



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

“Características clínicas y virológicas de pacientes adultos con infección respiratoria aguda grave (IRAG) de la ciudad de Bogotá, durante el año 2012.”

Maria Mercedes Ulloa Rivero

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá, Colombia

2014

“Características clínicas y virológicas de pacientes adultos con infección respiratoria aguda grave (IRAG) de la ciudad de Bogotá, durante el año 2012.”

**Maria Mercedes Ulloa Rivero
Código 5599179**

Tesis presentada como requisito para optar al título de:

Especialista en Medicina Interna

Director:

Doctor Jorge Alberto Cortés Luna

Profesor asociado Departamento de Medicina Interna

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá, Colombia

2014

TÍTULO

Características clínicas y virológicas de pacientes adultos con infección respiratoria aguda grave (IRAG) de la ciudad de Bogotá, durante el año 2012.

TITLE

Clinical and virological characteristics of adult patients with severe acute respiratory infection in the city of Bogotá, in the year 2012.

RESUMEN

Este proyecto de investigación se busca conocer las características de los pacientes con infección respiratoria aguda grave que consultaron al servicio de urgencias de 6 instituciones hospitalarias de la ciudad de Bogotá durante el año 2012. Adicionalmente, utilizando la técnica de análisis de secuencia por matrices de oligonucleótidos (microarreglos) en las muestras de secreciones respiratorias de los pacientes, se logrará identificar la presencia de 16 virus que podrían ser causantes de infección respiratoria. Al finalizar el estudio, se podrá conocer que virus son los responsables de infección respiratoria aguda en la ciudad de Bogotá y cuál es el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos asociados a los mismos.

SUMMARY

This research project aims to describe the characteristics of patients with severe acute respiratory infection who visited the emergency department of 6 hospitals in the city of Bogota in the year 2012. Additionally, using the sequence analysis technique by oligonucleotide arrays (microarrays) in samples from respiratory secretions of patients, it will be possible to detect the presence of 16 viruses that might be causing respiratory infection. At the end of the study, it will be known which viruses are responsible for acute respiratory infection in Bogotá and the clinical and radiological findings associated with them.

DESCRIPTORES

Neumonía viral

Infección respiratoria aguda grave

Reacción en cadena polimerasa

Análisis de secuencias por matrices de oligonucleótidos

KEYWORDS:

Viral pneumonia

Severe acute respiratory infection

Polymerase chain reaction

Microarray analysis

FIRMA DEL DIRECTOR:

Jorge Alberto Cortés Luna

AUTOR

Maria Mercedes Ulloa Rivero. 1983.

TABLA DE CONTENIDO

1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN	6
1.1. Propuesta de Investigación.....	8
2. RESUMEN DEL PROYECTO	9
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	10
3.1. Planteamiento del problema y justificación	10
3.2. Marco Teórico	10
3.3. Objetivos	15
3.4. Metodología de la propuesta	16
3.5. Consideraciones éticas.....	37
3.6. Cronograma de actividades.....	38
3.7. Resultados esperados	38
3.8. Impactos esperados	39
3.9. Estrategias de comunicación	39
3.10. Conformación y trayectoria del grupo de investigación	40
4. PRESUPUESTO	40
5. REVISIÓN DE TEMA: NEUMONIA VIRAL.....	42
5.1. Introducción	43
5.2. Fisiopatología	44
5.3. Epidemiología y etiología	46
5.4. Impacto clínico de otros virus	49
5.5. Diagnóstico	53
5.6. Tratamiento	56
5.7. Conclusión	58
5.8. Referencias de la Revisión de Tema.....	60
6. BIBLIOGRAFÍA DE LA TESIS DE GRADO	65

1. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Características clínicas y virológicas de pacientes con infección respiratoria aguda grave (IRAG) en pacientes adultos de la ciudad de Bogotá, durante el año 2012.

DURACIÓN EN MESES: 12 meses.

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Estudio descriptivo de tipo retrospectivo.

