que dio a conocer dos casos de infección respiratoria aguda ocasionados por un nuevo tipo de influenza A, el cual posteriormente fue identificado como un virus de origen porcino con dos genes de linaje euroasiático. (8)

El primer caso de gripe porcina en Perú se detectó el 14 de mayo en una mujer de 27 años que retornó a Perú de Nueva York, mientras que el segundo caso se conoció el domingo y se trató de un ciudadano estadounidense de 38 años, residente en la ciudad sureña de Arequipa, que había retornado recientemente de su país. Entre el 2009 y el 2010 se reportaron en el Perú 10,059 casos, con 267 fallecidos, y en Puno se reportó 235 casos con 10 fallecidos. (9)

Es importante mencionar que en Puno se realiza la vigilancia centinela de Influenza y otros virus respiratorios, en el C.S. Simón Bolívar y Hospital Carlos Monge Medrano de Juliaca, con la finalidad de detectar oportunamente la circulación de una nueva cepa del virus de la Influenza, y así mismo aislar los virus respiratorios circulantes para ser enviados al INS y luego al CDC de Atlanta con la finalidad de fabricar la vacuna contra la Influenza estacional con virus propios del Hemisferio Sur de Mundo. (1)

3.2. FORMULACION DEL PROBLEMA

Las interrogantes básicas que nos planteamos fueron:

¿Cuál es la Prevalencia de Influenza y otros virus respiratorios en la región Puno entre Julio del 2016 y Junio del 2017?

¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los casos de Influenza y otros virus respiratorios en la región Puno entre Julio del 2016 y Junio del 2017?

¿Cuáles son los factores asociados a la Influenza y otros virus respiratorios en la región Puno entre Julio del 2016 y Junio del 2017?

3.3. JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

El presente estudio considera como problema de investigación el desconocimiento de la Prevalencia y las características Clínico-Epidemiológicas de la Infecciones respiratorias agudas por Influenza u otros virus respiratorios en Puno. Para justificar el estudio se considera la descripción de los aspectos que a continuación se detalla:

Los virus respiratorios constituyen probablemente la causa más frecuente de enfermedad infecciosa aguda en el hombre.

Los niños presentan de 3 a 7 episodios por año dependiendo de la edad.

Los adultos presentan una media anual de cinco episodios fundamentalmente a nivel del tracto respiratorio superior.

En edades avanzadas, las infecciones por virus Influenza A pueden constituir cuadros graves y contribuir a la descompensación de afecciones respiratorias crónicas.

Si bien la mayoría producen cuadros clínicos benignos, auto limitados, pueden en ocasiones complicar una enfermedad subyacente fundamentalmente cardiovascular y pulmonar, llevando incluso a la muerte. Las infecciones respiratorias constituyen la causa más frecuente de ausentismo laboral y escolar.

Los virus respiratorios producen cuadros clínicos factibles de diagnóstico de laboratorio y las medidas profilácticas y terapéuticas para combatirlos se han incrementado en los últimos años.

Plantean diagnósticos diferenciales con otras causas de infección respiratoria y basándonos sólo en el pilar clínico su diagnóstico es difícil. Por último, las infecciones respiratorias por Influenza y otros virus respiratorios constituyen una causa muy frecuente de manejo terapéutico inapropiado, debido al sobreuso de antibióticos. (10)

En países tropicales como el nuestro la influenza, se presenta todo el año con incrementos en invierno y a finales de año.

En Puno desde hace muchos años atrás las Infecciones agudas respiratorias constituyen la primera causa de consulta externa en todos los grupos de edad. En los últimos 5 años se han incrementado los casos de Iras en Puno, de 23,414 en el año 2011 se incrementó a 26,945 para el año 2015.

En los años 2014 y 2015 se presentaron en Puno 27,601 y 25,891 casos respectivamente. (1)

3.4. OBJETIVOS

GENERAL

Determinar la prevalencia, las características clínico-epidemiológicas y los factores asociados de las infecciones respiratorias agudas por Influenza y otros virus respiratorios en la Región Puno, entre julio 2016 a junio 2017

ESPECIFICOS

- Determinar la Prevalencia de las Infecciones Respiratorias Agudas por Influenza y otros virus respiratorios en Puno, entre Julio del 2016 y junio del 2017
- Establecer las características clínico epidemiológicas de infecciones respiratorias agudas por Influenza y otros virus respiratorios, según las variables de tiempo espacio y persona edad, sexo, ocupación, forma probable de infección, antecedente vacunal, cuadro clínico, gravedad de la enfermedad, resultado de laboratorio y tratamiento, en Puno, entre Julio del 2016 y Junio del 2017
- Identificar los factores asociados a Infecciones Respiratorias Agudas por Influenza y otros virus respiratorios, tales como, edad, sexo, ocupación, forma probable de infección, antecedente vacunal, cuadro clínico, gravedad de la enfermedad, en Puno entre Julio del 2016 y Junio del 2017

3.5. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES

INTERNACIONALES

Gonzales M. En Barcelona en el 2004 en un estudio retrospectivo sobre las características clínicas y virológicas de los pacientes con aislamiento de adenovirus en muestras respiratorias, durante el período 1997-2003 se estudiaron 5.746 muestras respiratorias pediátricas (< 15 años) de las cuales 2.122 (36,9 por ciento) fueron consideradas positivas, los adenovirus se

aislaron en cultivo celular utilizando la línea Hep-2 y cultivo tipo shell vial. Encontró: En 100 muestras se pudo aislar adenovirus (4,7 por ciento de las muestras positivas y 1,7 por ciento de todas las muestras) presentando los pacientes una edad media de 14 meses. El diagnóstico clínico de los pacientes fue de bronquiolitis (61 por ciento), neumonía (10 por ciento), tos pertussoide (16 por ciento) y crisis asmática (11 por ciento). Las infecciones por adenovirus se han presentado preferentemente entre los meses de diciembre y marzo. El 72 por ciento de los pacientes presentaban antecedentes previos de otras infecciones virales respiratorias o manifestaciones clínicas de asma bronquial. Ningún paciente presentó conjuntivitis y sólo en cinco se detectó diarrea causada por adenovirus. El 70 por ciento de los pacientes habían recibido lactancia artificial y el 30 por ciento, lactancia materna. El 90 por ciento de los pacientes precisaron ingreso hospitalario, y fueron tratados preferentemente con broncodilatadores y antibióticos. Concluso: Las infecciones respiratorias por adenovirus se presentan preferentemente en pacientes menores de 14 meses, durante el primer cuatrimestre del año, y presentan manifestaciones de bronquiolitis o neumonía sin conjuntivitis, difícilmente diferenciables de las ocasionadas por otros virus respiratorios. (11)

Marcone D. En Buenos Aires en Argentina entre el 2008 y 2009 en un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico en dos centros privados, en niños con IRA alta y baja, que registraron antecedentes, cuadros clínicos y estudios virológicos. Estudio 347 pacientes: 235 hospitalizados y 112 ambulatorios. Encontró que los hospitalizados fueron menores que los ambulatorios (8 vs. 19 meses, $p < 0,001$), presentaron más frecuentemente bronquiolitis (74% hospitalizados vs. 24% ambulatorios) y neumonía (14% hospitalizados vs. 5% ambulatorios); solo la edad se asoció significativamente a hospitalización ($p = 0,01$); identificó etiología viral en 81% de los hospitalizados y 57% de los ambulatorios, el virus más frecuente fue rinovirus seguido por virus respiratorio sincicial, observó circulación viral durante todo el año, especialmente en otoño e invierno; en pacientes hospitalizados, la mediana de hospitalización fue 3,5 días; requirieron cuidados intensivos 25 (11%) pacientes, y 7 (3%) recibieron asistencia ventilatoria mecánica. No hubo letalidad. (12)

Riveiro R. En Rio de Janeiro en Brasil en el 2011, analizo 285 muestras de aspirado de nasofaringe, obtenidas de 204 niños con IRA, de mayo de 2005 a junio de 2006. Encontró que por medio de inmunofluorescencia indirecta (IFI), 90 muestras (31,6%) fueron positivas: 21,4% virus sincicial respiratorio (VSR); 3,5% adenovirus (Ad); 3,1% para influenza (PF) 3; 2,5% influenza (Flu) A; 0,7% PF 1; 0,4% Flu B. De las 195 muestras negativas, 156 fueron analizadas para metapneumovirus humano (MPVh), y resultaron 15 positivas (9,6 %9). (13)

Valero N. estudio en Zulia, Venezuela, entre febrero 2005 y julio de 2006, un total de 102 muestras provenientes del tracto respiratorio (hisopado nasal, faríngeo y/o nasofaríngeo, esputo y lavado bronco alveolar) de pacientes con clínica de IRA. El aislamiento viral se realizó a través del cultivo celular y la identificación del agente patógeno por la técnica de inmunofluorescencia directa. Encontró 46 muestras positivas (45%), la incidencia estuvo homogéneamente distribuida en todos los grupos de estudio aun cuando se observó predominio en el grupo de 41 a 64 años, seguido de los lactantes; no hubo diferencias significativas en cuanto al sexo; dentro de los patógenos virales aislados el Virus Sincicial Respiratorio (VSR) fue el agente con mayor frecuencia (32,6%) ($p < 0,05$), seguido de Adenovirus (28,2%), Para influenza (23,9%) e Influenza (15,2%). Las infecciones respiratorias del tracto inferior fueron las más frecuentes (67,4%). Demostró una alta incidencia de agentes virales asociados a IRA en el estado Zulia. Se destaca la alta frecuencia en pacientes adultos y la mayor positividad para VSR. (14)

Lozano J. En Santiago de Chile en el 2008 en un estudio prospectivo en dos años consecutivos. Encontró en 155 (68%) de 229 pacientes: Infección viral fue identificada en 60%, bacteriana: 15% y mixta: 4%. Virus, principalmente virus respiratorio sincicial (VRS) fue el agente etiológico más frecuente en menores de 24 meses. *Mycoplasma pneumoniae* y *Streptococcus pneumoniae* fueron las principales bacterias aisladas. (15)

Aguilar Y. En un estudio prospectivo-descriptivo entre los meses de octubre de 2006 a febrero de 2007 en el Municipio San Antonio de los Baños, a 32 niños menores de 1 año que ingresaron en el Servicio de Pediatría, con cuadro clínico compatible con una infección respiratoria aguda (IRA), de posible etiología viral, para determinar las características clínicas, epidemiológicas y la etiología de las IRAs. Encontró que predominó la edad menor de 6 meses, los

factores de riesgo predisponentes fueron el hábito de fumar y la convivencia con un familiar con IRA; el virus más identificado fue el Virus Sincicial respiratorio (VSR), seguido del Adenovirus (Adv) y el Enterovirus. (16)

Marcone D. En Argentina en el 2011, encontró la frecuencia de RVH en 186 niños menores de 6 años ambulatorios con IRA (alta o baja), durante 2 años consecutivos (1/6/2008 - 31/5/2010). Correlacionó la presencia de RVH con los antecedentes y características clínico-epidemiológicas. La detección de RVH se realizó con una RT-PCR en tiempo real que amplifica parte de la región 5' no codificante del genoma. Los virus respiratorios clásicos se estudiaron por inmunofluorescencia. En el 61% de los niños se detectó etiología viral. Las frecuencias fueron: RVH 27%, virus sincicial respiratorio (VSR) 16%, influenza A y B 9%, para influenza 8%, metapneumovirus 7% y adenovirus 0.5%. Se observaron coinfecciones duales en 8 casos, siendo RVH el más frecuente (en 4 de ellos). Los RVH circularon durante todo el período estudiado, con picos en invierno y primavera. No se observaron diferencias clínico-epidemiológicas significativas entre pacientes con o sin RVH, excepto un mayor porcentaje de niños afebriles con RVH. Los RVH fueron los virus más detectados en niños ambulatorios, principalmente en menores de 2 años, los segundos virus asociados a bronquiolitis, luego del VSR, y detectados tres veces más en los niños expuestos a tabaquismo pasivo (OR: 2,91; $p = 0.012$) que en el resto. Fueron identificados como único agente en el 28% de las bronquiolitis. (17)

Aranha A. en el 2011 en un estudio para determinar la frecuencia de rinovirus humano (HRV), influenza virus A e B, virus respiratorio sincicial humano y metapneumovirus (hMPV) en una población que presentaba síntomas de gripe o resfriado en personas que residían en la ciudad de Botucatu, Estado de Sao Paulo, Brasil. Encontró para HRV un 28.6% (14/47) y hMPV el 2% (1/47); de 14 muestras positivas para HRV, 9 fueron analizadas, mostrando la siguiente distribución de grupos: grupo A: 6 muestras, grupo B: 1 muestra y grupo C: 2 muestras. (18)

Tomashelli M. en Brasil en el 2007 en un estudio de vigilancia epidemiológica realizada en niños menores de 5 años hospitalizados por causa de infección respiratoria baja, realizada entre el 1º de enero de 2003 e 20 de diciembre del 2003, en un hospital universitario. Se recolectaron muestras de nasofaringe. Encontró que, de 336 muestras recolectadas, 187 (55,6%) fueron

positivas para por lo menos a dos virus respiratorios estudiados; de todos los niños, el virus sincitial respiratorio fue identificado en 24,1%, y Metapneumovirus en 17,8%, y virus para influenza 3 en 8,3%, y en 6,8%, e Influenza A en 5%, o Virus para influenza 1 en 0,6%, siendo que ningún virus fue detectado en 44,1%. Infecciones virales dobles fueron detectadas en 7,1% de todas las muestras (12,8% de muestras positivas); y Virus para influenza 2 e Influenza B no fueron detectados en el presente estudio. (19)

Vega, L. En Chile en el 2007 en un estudio en el que se revisaron todas las hospitalizaciones respiratorias (HR) efectuadas en el Hospital de la Pontificia Universidad Católica, Santiago, Chile, durante el período 2001-2004 y sus respectivos estudios virales obtenidos de secreciones nasofaríngeas en aquellos con sospecha de infección viral. Encontró 3.043 HR siendo 64 (2,1%) VPUrh; la edad promedio fue 13 meses (rango: 1 m-12 a) siendo 77%) de edad inferior a dos años. VPIh-2 fue el serotipo prevalente (47%), observándose una tendencia estacional para los serotipos 2 y 3. Las presentaciones más frecuentes fueron sibilancias asociadas a virus (40%) y neumonía (30%). Todas las bronquiolitis se presentaron asociadas a VPIh serotipos 2 y 3. Sólo 17% de los hospitalizados por VPIh+ (44% VPIh-1) desarrollaron laringitis. Concluyo que el Virus para influenza humano puede ser responsable de HR en niños, mostrando una tendencia estacional VPIh-2 y el serotipo 3; aunque son poco frecuentes como causa de HR, confirmamos su participación como etiología específica de laringitis, bronquiolitis y neumonía, especialmente en niños pequeños. (20)

NACIONALES

Chowell G. et al en Perú, en un estudio titulado: "Spatial and temporal characteristics of the 2009 influenza pandemic in Perú" en el cual evaluaron las características de la pandemia de la influenza A H1N1 del 2009 en los casos confirmados por el Ministerio de Salud del Perú, durante el año 2009, donde se mostró que en el invierno bimodal se presentó una ola pandémica, viéndose que el primer pico se dio en los niños con edad escolar de Lima metropolitana, y el segundo pico presentó una distribución geográfica más amplia. Según los hallazgos encontrados se evidenció una asociación significativa entre el

periodo de vacaciones escolares y los cambios de presencia de la enfermedad por edades, notando alta tasa de contacto en niños en edad escolar. (21)

BASE TEORICA

Infecciones Respiratorias

Las infecciones respiratorias (IR) son afecciones muy frecuentes. Constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad en todas las edades.

Clasificación

Según la localización encontramos las IR altas, que son las que afectan al tracto respiratorio superior, y las IR bajas, es decir las que afectan al tracto respiratorio inferior. De acuerdo a la etiología podemos hacer dos tipos de clasificaciones: a) por un lado se distinguen las infecciones bacterianas, virales, parasitarias y fúngicas; b) por otro lado es clásico diferenciarlas en específicas, es decir aquellas infecciones que son causadas por un agente en particular, como la tos convulsa o tos ferina o coqueluche (causada por *Bordetella pertussis*), la tuberculosis (causada por *Mycobacterium tuberculosis*), la difteria (*Corynebacterium diphtheriae*), e inespecíficas que son ampliamente las más frecuentes.

RESFRÍO COMÚN (RINITIS)

Es la inflamación de la mucosa nasal. Es una infección sumamente frecuente, y es la manifestación más frecuente de infección del tracto respiratorio superior causada por muchos virus diferentes. A pesar de su elevada frecuencia, no existe terapéutica ni medidas preventivas específicas para la mayoría de sus agentes etiológicos.

Etiología

Salvo raras excepciones, los agentes etiológicos son virus. Los virus más frecuentemente involucrados son Rinovirus, Coronavirus, Para influenza y Adenovirus; menos frecuentemente.

Virus Respiratorio Sincicial (VRS) y Enterovirus. Dependiendo de las series estudiadas, las proporciones de cada virus varían, pero en general Rinovirus son los agentes más frecuentes.

Debido a dificultades diagnósticas, probablemente la frecuencia de Coronavirus está subestimada, pero se sabe que tiene un rol importante en la etiología del resfrío común. En cuanto a Adenovirus, algunos tipos (1, 2, 5, 6) se asocian a cuadros inespecíficos como el resfrío común, mientras que otros tienen tendencia a causar cuadros más específicos (ej.: 3 y 7- fiebre faringoconjuntival; 8 - queratoconjuntivitis). Influenza virus afecta la mucosa nasal en el curso de infecciones que afectan simultáneamente otros sectores del tracto respiratorio, incluso el tracto inferior. Sin embargo, las reinfecciones con un mismo tipo de virus Influenza pueden manifestarse como resfrío común sin fiebre y permiten al virus diseminarse rápidamente entre personas susceptibles.

Epidemiología

La vía de ingreso es respiratoria. Los virus se diseminan por contacto directo con secreciones infectadas, mano a mano o a través de fómites, y posteriormente son inoculados en la mucosa nasal o conjuntival; la inoculación en la mucosa oral es una ruta menos efectiva. Esta vía de diseminación es la más frecuente para la mayoría de los virus respiratorios, y explica la alta tasa de ataque en contactos familiares. Por aerosoles: ha sido documentada esta forma de transmisión para Influenza virus, pero se presume que puede ocurrir también con Rinovirus y Enterovirus.

El resfrío común suele ocurrir con mayor frecuencia en los meses fríos del año, pero cada virus tiene su propia incidencia estacional. Rinovirus predomina en otoño y primavera; VRS aumenta a mitad del invierno; Coronavirus aumenta al final del invierno y primavera. Esto sugiere un fenómeno de interferencia entre los distintos virus que aún no es claro. En cuanto al rol del clima y la temperatura, se cree que por un lado las bajas

temperaturas aumentan el hacinamiento de personas en espacios cerrados favoreciendo la diseminación; por otro lado, los cambios en la humedad ambiental relativa alteran la viabilidad viral, por ejemplo, Rinovirus tiene mayor viabilidad cuando la humedad es de 40% a 50%, mientras que Influenza y Para influenza virus persisten viables en aerosoles habiendo baja humedad ambiental relativa

Manifestaciones clínicas

Dependiendo del agente etiológico, el contacto previo con el mismo agente o agentes antigénicamente relacionados y el estado inmunológico del huésped, la presentación clínica es variable. El espectro de signos y síntomas comprende aumento de las secreciones mucosas con corrimiento nasal u obstrucción nasal, edema inflamatorio de la mucosa, estornudos, odinofagia, congestión conjuntival. Puede haber síntomas sistémicos: fiebre (siempre de bajo grado), mialgias, cefaleas, tos seca, afonía, etc.