RESUMEN: Este proyecto de investigación busca conocer las características de los pacientes con infección respiratoria aguda grave que consultaron al servicio de urgencias de 6 instituciones hospitalarias de la ciudad de Bogotá durante el año 2012. Adicionalmente, utilizando la técnica de análisis de secuencia por matrices de oligonucleótidos (microarreglos) en las muestras de secreciones respiratorias de los pacientes, se logrará identificar la presencia de 16 virus que podrían ser causantes de infección respiratoria. Al finalizar el estudio, se podrá conocer que virus son los responsables de infección respiratoria aguda en la ciudad de Bogotá y cuál es el cuadro clínico y los hallazgos radiológicos asociados a los mismos.

PALABRAS CLAVE:

Neumonía viral

Infección respiratoria aguda grave

Reacción en cadena polimerasa

Análisis de secuencias por matrices de oligonucleótidos

LUGAR DE EJECUCIÓN: Secretaría de Salud de Bogotá. Instituciones adscritas al programa de vigilancia centinela de infección respiratoria.

AUTORES: Jorge Alberto Cortés (1,2), Alfredo Saavedra (1,3), Hernan Vargas (4), María Mercedes Ulloa (1), Yuly Andrea Remolina (1), Edgar Sánchez (1,3), Sandra Gómez (4), Liliana Díaz (4).

AFILIACIONES:

1. Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia.
2. Grupo de Investigación en Enfermedades Infecciosas, Universidad Nacional de Colombia.
3. Unidad de Neumología, Universidad Nacional de Colombia.
4. Secretaria Distrital de Salud de Bogotá.

1.1. Propuesta de Investigación

Impacto ambiental del Proyecto

Durante la realización de este estudio no se tiene prevista ninguna intervención o impacto ambiental, pues no se incidirá en el tratamiento de la infección respiratoria aguda grave y por lo tanto no habrá presión sobre las especies virales propias y colonizantes que podrían modificarse.

Impacto social del Proyecto

La meta de este proyecto es demostrar en un estudio piloto la frecuencia de infección respiratoria aguda grave de origen viral. Con este estudio se espera impactar en la identificación y diagnóstico oportuno de las enfermedades virales para, de esta manera, disminuir los costos de hospitalización por complicaciones tardías de la infección y estancias prolongadas, incentivar a la racionalización del uso de antibióticos y la vigilancia epidemiológica de la infección viral aguda respiratoria.

Aporte a la educación

Este trabajo y su análisis servirá para la promoción de dos estudiantes de la especialidad de medicina interna de la Universidad Nacional de Colombia y se vincularán docentes de la Universidad. Además se espera incluir este estudio dentro de la línea de investigación del grupo de investigación en Enfermedades Infecciosas de la Facultad de Medicina de la Universidad. Los resultados de este estudio tendrán inmediata difusión entre los estudiantes de pregrado y posgrado de Medicina Interna e Infectología. Este estudio será presentado en eventos de investigación locales con el fin de dar a conocer la información a otros grupos médicos y especialistas interesados en el tema.

2. RESUMEN DEL PROYECTO

La infección respiratoria aguda es una de las principales causas de hospitalización y muerte en nuestro medio. Aunque se han tratado de establecer los agentes etiológicos implicados en el desarrollo de ésta, en la mayoría de los casos no es posible identificar el agente causal de dicho síndrome clínico.

Este proyecto busca identificar otros virus además de la influenza, circulantes en nuestro medio, que contribuyen al cuadro de infección respiratoria aguda. Para esto, se estudiarán muestras de secreciones respiratorias de pacientes adultos que presentaron infección respiratoria aguda grave (IRAG) durante el año 2012, las cuales fueron remitidas a la Secretaria de Salud de Bogotá, como parte del Programa de Vigilancia Centinela de Infección Respiratoria Aguda Grave.

Para la identificación de los virus se utilizará una técnica de microarreglos que permite la identificación del genoma viral en las secreciones respiratorias, con la cual se identificarán 9 virus respiratorios con sus diferentes serotipos.