Diagnóstico etiológico

Debido a la diversidad de agentes que pueden causar rinitis (recordar que estos agentes poseen más de un tipo antigénico, algunos incluso, como Rinovirus, poseen cientos) y a la levedad del proceso, el diagnóstico etiológico es engorroso y costoso. Si se desea realizarlo con fines epidemiológicos, la muestra que se prefiere es el aspirado nasofaríngeo (ANF) fundamentalmente en niños pequeños, pero el hisopado nasofaríngeo es una alternativa aceptable, y es la muestra más utilizada en adultos. El cultivo es el método directo de elección para todos los virus respiratorios. Los métodos directos rápidos (inmunofluorescencia) son en general menos sensibles que el cultivo; muestran mayor utilidad para VRS que para otros virus. La serología solo sirve con fines epidemiológicos, ya que el diagnóstico es retrospectivo y se requieren sueros pareados para su correcta interpretación.

Tratamiento

Es una infección leve y auto limitada que no requiere tratamiento específico, además de que no se dispone de fármacos antivirales para la mayoría de estos virus. Los antivirales antivirales Influenza se reservan para personas de riesgo de enfermedad grave durante los períodos de epidemias. El tratamiento es, por lo tanto, sintomático. Es importante recordar que en el curso de la infección, y muy frecuentemente en etapa de resolución, las características del corrimiento nasal van cambiando debido a la acumulación de células muertas y otros detritus.

Esto no debe hacer pensar en una infección bacteriana sobre agregada o en la agravación del cuadro, por lo que no tendrá efecto ningún otro tipo de tratamiento, especialmente el uso de antibióticos.

Prevención

La principal medida es limitar el contacto con personas infectadas. Se dispone de vacunas para algunos de estos virus, ej.: Influenza y Adenovirus, por lo tanto previenen una mínima cantidad de casos. La posibilidad de obtener una vacuna que proteja contra Rinovirus es muy remota debido a la gran cantidad de serotipos de este virus y a que no se ha demostrado inmunidad cruzada entre ellos. (22)

FAMILIA ORTOMYXOVIRIDAE

La familia Orthomyxoviridae, está constituida exclusivamente por el género Influenza virus o virus de la Gripe, que se subdivide en tres tipos A, B, y C que se diferencian entre sí por las propiedades antigénicas de sus proteínas internas. El Congreso Internacional de Taxonomía Viral en su quinto informe del año 1989, propuso la separación del tipo C en otro género, aún sin denominación.

El tipo A es altamente transmisible en la especie humana y parece ser el único capaz de producir pandemias. Infecta a numerosas especies animales, tanto salvajes como domésticas, produciendo diferentes cuadros clínicos.

El tipo B es semejante al A en cuanto a la partícula viral y al cuadro que produce, pero su comportamiento epidemiológico es distinto ya que no da lugar a pandemias y aparentemente sólo infecta a la especie humana.

El tipo C presenta algunas diferencias estructurales con respecto a los otros tipos. Aunque existen discrepancias, pudiera tratarse de un virus endémico, difícil de aislar, que da lugar a un cuadro clínico leve del cual sólo se han detectado casos esporádicos.

ESTRUCTURA ANTIGENICA:

Las proteínas NP y M son antígenos específicos de tipo y en base a ellos se caracterizan los virus como pertenecientes al tipo A, B o C.

Se producen variaciones en los antígenos de superficie HA y NA. Estas proteínas tienen un rol fundamental en la determinación del carácter antigénico de los diferentes subtipos. La OMS ha propuesto un sistema de nomenclatura en el cual los antígenos de superficie se designan numéricamente.

En la designación actual, se consideran:

1. el tipo de virus (A, B, o C);
2. el hospedero de origen en el caso en que no sea humano (por ej. "eq": equino, "sw": porcino);
3. lugar geográfico del aislamiento;
4. número de laboratorio;
5. año del aislamiento;
6. antígenos de superficie. Para Influenza A, se agrega el subtipo de HA y NA. En los virus Influenza A existen 13 subtipos de HA y 9 subtipos de NA. Por ejemplo: Influenza A/Singapur/ 6/86(H1N1).

SENSIBILIDAD A LOS AGENTES FISICO- QUIMICOS:

Son virus relativamente estables a las temperaturas bajas, pudiendo ser almacenados entre 0 y 42°C por semanas. Son menos estables a -20°C que a 4°C. Su infectividad se ve inhibida por los agentes desnaturizantes de proteínas y por la radiación ultravioleta, al igual que su actividad

hemaglutinante y neuraminidasa. Tanto la infectividad como la hemaglutinación son más estables a pH alcalino que a pH ácido.

CLINICA:

Se observa un período de incubación corto, de 24 a 72 horas, incluso hasta 4 días. El cuadro clínico se inicia en forma brusca caracterizándose por gran afectación del estado general, con hipertermia de 38-41°C, dolores musculares y articulares, cefalea y malestar general. A medida que el cuadro progresa aparecen los síntomas respiratorios: catarro nasal y faríngeo, afectación traqueal, tos seca y dolor retro esternal.

Son frecuentes las infecciones subclínicas o con sintomatología leve, difíciles de diferenciar del resfrío común.

El cuadro clínico no complicado dura aproximadamente una semana (3 o 4 días luego de la desaparición de la fiebre), pudiendo persistir con astenia y tos.

Ocasionalmente se observa afectación ocular con Conjuntivitis ligera, caracterizada por fotofobia y síntomas de irritación conjuntival.

En otras oportunidades, en especial en niños, se asocian síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, fundamentalmente por Influenza tipo A.

Como manifestaciones clínicas primarias infrecuentes se encuentran la Neumonía viral primaria, poco frecuente pero grave; Traqueo bronquitis y Bronquiolitis.

Dentro de las manifestaciones raras de la enfermedad se destacan: miopatía, miocarditis y pericarditis.

La astenia y depresión pos gripales que se describen frecuentemente no han podido ser documentadas etiológicamente.

Los efectos sobre el feto son fundamentalmente inducción de abortos y prematuridad, sin que exista una clara correlación científicamente avalada con efectos teratogénicos.

EPIDEMIOLOGIA:

Uno de los aspectos más notables y característicos del virus Influenza es la frecuencia con la cual ocurren cambios a nivel antigénico: los mismos se denominan variación antigénica.

La variación antigénica constituye un evento frecuente para el virus tipo A (prácticamente anual), menos frecuente para el tipo B y no ha sido asociada al tipo C.

El cambio a nivel de la estructura antigénica lleva a la infección por variantes del virus para las cuales puede existir poca o ninguna inmunidad por parte de la población.

Este fenómeno ayuda a explicar porque la Influenza o Gripe continúa siendo una enfermedad epidémica importante para el ser humano.

La variación antigénica, como ya fue mencionado, involucra fundamentalmente a las dos glucoproteínas externas del virus: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA), sin embargo, proteínas estructurales y no estructurales del virión también pueden variar. La HA es la más importante, ya que se encuentra más frecuentemente involucrada en la variación antigénica que la NA y sobre todo porque los anticuerpos contra la misma son neutralizantes de la infección.

La variación antigénica se denominará tendencia o deriva antigénica (antigenic drift) o cambio antigénico (antigenic shift) dependiendo de si la variación es pequeña o grande.

TENDENCIA O DERIVA ANTIGENICA (variación menor):

La misma se refiere a cambios relativamente menores que se producen con frecuencia (cada año o cada pocos años) en un subtipo de Influenza. Cada subtipo se denomina por su HA y NA.

Hasta la fecha han sido reconocidas 3 hemaglutininas (H1, H2 y H3) y dos neuraminidasas (N1 y N2).

Se acepta en general que la misma es resultado de una o más mutaciones que afectan el segmento de ARN que codifica la HA o NA. Como consecuencia, se producirá una alteración de la estructura proteica que involucra a uno o unos pocos aminoácidos determinando así la aparición de cambios menores de la antigenicidad del virus. Este nuevo virus se ve

favorecido para la transmisión persona a persona debido a la presencia menos frecuente de anticuerpos en la población.

La deriva antigénica rara vez se produce inmediatamente luego de la aparición de un nuevo subtipo, sino que las 6 nuevas variantes son más frecuentes a medida que se acerca el final de una era para un determinado subtipo.

CAMBIO ANTIGENICO (variación mayor):

Se refiere a un cambio antigénico mayor que condiciona habitualmente el desarrollo de una pandemia. Se trata de un virus nuevo para el cual la población no posee inmunidad. Existe muy poca o ninguna relación serológica entre los antígenos de HA y/o NA del virus "viejo" y del "nuevo" y por ello cada uno recibe una denominación diferente.

En el presente siglo han aparecido tres hemaglutininas nuevas y dos neuraminidasas nuevas que han dado origen a tres subtipos de virus Influenza A y causado pandemias: en 1918 el subtipo H1N1; en 1957 el subtipo H2N2 y en 1968 el subtipo H3N2.

Al parecer, cada subtipo nuevo introducido da origen a una pandemia a la vez que desplaza al subtipo anterior; continúa luego circulando, produciendo brotes epidémicos más o menos importantes hasta ser sustituido por el nuevo subtipo. Se ha observado que los subtipos han vuelto a circular a los 60 o 70 años de su circulación anterior.

Sin embargo, esta situación cambió con la reaparición en el año 1977 del subtipo H1N1 que no dio lugar a una pandemia inicial y que desde ese año permanece circulando junto con el subtipo H3N2.

El cambio antigénico implica la introducción de un nuevo segmento de ARN dando así como resultado la aparición de una nueva glucoproteína de superficie. Este se explica más fácilmente por un mecanismo de reordenamiento genético. El mismo implica un intercambio de genes entre distintos virus Influenza que infecten simultáneamente al hombre, favorecido sin duda por el genoma fragmentado del virus que permite la aparición de un virus que ha adquirido nuevos genes para los antígenos de superficie, pero que conserva otros que le permiten una transmisibilidad suficiente como para llegar

a circular o incluso a convertirse en epidémico en una población cuyos anticuerpos no puedan neutralizarlo.

Sin embargo, la aparición en 1977 de cepas del subtipo H1N1 similares a las que circularon en 1950 planteó la hipótesis de que el cambio antigénico podría ser originado por distintas causas y no sólo por reordenamiento genético. Uno de los mecanismos planteados fue la reactivación de virus antiguos ya sea por mecanismos naturales como artificiales.

Se han observado dos tipos de modelos epidémicos: uno, más frecuente en el cual se producen epidemias o brotes epidémicos aislados causados por virus similares en comunidades distintas, y uno en el cual un único virus se extiende rápidamente por todo el mundo dando origen a una pandemia.

La epidemiología de los virus Influenza B y C parece ser menos compleja.

El virus B ha sido aislado y caracterizado desde 1940 y no se han identificado subtipos del mismo, aunque sí deriva antigénica. Las cepas del virus B cocirculan con el virus A produciendo casos esporádicos y brotes epidémicos cada pocos años.

Se cuentan con menor número de datos con respecto al tipo C debido a las dificultades para su aislamiento, sin embargo, se han observado diferencias entre cepas del mismo virus, aunque aún se desconoce su trascendencia epidemiológica.

PROFILAXIS

VACUNACION: La vacunación constituye en la actualidad la única medida de prevención eficaz de la cual disponemos. La obtención de una vacuna ha sido enfocada desde dos estrategias distintas: vacuna a virus inactivado y vacuna a virus vivo atenuado. Para ambos tipos de vacunas han sido diseñados varios modelos; sin embargo, el problema no ha sido aún resuelto satisfactoriamente debido a las especiales características de la variación antigénica del virus gripal y de las peculiaridades de la respuesta inmune que este induce.

VACUNAS A VIRUS VIVO ATENUADO: Están compuestas por virus vivos atenuados en su virulencia, pero conservando su poder antigénico. Tanto la virulencia como la atenuación son propiedades víricas dependientes de una

diversidad de genes. Son difíciles de definir y ensayar en el hombre, por lo que se han buscado otros fenotipos ligados genéticamente, fácilmente medibles para utilizarlos como marcadores.

VACUNAS A VIRUS INACTIVADO: El material se obtiene de líquido alantoideo de embriones de pollo inoculados con virus recombinantes creados a partir de una cepa adaptada al laboratorio con alta capacidad de crecimiento y una cepa del virus prevalente que aporta los antígenos HA y NA. La purificación del material se realiza por ultra centrifugación y la inactivación del mismo con formalina o β -propiolactona.

La vacuna se administra preferentemente por vía subcutánea.

La duración de la inmunidad está en relación inversa con la edad y la experiencia anterior con virus gripales. Se ha establecido como norma la vacunación anual.

Las vacunas a virus completo causan reacciones locales y sistémicas frecuentes por lo que no se recomiendan en niños pequeños. Por ello se han desarrollado vacunas disgregadas y vacunas de subunidades, las cuales como contrapartida han resultado poseer menor capacidad inmunógeno necesitando así de coadyuvantes.

Se trabaja actualmente en el desarrollo de vacunas con antígenos purificados, como son el clonaje de genes de la HA y NA, la síntesis de oligopéptidos correspondientes a epítomos de los principales sitios antigénicos o las vacunas de antiidiotipos. Estas estarían libres de toxicidad y podrían constituir la base de una especificidad más crítica.

QUIMIOPROFILAXIS: La gripe producida por el virus Influenza tipo A puede ser prevenida mediante las drogas antivirales amantadina y rimantadina. El mecanismo de acción de las mismas no ha sido aun totalmente dilucidado; aparentemente ambas drogas interferirían en la fase de denudamiento del virión al inicio del ciclo de replicación, reduciendo así la producción de partículas virales y quizás también su ensamblaje.

La amantadina tiene un 70 a un 90% de efectividad en la prevención de la gripe A, reduciendo, al ser administrada en las primeras 24 a 48 horas, la

duración de los síntomas, pero no evitando la infección, permitiendo así el desarrollo de una respuesta inmune. Actúa sinérgicamente con la vacuna.

TRATAMIENTO:

No existe aún experiencia clínica suficiente con respecto a la capacidad de las drogas antivirales amantadina y rimantadina en prevenir las complicaciones de la Gripe A en personas de alto riesgo.

Sin embargo, considerando los beneficios posibles en individuos de alto riesgo versus costo y efectos tóxicos se recomienda su utilización en este tipo de pacientes. Su administración comienza en las primeras 24 a 48 del inicio de la sintomatología continuándose hasta las 48 horas de su desaparición.

Una interesante aproximación en el desarrollo de nuevas drogas antivirales lo constituye el diseño de fármacos dirigidos contra la NA con la idea de evitar la liberación de nuevas partículas virales y por ende su diseminación.

(10)

FAMILIA PARAMYXOVIRIDAE

Esta familia, incluye a los agentes causales de dos enfermedades comunes de la infancia, el virus del Sarampión y el de las Paperas, así como a varios virus productores de infecciones respiratorias agudas muy frecuentes en niños: los virus parainfluenza y el virus respiratorio sincicial (VRS). Estos pueden causar infecciones respiratorias del tracto superior o inferior, siendo los productores de aproximadamente la mitad de los casos de Bronquiolitis, Crup y Neumonías en los niños pequeños.

Morfológicamente, son similares a Influenza virus, pero difieren en tamaño, estructura antigénica, genoma y estrategia de replicación.

Todos los Paramixovirus penetran por vía respiratoria y producen infecciones agudas, en general en la población pediátrica, aunque también pueden afectar a adultos.

Estas infecciones pueden ser localizadas en el tracto respiratorio o bien diseminadas a otros órganos. Los Paramixovirus que causan infecciones diseminadas, son el virus del Sarampión y el de la Parotiditis, que producen viremia y por ello se diseminan a otros tejidos.

Los que producen infecciones localizadas en el tracto respiratorio, que son los virus parainfluenza y el VRS.

Dado que no producen viremia, no se diseminan a otros órganos.

Habitualmente infectan niños pequeños, produciendo frecuentemente infecciones leves y rara vez cuadros graves que pueden incluso ser mortales.

La inmunidad a estos virus, depende fundamentalmente de la presencia de inmunoglobulina A en la mucosa respiratoria, cuya respuesta local suele ser de escasa magnitud y duración, por lo que son frecuentes las reinfecciones.

TAXONOMIA:

Paramyxoviridae La familia comprende tres géneros: paramyxovirus, morbilivirus y pneumovirus. El género paramyxovirus incluye los cinco virus Parotiditis.

En el género morbilivirus se incluye el virus del Sarampión y a otros productores de enfermedades en animales.

El género pneumovirus, está integrado por el virus respiratorio sincicial (VRS) y otros que afectan animales.

ESTRUCTURA ANTIGENICA:

Las glucoproteínas de superficie (HN y F) representan los antígenos externos de estos virus. Existen reacciones cruzadas entre los distintos virus Parainfluenza, detectables tanto por anticuerpos poli como monoclonales. Los anticuerpos neutralizantes contra HN previenen el ingreso del virión a la célula y los específicos contra F previenen la difusión intercelular.

Es por ello que, los primeros parecerían estimular un mayor grado de resistencia a la infección.

Los virus Parainfluenza pueden separarse en 4 tipos antigénicos sobre la base de los antígenos F y HN.

Virus Parainfluenza similares a los tipos 1, 2 y 3 han sido aislados de distintos animales, pero no se producen infecciones cruzadas entre éstos y humanos.

Se ha constatado que en contraste con el virus Influenza, Parainfluenza ha permanecido antigénicamente estable durante los 30 años que ha sido observado.

Las proteínas NP y M son también antigénicas, pero al ser componentes internos del virión no resultan accesibles para el sistema inmune y el papel de los anticuerpos específicos contra éstas son de menor importancia y han sido mucho menos estudiados.

SENSIBILIDAD A LOS AGENTES FISICO-QUIMICOS:

La partícula viral es sumamente lábil al calor, así como a la congelación y descongelación.

También resisten muy poco a la desecación y son inestables a pH ácido.

RESPUESTA INMUNE:

Como la infección por los virus Parainfluenza constituye un fenómeno restringido al tracto respiratorio, la misma no induce una respuesta inmune completa, permaneciendo el individuo susceptible a una reinfección.

Luego de la primo infección, pueden ser detectados anticuerpos circulantes frente al serotipo correspondiente, a pesar de que estos no parecen suficientes para prevenir la reinfección de la mucosa respiratoria.

En una reinfección, el grado de protección parece depender de la existencia de niveles adecuados de IgA secretora específica en la mucosa respiratoria. Sin embargo, su presencia tampoco resulta suficiente para prevenir totalmente la reinfección, por lo que es frecuente que la misma se acompañe de cierta sintomatología, aunque en general muy leve.

En los niños, las reinfecciones pueden extenderse al tracto respiratorio inferior, aunque con menor probabilidad que las primo infecciones. (10)

VIRUS PARAINFLUENZA

MANIFESTACIONES CLINICAS:

La manifestación clínica se reduce así a un cuadro catarral, acompañado ocasionalmente de febrícula y faringitis. Frecuentemente se produce también un ligero compromiso bronquial.

En lactantes, es frecuente que la infección alcance el tracto respiratorio inferior produciendo cuadros de Laringitis, Laringotraqueobronquitis (Crup), Bronquiolitis o Neumonía que requieren hospitalización, ya que pueden producirse fenómenos obstructivos con compromiso vital. Cualquier serotipo puede dar lugar a estos cuadros; sin embargo, el serotipo 1 se asocia más frecuentemente a los casos de Crup y el serotipo 3 a los de Bronquiolitis y Neumonía.

La sintomatología parece exclusivamente derivada del daño directo producido por la replicación viral a nivel de la mucosa respiratoria y de la subsiguiente respuesta inflamatoria sin que hasta el momento haya sido postulada la participación de fenómenos inmunopatológicos similares a los descritos para el virus respiratorio sincicial.

El mecanismo del compromiso subglótico en el Crup no se conoce; recientemente se ha sugerido la posibilidad de que IgE específica pudiera desempeñar un papel y que los pacientes con Crup tendrían un defecto en la función supresora de las células T.

No se sabe tampoco cómo se elimina una infección por virus Parainfluenza. Se ha observado excreción prolongada de virus Parainfluenza tipo 3 en niños y adultos normales; se ha informado también infección persistente que determinó la muerte de niños con compromiso de la inmunidad celular. Sin embargo, la excreción del virus es habitualmente de corta duración.

Aparentemente, el Interferón a nivel de la mucosa nasal ayudaría en la resolución de la infección. Eventualmente, podría ser eliminada también por la IgA secretora detectada en las secreciones nasales en la semana siguiente del inicio de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGIA:

Los virus Parainfluenza se encuentran distribuidos en todo el mundo.

La conducta epidémica del virus Parainfluenza tipo 4 no ha sido bien caracterizada, ya que la enfermedad que este produce es tan leve que no requiere atención médica.

Parainfluenza 3 presenta un patrón de circulación endémico, con discretos picos en invierno; Parainfluenza 1 y 2 muestran patrones epidémicos, con claros picos estacionales en otoño y a principios del invierno.

La infección por Parainfluenza 3 ocurre mayoritariamente durante los dos primeros años de vida, en especial a partir del sexto mes. Las infecciones graves son particularmente frecuentes durante los primeros seis meses, a pesar de que anticuerpos maternos transplacentarios pueden proporcionar una cierta protección durante los primeros 4. La severidad de la enfermedad disminuye luego de los 3 años, si bien las reinfecciones continúan.

La primoinfección por Parainfluenza 1 y 2 es más tardía, presentando una incidencia máxima entre los 3 y 9 años.

Aparentemente, anticuerpos maternos transplacentarios influyen en las manifestaciones de la enfermedad: no es común una enfermedad severa debida a estos serotipos en menores de 4 meses. Luego de los 6 meses, la incidencia de enfermedades respiratorias bajas, especialmente Crup, aumenta y se mantiene hasta los 4 a 6 años. Luego de los 6 años, las infecciones (generalmente reinfecciones) continúan, pero presentando menor frecuencia y severidad.

PROFILAXIS:

Por el momento no existen métodos específicos para prevenir las infecciones causadas por los virus Parainfluenza.

TRATAMIENTO:

No existe actualmente tratamiento antiviral específico; únicamente tratamiento de sostén en los casos de gravedad. (10)

VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL (VRS)

MANIFESTACIONES CLINICAS:

Las características de la infección por el VRS se encuentran íntimamente vinculadas con la edad del huésped.

La infección se inicia por multiplicación del virus a nivel de las células epiteliales del tracto respiratorio superior, no progresando habitualmente al inferior.

El período de incubación dura aproximadamente unos 4 días. La primo infección ocurre habitualmente en la infancia, y se caracteriza en general por deficiencias respiratorias y fiebre.

Aproximadamente un 1% de los niños entre los 2 y los 6 meses presentan afectación severa del tracto respiratorio inferior, dando cuadros de Bronquiolitis, Tráqueobronquitis y Otitis media.

La Bronquiolitis se caracteriza por la aparición más o menos brusca de síntomas de dificultad respiratoria que responde a un cuadro de obstrucción bronquiolar.

En niños mayores y adultos se trata habitualmente de reinfecciones, siendo en su mayoría cuadros leves, incluso en algunos casos asintomáticos. Ocasionalmente, el VRS en adultos da origen a Neumonías y Bronquitis, así como también cuadros de exacerbación de una Bronquitis crónica.

A lo largo de los años han sido propuestas numerosas teorías patogénicas; sin embargo, ninguna ha sido capaz de explicar aun satisfactoriamente todas las características de la enfermedad por VRS.

La frecuencia de la Bronquiolitis y su relación inversa con la edad podría, en parte, ser explicada por la capacidad patogénica intrínseca del virus y por las características anatómicas especiales tales como la estrechez de los conductos respiratorios en el niño pequeño.

En 1970, se postuló la idea de la existencia de una reacción alérgica en la cual una primoinfección actuaría sensibilizando al niño, mientras que una reinfección induciría una reacción de hipersensibilidad tipo I dando, así como resultado una Bronquiolitis. Sin embargo, la relación con la liberación de histamina no parece clara por lo que posiblemente en su mecanismo influirían fundamentalmente otros mediadores como leucotrienos, prostaglandinas y tromboxanos.

Otras observaciones por su parte han hecho pensar en un origen inmunopatológico para los síntomas más graves que ocurren durante el primer

año de vida; se ha postulado la posibilidad de que la respuesta inmunológica en los primeros meses de vida fuera inadecuada o retrasada o que, como resultado de altos niveles de anticuerpos maternos transferidos en forma pasiva, pudiera producirse en el pulmón una reacción de tipo Arthus.

Posteriormente, sin embargo, se ha demostrado que en realidad la inmunidad guarda relación directa con los anticuerpos neutralizantes contra las glucoproteínas de superficie y que los niños menores de dos meses con elevados niveles de anticuerpos maternos estarían más protegidos ante las formas graves de la enfermedad.

Recientemente se ha postulado la posibilidad de que la citotoxicidad mediada por células esté implicada en la reacción inmunopatológica. Se ha demostrado que la respuesta celular es mayor en niños con enfermedad del tracto respiratorio inferior. Sin embargo, serán necesarios mayores estudios para determinar el rol patogénico de la hipersensibilidad mediada por células.

Por último, resulta claramente probable que varias de éstas y otras hipótesis estén implicadas en el desarrollo de enfermedad por VRS.

TRATAMIENTO:

La Ribavirina, un nucleósido sintético, se ha venido utilizando en el tratamiento de la enfermedad por VRS en lactantes. Su mecanismo de acción, sin embargo, no se ha establecido en forma inequívoca, siendo incluso probable que presente más de uno.

En el momento actual, se continúan realizando estudios dirigidos a establecer pautas de tratamiento adecuadas.

Concretamente, se está investigando si el tratamiento en la fase aguda reduce la morbilidad de forma más clara.

Sin embargo, considerando su baja toxicidad y los posibles efectos beneficiosos, actualmente se recomienda el uso de la Ribavirina para niños con enfermedades cardiovasculares preexistentes. Es de destacar, sin embargo, que esta no debe considerarse un sustituto de la oxigenación y la administración de líquidos.

La Inmunoglobulina intravenosa consiste en inmunoglobulina humana que contiene anticuerpos neutralizantes frente al VRS en títulos elevados.

Actualmente contamos sólo con estudios puntuales que tienen como objetivo descartar posibles complicaciones en las reinfecciones subsiguientes. Su tolerancia parece buena y los beneficios inmediatos similares a los obtenidos con la Ribavirina.

EPIDEMIOLOGIA:

VRS se transmite por vía respiratoria directa, por manos o fómites contaminados.

Las infecciones por VRS ocurren en forma de brotes epidémicos anuales durante los meses de invierno en un país como el nuestro.

Cada epidemia dura aproximadamente unos 5 meses, con un 40% de las infecciones concentradas en el mes de máxima actividad. El riesgo de primoinfección es elevado durante los dos primeros años de vida. Estudios longitudinales han determinado que el 67% de los niños se infectan durante su primer año, mientras que prácticamente el 100% han tenido por lo menos una infección al finalizar su segundo año de vida.

Las reinfecciones son también frecuentes durante los primeros años de vida, a pesar de que su frecuencia y gravedad disminuyen con la edad.

Las infecciones en adultos suelen ser subclínicas, por lo que su incidencia real es incierta.

Ambos subtipos antigénicos del virus, A y B, pueden circular en la misma epidemia. La proporción de cada uno varía en epidemias sucesivas, siendo habitualmente predominante el subtipo A.

La probabilidad de que un niño previamente infectado con un subtipo sea re infectado con el otro subtipo es ligeramente superior a que sea re infectado con el mismo subtipo, por lo que todo parecería indicar que las diferencias antigénicas encontradas no resultan ser un factor determinante en la epidemiología de este virus.

La mortalidad por la enfermedad producida por este virus es baja, menos del 1% de niños hospitalizados sin patología previa; sin embargo, la misma alcanza a un 30% en niños con patología broncopulmonar o cardiovascular congénita.

En cuanto a la morbilidad, se ha demostrado la existencia de secuelas consistentes en síntomas de asma, tos y disminución de la capacidad respiratoria luego de la infección por VRS en la infancia.

Las infecciones por VRS han sido asociadas también a otras patologías tales como: disminución de linfocitos T cooperadores, Otitis media y muerte súbita infantil.

PROFILAXIS:

La importancia clínica de las infecciones por VRS determinó que poco después del aislamiento de este comenzaron los primeros intentos de vacunación. Sin embargo, tanto las vacunas a virus inactivado como las vacunas a virus vivo atenuado demostraron tener algún defecto que las torna no utilizables.

El desarrollo de las técnicas modernas de biotecnología ha abierto nuevamente el panorama. Sin embargo, el empleo de recombinantes o de antígenos purificados obtenidos mediante técnicas de ingeniería genética es aún una aproximación al desarrollo de vacunas efectivas contra la infección por el VRS que debe investigarse más profundamente.

También se ha descrito la protección pasiva frente a la infección mediante el uso de anticuerpos anti-G y anti-F.

Es así que la inmunización pasiva puede ser un método profiláctico o terapéutico alternativo a la inmunización activa. (10)

FAMILIA ADENOVIRIDAE

Los Adenovirus son los agentes causales de una amplia gama de enfermedades, infectando en general a sus huéspedes a través de la mucosa ocular, faríngea o intestinal. Aunque han sido aislados de prácticamente todos los órganos del ser humano, sólo unos pocos tipos se han asociado claramente con enfermedad, la que se manifiesta fundamentalmente como infecciones respiratorias, oculares o intestinales, que afectan en forma sintomática básicamente a la población pediátrica y militar.

Aproximadamente entre el 61 y el 69% de los aislamientos de Adenovirus provienen de niños menores de cuatro años. Las infecciones son por lo general autolimitadas y las características clínicas dependen tanto del huésped como del serotipo involucrado.

Las infecciones respiratorias por Adenovirus constituyen aproximadamente el 13% de los aislamientos virales asociados a enfermedad respiratoria en todo el mundo. Además, son responsables del 5% de las infecciones respiratorias en niños menores de 4 años y del 10% de las infecciones respiratorias que requieren hospitalización en el mismo grupo etario.

En general, los Adenovirus causan infecciones respiratorias de escasa importancia en adultos.

TAXONOMIA:

La clasificación actual, ha agrupado a los numerosos miembros de esta familia en dos géneros: Mastadenovirus y Aviadenovirus. El género Mastadenovirus incluye a los Adenovirus humanos y otros que afectan a simios, bovinos, equinos y otros animales, mientras que el género Aviadenovirus incluye a aquellos que infectan aves y anfibios.

Se reconocen 42 especies o serotipos distintos de Adenovirus humanos, que se agrupan en 7 subgéneros de la A a la G en base a las características fisicoquímicas de sus proteínas estructurales y a la homología relativa de su ADN genómico.

ESTRUCTURA ANTIGENICA:

Los principales antígenos de los Adenovirus se localizan en los polipéptidos que constituyen el hexón y el pentón.

Los hexones contienen determinantes antigénicos compartidos por todos los miembros de la familia Adenoviridae (a excepción de los de pollo). Poseen también determinantes antigénicos específicos de tipo, los cuales constituyen las zonas predominantemente expuestas cuando se ensambla la partícula viral. Estos epítopes son los que intervienen en las reacciones de neutralización para

la identificación de los distintos serotipos de Adenovirus. Se han descrito serotipos.

Los pentones poseen determinantes antigénicos comunes a los miembros de la familia. Aunque la fibra es el órgano de unión inicial a la célula hospedera, los anticuerpos dirigidos contra la fibra neutralizan débilmente la infectividad viral.

SENSIBILIDAD A AGENTES FISICO- QUIMICOS:

Son relativamente estables; mantienen su infectividad durante varias semanas a 4°C y durante meses a -25°C; no son sensibles a los solventes orgánicos.

CLINICA:

Se estima que casi un 10% de todas las infecciones respiratorias en niños son causadas por Adenovirus. Sin embargo, en circunstancias no epidémicas, por lo menos la mitad de todas las infecciones por éstos no dan lugar a una enfermedad clínicamente significativa.

En lactantes, la presentación clínica más frecuente está representada por Coriza y Faringitis siendo los serotipos 1, 2 y 5 los más frecuentemente involucrados. El serotipo 7 puede ser causante de Bronquiolitis y Neumonía graves. También se han implicado a Adenovirus como causa del síndrome de tos convulsiva.

En niños, las manifestaciones clínicas incluyen: enfermedad de vías aéreas superiores, fiebre faringoconjuntival entre otras, siendo los serotipos más frecuentes 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

En adultos jóvenes dan lugar a enfermedad respiratoria aguda y Neumonía atípica, fundamentalmente los serotipos 3, 4 y 7. Por último, en adultos sanos, se observa en forma epidémica Querato-conjuntivitis por los serotipos 8, 19 y 37.

EPIDEMIOLOGIA:

El hombre es el único reservorio conocido de cepas de Adenovirus capaces de infectarle.

El principal mecanismo de transmisión es la difusión persona a persona a través de secreciones respiratorias y oculares. También se ha sugerido la posibilidad de contaminación a través de piscinas en epidemias de Adenovirus Faringoconjuntivitis.

Los están frecuentemente presentes en las heces de individuos infectados, pero no existen pruebas de que la enfermedad se transmita por vía fecal-oral.

A pesar del gran número y de la amplia distribución de estos virus, su importancia clínica se ve reducida a epidemias de enfermedad respiratoria aguda.

La primo infección ocurre generalmente durante los primeros años de vida. El serotipo y la enfermedad causada dependen en gran medida de la edad.

Las infecciones por estos virus se observan todo a lo largo del año, pero la incidencia mayor y las epidemias más grandes ocurren al final del otoño y en invierno. Los serotipos 7, 4 y 3 son, en orden de frecuencia decreciente, los Adenovirus que con mayor frecuencia causan epidemias.

TRATAMIENTO:

No contamos con fármacos o medidas terapéuticas específicas para el tratamiento de las infecciones por Adenovirus.

PROFILAXIS:

Debido a su amplia distribución se han desarrollado vacunas para prevenir la enfermedad.

Estas, a virus vivos atenuados o a virus inactivados resultaron ser efectivas, pero debido a los hallazgos de que los Adenovirus son potencialmente oncogénicos, su uso se vio consecuentemente reducido.

Posteriormente se elaboraron vacunas utilizando componentes de la cápside sin ADN. Estas han resultado efectivas en voluntarios, pero aún no se encuentran disponibles para su uso general. (10)

RINOVIRUS (Familia Picornaviridae)

Los Rinovirus humanos continúan siendo los agentes más estrechamente vinculados con el resfrío común, una de las enfermedades más frecuentes en el hombre.

Constituyen uno de los cuatro géneros de la familia Picornaviridae, compartiendo las características básicas de los Enterovirus, diferenciándose de estos por su inactivación a pH ácido. Su temperatura óptima es de unos 33 o 35°C, que corresponde con la de las fosas nasales.

Son virus pequeños, con un diámetro de 20 a 30 nm, desnudos, con cápside de simetría icosaédrica y genoma de ARN de cadena simple, no segmentado.

La diversidad antigénica es una de las características distintivas de los Rinovirus, reconociéndose a la fecha más de 100 serotipos distintos. Si bien existe alguna reactividad cruzada entre los serotipos, la extensión de la diversidad antigénica ha causado pesimismo acerca de las perspectivas de una vacuna contra estos virus.

Las infecciones por Rinovirus son muy comunes. En promedio un adulto experimenta una infección de este tipo por año, y los niños en edad escolar así como las personas en contacto con ellos pueden experimentar muchas más. Estas infecciones se presentan con mayor frecuencia en otoño y primavera. Múltiples serotipos circulan en forma simultánea, pero con el tiempo predominan serotipos diferentes.

Los seres humanos infectados, en particular los niños, constituyen el único reservorio conocido de estos virus.

La transmisión se produce en forma directa por vía respiratoria o indirecta por manos u objetos contaminados.

Las personas infectadas generan inmunidad contra los virus del mismo serotipo. Esta inmunidad se debe al menos en parte a anticuerpos localizados en las secreciones nasales, en particular IgA, que podrían ejercer un efecto protector por bloquear la unión de los virus con los receptores celulares. (10)

PATOGENIA, MANIFESTACIONES CLINICAS Y CARACTERISTICAS EPIDEMIOLOGICAS:

Los Rinovirus se transmiten a través de las secreciones respiratorias mediante aerosoles, pero fundamentalmente por contacto con fómites contaminados a partir de las manos de individuos contaminadas con sus secreciones nasofaríngeas y posteriormente autoinoculación dedo-ojo y dedo-nariz.

Sólo infectan el tracto respiratorio superior del hombre, dando origen al cuadro tan común y característico de "resfriado común" en el cual se evidencia rinorrea precedida frecuentemente por irritación faríngea y tos. El mismo presenta un período de incubación de 2 a 4 días durando en total aproximadamente unos 7 días presentando un pico a los 2 o 3 días.

En niños y adultos jóvenes la infección puede dar lugar a un cuadro de exacerbación de una Bronquitis crónica, una Bronconeumonía, una precipitación de una crisis asmática e incluso el desencadenamiento de alteraciones en la transmisión del sector distal del árbol bronquial a veces seguidas de afectación del tracto respiratorio inferior.

Las infecciones son especialmente frecuentes en invierno, constituyendo el reservorio principal del virus los niños en edad escolar, que afectan el tracto respiratorio superior, dando lugar a irritación faríngea, Coriza, Otagia ocasional, Rinorrea, fiebre, Faringitis y Tonsilitis.

Los virus pertenecientes a la familia Herpetoviridae pueden causar enfermedad severa a nivel del tracto respiratorio inferior fundamentalmente en individuos inmunocomprometidos.

Es así que, CMV (citomegalovirus) es agente de infección respiratoria severa en trasplantados, HIV + y pacientes con linfoma; VZV (varicela-zoster virus) en pacientes con linfoma de Hodgkin y trasplantados renales y de médula ósea y HSV (herpes virus) en pacientes trasplantados de médula ósea. (10)

OTROS VIRUS

Las infecciones por virus Coxackie y virus Echo se transmiten por contacto directo con secreciones nasales o faríngeas. Son fundamentalmente frecuentes en el verano y otoño.

La patogenia y las características clínicas son similares a las de la mayoría de las infecciones respiratorias virales. (10)

EXAMENES DE LABORATORIO PARA DIAGNOSTICO LABORATORIAL DE IRAS VIRALES

METODOLOGIA DE LA INMUNOFLUORESCENCIA INDIRECTA (IFI) PARA DIAGNOSTICO DE IRAS VIRALES

Es una técnica de tinción indirecta de anticuerpo fluorescente para la identificación de virus en cultivos de tejido infectado y en muestras preparadas de hisopados nasal y faríngeo combinado. Consta de dos reactivos inmunológicos, un anticuerpo monoclonal antiviral de ratón sin conjugar que se aplica a células fijas y se une al antígeno viral en cuestión, si está presente en el sustrato celular; luego se añade una inmunoglobulina anti-ratón conjugada con fluoresceína isotiocianato (FITC) y se observa en microscopio de epifluorescencia a 570 nm. El uso de anticuerpos monoclonales maximiza la especificidad. Una reacción positiva es aquella en la cual se observa una fluoresceína brillante de color verde manzana y las células no infectadas se contra tiñen con azul de Evans.

METODOLOGIA DE RECCION EN CADENA DE LA POLIMERAZA EN TIEMPO REAL (PCR-TR) PARA DIAGNOSTICO DE VIRUS RESPIRATORIOS

La técnica de la Reacción en cadena de la Polimerasa consiste básicamente en la amplificación de un segmento específico del genoma del virus. Este segmento específico, como se menciona, debe ser seleccionado como único y característico para cada tipo de microorganismo que se quiera diagnosticar, de esta manera, estaremos trabajando con una técnica que contará con una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de una enfermedad.

Previa a la realización de la amplificación y por ser este virus de tipo ARN, se debe convertir este material en ADN para poder ser amplificado, esta etapa se realiza con la ayuda de la enzima Transcriptasa Reversa que copia este ARN a un ADN copiado o cDNA, una vez finalizada esta etapa, se puede comenzar a realizar la PCR.

Una vez identificada esta región o segmento a amplificar, se deben diseñar los partidores o en inglés primeros, que establecerán el marco de acción de esta amplificación, el desarrollo de este diseño es importantísimo y fundamental para la obtención de un resultado apropiado.

El resto de los reactivos que requiere la reacción, consisten básicamente en un buffer o solución tamponada, presencia de sales de Magnesio, dinucleótidos de los 4 tipos: Adenina (A), Citosina (C), Guanina (G) y Timina (T), inhibidores de ARNasas, Agua y la enzima Polimerasa.

La reacción en sí, consiste en tres etapas, desnaturalización de la hebra, anillamiento con los partidores e hibridización, estas tres etapas ocurren en varios ciclos (usualmente entre 30 y 40) en tres distintas temperaturas, para este efecto se emplean equipos que se denominan de termociclado o termocicladores. Sin embargo, en este manual se abordará equipamiento más sofisticado que implica el sistema de termociclado acoplado a un sistema óptico que permite detectar la señal amplificada y traducirla mediante un software.

Una vez finalizada la reacción, se debe visualizar o detectar si se amplificó el segmento deseado, esto, en el caso que se trate de PCR convencional, el producto de la reacción de PCR es sacado del termociclador, cargado en un gel de agarosa, corrido en una cámara de electroforesis y visualizado en un transiluminador ultravioleta. En el caso de utilizar un PCR Tiempo Real las curvas de amplificación son visualizadas en la pantalla del computador, y por tal motivo esta reacción es monitoreada en “Tiempo Real”.

Se debe tener bastante precaución cuando se trabaja con material genético, con el fin de evitar la presencia de inhibidores de ARN o ADN, principalmente enzimas que destruyen ácidos nucleicos, es por esta razón que se trabajan con materiales libres de ARN-ADNasas. Se deben cambiar de guantes con frecuencia y se deben tener algunos equipos de uso exclusivo para cada etapa, es decir, para la extracción, amplificación y etapa de post-amplificación (en el caso de la PCR convencional). (23)

3.6. HIPOTESIS

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

La prevalencia de las Infecciones Respiratorias Agudas por Influenza y otros virus respiratorios es elevada.

Las características clínico epidemiológicas de las IRAS por Influenza y otros virus respiratorios en Puno varía según las características epidemiológicas de tiempo espacio y persona

Las infecciones respiratorias de Influenza y otros virus respiratorios están asociadas a los factores de edad, sexo, ocupación, forma probable de infección, antecedente vacunal, cuadro clínico, gravedad de la enfermedad.

HIPOTESIS ESTADISTICA

Ho: Incidencia IRA viral Puno = Incidencia IRA viral Nacional

Ha: Incidencia IRA viral Puno \neq Incidencia IRA viral Nacional

3.7. VARIABLES Y OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Las variables serán de 2 tipos, la variable dependiente y las variables independientes.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE DEPENDIENTE:

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Medición	Tipo de Variable
Infección Respiratoria Aguda Viral	Número de casos positivos a Laboratorio	Tasa de prevalencia por 100	Prevalencia	Cuantitativa

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Variable	Indicador	Unidad/Categoría	Medición	Tipo de Variable
Edad	Número años cumplidos	< 1 año 1-4 años 5-14 años 15-49 años 50 años a mas	Frecuencias absoluta y relativas	Cuantitativa
Sexo	Características externas	Masculino Femenino	Frecuencias absoluta y	Cuantitativa

			relativas	
Ocupación	Actividad que indica ingreso económica	Lactante Estudiante Su Casa Empleado Obrero Otro	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Probable infección	Fuente de contagio	De otra persona De un animal De otro País	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Antecedente vacunal	Recibió vacuna	Si No	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Cuadro Clínico	Signos y Síntomas De Historia clínica	Fiebre Tos Dolor de garganta Otros	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Gravedad de la enfermedad	Complicación en la evolución	Hospitalización Falla Multiorgánica Dificultad Respiratoria Otros	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Resultado Laboratorio	Informe laboratorial	Hisopado Nasal Hisopado Faríngeo Aspirado Nasofaríngeo Suero Otro	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa
Tratamiento	Medicación en Historia clínica	Antibióticos Antivirales	Frecuencias absoluta y relativas	Cualitativa

4. MARCO METODOLOGICO

4.1. TIPO DE ESTUDIO

El estudio será observacional analítico y retrospectivo, observacional porque no se modificará ninguna variable, solo se observará lo ocurrido; y analítico porque se determinará la asociación entre los factores en estudio y la enfermedad.

Sera retrospectivo porque los datos van a ser recogidos de pacientes que han sido atendidos en los meses anteriores a la realización del estudio.

Corresponde al área de conocimiento específico, porque el estudio que se va a realizar se encuentra dentro de la especialidad de Neumología dentro de

Medicina General y se va estudiar en forma específica la etiología viral de las Infecciones Respiratorias Agudas.

Es de campo y laboratorial, es de campo porque se realizará el recojo de información de los registros la Dirección de Epidemiología y del laboratorio referencial de la Dirección Regional de Salud Puno.

4.2. DISEÑO DE ESTUDIO

El diseño consta de dos partes, la primera corresponde a diseño de corte transversal, porque se calculará la prevalencia de las IRAS por Influenza y otros virus respiratorios, y la descripción clínico-epidemiológica de las mismas; y la segunda parte corresponde a un diseño de casos y controles, en el cual los casos serán los pacientes con IRA positivos a algún virus respiratorio y los controles serán los paciente con IRA negativos a virus respiratorios.

4.3. CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSION

Todo paciente que cuente con las 2 condiciones siguientes: primero que figure en el registro de la Dirección de Epidemiología con el diagnostico de IRA y segundo que tenga un resultado de laboratorio registrado en el Laboratorio Referencial de la Dirección regional de salud Puno.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Paciente que no figure en el registro de la Dirección de Epidemiología con el diagnostico de IRA y segundo que no tenga un resultado de laboratorio registrado en el Laboratorio Referencial de la Dirección regional de salud Puno.

4.4. POBLACION Y MUESTRA

POBLACION

Todos los casos de IRA en Puno, entre Julio del 2016 y junio del 2017.

TAMAÑO DE MUESTRA

No se calculará tamaño de muestra, ya que ingresarán al estudio todos los de IRA en el periodo de estudio y que además de estar registrados en Epidemiología, tengan un resultado de laboratorio para virus respiratorios.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

El tipo de selección de la muestra es “no probabilístico” y “por conveniencia”; en vista que ingresarán al estudio la totalidad de pacientes que tienen diagnóstico de IRA y que tienen resultado de laboratorio para virus, y además ya se encuentran registrados en la Dirección de Epidemiología o Laboratorio Referencial de la DIRESA Puno.

4.5. INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE DATOS

INSTRUMENTO

Se utilizará una ficha de recolección de datos, en la cual se consignará todas las variables de estudio.

Para evaluar la confiabilidad del instrumento se aplicará una prueba piloto con el 10% de pacientes del año anterior al estudio, se utilizará el programa XLISP-STAT para ViSta 7.5 y se calculará el alfa de Cronbach, cuya fórmula es:

$$\alpha = \left[\frac{K}{K-1} \right] \left[1 - \frac{\sum_{i=1}^k S_i^2}{S_t^2} \right]$$

Donde:

S_i^2 : Es la suma de varianzas de cada ítem.

S_t^2 : Es la varianza del total de filas.

K : Es el número de preguntas o ítems.

Para que el instrumento sea confiable el valor de alfa debe ser próximo a la unidad y el error estándar de media y de estimación debe ser menor de 5. (8, 9,10)

PROCEDIMIENTO DE RECOLECCION DE DATOS

RECLUTAMIENTO DE LOS PARTICIPANTES

Para la recolección de datos se coordinará con los responsables de la Dirección de Epidemiología y de Laboratorio referencial de la DIRESA Puno para tener acceso a la información.

Luego se revisarán los archivos donde se registran los casos de IRAS en la Dirección de Epidemiología y los resultados de laboratorio de la DIRESA y se procederá al llenado de la ficha de investigación del estudio.

5. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS

Primero se determinará la prevalencia de IRA por Influenza y otros virus respiratorios, para ello se dividirá el número de casos con IRA viral positivo entre el total de IRAS reportadas durante el periodo y lugar de estudio y esto se multiplicará por 100; se utilizará la siguiente formula:

$$P = \frac{\text{Numero de casos de IRA viral positivos en el periodo de estudio}}{\text{Numero total de IRAS reportados en el periodo de estudio}} \times 100$$

Dónde:

P: prevalencia de IRA viral

Segundo se realizará el análisis de acuerdo a lo estipulado para un estudio de casos y controles.

Se conformarán 2 grupos de estudio:

Casos, estará constituido por los pacientes con IRA viral positivos a laboratorio.

Controles, estará constituido por los pacientes con IRA viral negativo a laboratorio.

Se calculará la razón de productos cruzados (OR);

Luego, Se medirá la fuerza de asociación entre las variables en estudio (factores asociados) y la IRA (efecto).

Para medir la fuerza de asociación entre el factor y el efecto se utilizará el Riesgo relativo (OR), el respectivo intervalo de confianza (IC) y el valor de p. La fórmula que se aplicará será la siguiente:

$$OR = \frac{a * b}{b * c}$$

Donde:

	Casos	Controles	
Factor	a	b	a+b
Presente	c	d	c+d
	a+c	b+d	

Casos: pacientes con IRA viral positiva

Controles: pacientes con IRA viral Negativa

a: los casos que presentan la variable en estudio

b: los controles que presentan la variable en estudio

c: los casos que no presentan la variable en estudio

d: los controles que no presentan la variable en estudio

Para medir la significancia estadística se calculará el valor de p Maentel Haenzel, la fórmula es la siguiente:

$$p = \frac{a! + b! + c! + d!}{n! (a + b)! (c + d)! + (b + c)! + (a + c)}$$

Para determinar si existe asociación entre el factor y el efecto se tendrá que obtener los 3 resultados siguientes:

- Valor obtenido de OR debe ser mayor que la unidad (1)
- El Intervalo de Confianza (IC) no debe contener la unidad, y
- El valor de p debe ser menor que 0.05

6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. MINSA (2012). "Registros de la Oficina de Epidemiología de la Red de Salud san Román". Puno, Perú.
2. CORIA, A. Et al. (2001). "**Infecciones** Respiratorias agudas en menores de 5 años". *Práctica Médica Efectiva* 2001; 3(7): 1-5
3. SODESTROM, M. (2000). "**Respiratory** tract infections in children with recurrent episodes as preschoolers". *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:688-695.
4. RODRÍGUEZ-TAMAYO, R. (2000). "**Infecciones** Respiratorias Agudas: Aspectos clínicos y epidemiológicos. Reporte Técnico de Vigilancia 2000"; 5(7):1028-1038.
5. PURALOM, t. (Consulta Enero 2013) "Circulación de virus respiratorios en temporada gripal". Disponible en: <http://www.infogripe.com/circulacion-de-virus-respiratorios-en-temporada-.../>
6. BRAVO, E., (2009). "Panorama global del virus de influenza humana". México.
7. ESCUDERO, A. Et. al. (2007). "Guía técnica de vigilancia de influenza y otros virus respiratorios. Lima: Ministerio de Salud; Dirección General de Epidemiología. 34 pp. Perú.
8. GIACHETTO, G. (2001). "Infecciones Respiratorias Agudas bajas de causa viral en niños menores de dos años. Posibles factores de riesgo de gravedad". *Arch Pediatr Urug* 72(3):206-210. Uruguay.
9. OMS. (2012) "[Casos confirmados por laboratorio de la pandemia \(H1N1\) de 2009, notificados oficialmente a la OMS por los Estados Partes](#)". Ginebra
10. CONSTANST, A. Et. al. (Consulta enero 2012) "Infecciones Respiratorias Agudas". Disponible en http://www.higiene.edu.uy/cefa/libro_2002/.
11. GONZÁLEZ-CÁRDENAS, M. (2004). "Estudio de las características clínicas y epidemiológicas de las infecciones respiratorias por adenovirus en una población infantil (1997-2003)". *An Pediatr (Barc)*; 61(2): 137-142, ago. 2004. Artículo [IBECs ID: 33508] España.

12. MARCONE, D. Et. al. (2011). "Infección respiratoria aguda viral en niños menores de 5 años. Estudio epidemiológico en dos centros de Buenos Aires, Argentina". Arch. argent. pediatr. vol.109 no.4. Buenos Aires Argentina.
13. RIVEIRO R. Et. al. (2011). "Etiología viral das infecções respiratórias agudas em população pediátrica no Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ/RJ". J. Bras. Patol. Med. Lab. vol.47 no.5 Rio de Janeiro Brasil.
14. VALERO, N. Et. al. (2009). "Etiología viral de las infecciones respiratorias aguda". Invest. clín v.50 n.3 Maracaibo Venezuela.
15. LOZANO, J. Et.al. (2008). "Infecciones respiratorias agudas bajas en niños: Estudio etiológico prospectivo". Rev. chil. enferm. respir. v.24 n.2 Santiago Chile.
16. AGUILAR, Y. (2009) "Infecciones Respiratorias agudas virales: comportamiento en el niño menor de un año". Rev. Haban. Cienc. Méd. v.8 n.5 supl.5 Ciudad de La Habana Cuba.
17. MARCONE, D. Et, al. (2012) "Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados". Medicina (B. Aires) vol.72 no.1 Ciudad Autónoma de Buenos Aires Argentina.
18. ARANHA, A. (2011) Et. al. "Etiología viral de infecção respiratória aguda entre idosos, durante la temporada de gripe". Rev. Soc. Bras. Med. Trop. vol.44 no.1 Uberaba, Brasil.
19. TOMASHELLI, M. (2007). "Vigilância de oito vírus respiratórios em amostras clínicas de pacientes pediátricos no sudeste do Brasil". J. Pediatr. (Rio J.) vol.83 no.5 Porto Alegre. Brasil.
20. VEGA-BRICEÑO, L.(2007). "Características clínicas y epidemiológicas de la infección por virus para influenza en niños hospitalizados". Rev. chil. infectol. v.24 n.5 Santiago. Chile.
21. Chowell G, Viboud C, Munayco C, Gómez J, Simonsen L. Tamerius J, et al. Spatial and temporal characteristics of the 2009 influenza pandemic in Peru. PLoS One. 2011;6(6):21287.
22. KATZ, SL. Et al. (1999). "Enfermedades Infecciosas pediátricas. 10ª ed. España: Harcourt". España.

23. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. (2009). “CDC protocol of realtime RTPCR for influenza”. Atlanta.

24. MINISTERIO DE SALUD (2005). Directiva N° 057 MINSA/OGE-V.01 “Vigilancia centinela de la influenza y otros virus respiratorios”. Lima: Ministerio de Salud. Perú.

7. CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	2017				
	AGO	SET	OCT	NOV	DIC
1.- Planteamiento del Problema y revisión de Bibliografía	X				
2.- Elaboración del proyecto		X			
3.- Presentación del Proyecto			X		
4.- Recolección de datos			X		
5.- Procesamiento de datos				X	
6.- Elaboración de informe Final				X	
7.- Presentación del Informe final					X

8. PRESUPUESTO

GASTO	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	COSTO UNITARIO (S/)	COSTO TOTAL (S/)
PAPEL BOND 80 grs.	MILLAR	5	20.00	100.00
FOTOCOPIADO	CIENTO	20	20.00	400.00
COMPUTADORA	UNIDAD	1	-----	-----
IMPRESORA	UNIDAD	1	-----	-----
LAPICEROS	UNIDAD	20	3.00	60.00
LAPIZ	UNIDAD	10	1.00	10.00
FOLDERES	UNIDAD	20	10.00	200.00
PASAJES PUNO-JULIACA-PUNO	UNIDAD	10	10.00	100.00



MOVILIDAD LOCAL JULIACA	UNIDAD	10	20.00	200.00
EMPASTADO	UNIDAD	10	50.00	500.00

9. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

INFLUENZA Y OTROS VIRUS REPIRATORIOS EN LA REGION

PUNO: PREVALENCIA, CARACTERISTICAS CLINICO

EPIDEMIOLOGICAS Y FACTORES ASOCIADOS, JULIO 2016 A JUNIO

2017

1. NOMBRE Y APELLIDO:
2. EDAD: AÑOS
3. OCUPACION:.....
4. FUENTE PROBABLE DE INFECCION:
 - CONTAGIO DE OTRA PERSONA ()
 - CONTAGIO DE ANIMAL ()
 - OTRO PAIS () CUAL:
.....
5. RECIBIO VACUNA ANTIGRI PAL SI () NO ()
6. SIGNOS Y SINTOMAS
 - FIEBRE () T. MAX _____
 - TOS ()
 - DOLOR DE GARGANTA ()
 - RINORREA ()
 - EXPECTORACION ()
 - SIBILANCIAS ()
 - CONGESTION FARINGEA()
 - OTALGIA ()
 - FOTOFOBIA ()
 - CONGESTION CONUNTIVAL ()
 - VOMITOS ()
 - DOLOR ABDOMINAL ()
 - DIARREA ()
 - ADENOPATIAS ()
 - ASTENIA ()
 - CEFALEA ()
 - MIALGIA ()
 - MALESTAR GENERAL ()
 - ERUPCION DERMICA ()
 - OTROS
7. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

- HOSPITALIZACION ()
 - FALLA MULTIORGANICA ()
 - DIFICULTAD RESPIRATORIA ()
 - PERDIDA DE CONCIENCIA ()
 - COLAPSO CIRCULATORIO ()
 - MUERTE FECHA ()
- Dx.....

8. LABORATORIO

TIPO MUESTRA	DE	FECHA	TIPO PRUEBA	DE	RESULTADO
HISOPADO NASAL					
HISOPADO FARINGEO					
ASPIRADO NASOFARINGEO					
SUERO AGUDA	FASE				
SUERO CONVALESCIENTE	FASE				

9. TRATAMIENTO

- ANTIBIOTICO () CUALES
- ANTIVIRALES () CUALES