Los resultados obtenidos permitirán, en primera instancia, describir los virus causantes de infección respiratoria en nuestro medio e identificar la coinfección viral. Adicionalmente, mediante un análisis retrospectivo se identificarán las variables clínicas y radiológicas asociadas con cada infección, así como los desenlaces tanto de morbilidad como de mortalidad de estos pacientes.

Hasta el momento no existen en nuestro medio otros estudios que realicen identificación de virus diferentes a la influenza en pacientes adultos con infección respiratoria, es por esto que consideramos que los resultados obtenidos tendrán impacto tanto a nivel de vigilancia epidemiológica como de la atención médica prestada a los pacientes con infección respiratoria aguda en los diferentes servicios de urgencias de nuestra ciudad.

3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

3.1. Planteamiento del problema y justificación

Planteamiento del problema

Se desconoce la prevalencia de la infección viral y el papel de los virus como agentes etiológicos en pacientes con IRAG adquirida en la comunidad que ingresan al servicio de urgencias, así como su impacto y los desenlaces clínicos de la misma.

Justificación

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC), es una patología frecuente de consulta a los servicios de urgencias en la población adulta, así como causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La consideración de otros patógenos diferentes a los bacterianos es fundamental para establecer opciones terapéuticas específicas, sin embargo, la etiología de origen viral ha sido pobremente caracterizada en la población adulta, así como sus factores de riesgo y desenlaces más frecuentes. En la actualidad no se cuenta con datos epidemiológicos en la población colombiana.

El presente trabajo busca identificar la prevalencia de la infección viral en pacientes con IRAG, identificados a través del programa de vigilancia epidemiológica de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá.

3.2. Marco Teórico

Las infecciones respiratorias agudas son consideradas la principal causa de enfermedad aguda en todo el mundo, y se calcula que anualmente se producen cuatro millones de muertes por esta causa (1). Los agentes etiológicos de la

infección respiratoria aguda pueden ser bacterianos o virales, siendo estos últimos cada vez mas estudiados.

En los últimos años la aparición de pandemias como la del SARS y la influenza A H1N1, y el descubrimiento de nuevos virus como los metapneumovirus, los coronavirus NL63, HKU1, y el bocavirus humano, ha atraído la atención acerca del papel de los virus como agentes causales de infecciones respiratorias severas.

En Latinoamérica, los estudios e información sobre infección respiratoria viral en población adulta, son pocos y los métodos diagnósticos empleados, en su mayoría, son los convencionales (serología y cultivo celular). En el 2009, un grupo venezolano (2), en el estado de Zulia, mediante inmunofluorescencia directa y cultivo celular, determinó la etiología viral de las infecciones respiratorias agudas altas o bajas en 102 pacientes, de 0 a 77 años, obteniendo que en la población adulta, 17.9% fueron infecciones de origen viral y el virus más frecuentemente hallado fue el virus sincitial respiratorio (VSR), y en los mayores de 65 años el de la parainfluenza, los cuales en su mayoría provocaron cuadros de infección respiratoria baja. Otro estudio desarrollado en el sur de Chile (3), con 159 adultos con diagnóstico de NAC, se realizó a secreciones nasofaríngeas con técnicas de inmunofluorescencia directa, serología pareada y hemaglutinación, lográndose la detección de virus en el 10% de los casos, con hallazgos de influenza A, Hanta virus y VSR, en un 60%, 26% y 6.6%, respectivamente.

En Colombia, al igual que en Latinoamérica, los datos sobre infección viral son pocos. En el 2009, Herrera y colaboradores (4) estudiaron casos de infección respiratoria aguda grave notificados al instituto nacional de salud entre septiembre y diciembre del 2003. De los 64 casos obtenidos, 21 murieron, siendo la mayoría de los casos fatales (18 casos) en mayores de 15 años. De los 64 casos sólo fue posible la obtención de 25 muestras nasofaríngeas (8 de los casos fatales) y de éstas, 13 fueron positivas para virus mediante técnicas de

inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación. El virus encontrado con más frecuencia fue el influenza A (H3N2) con 7 casos, seguido del parainfluenza con 4 casos, VSR con 3 casos e influenza B con 1 caso. De los casos fatales, sólo en 5 se hallaron virus: 3 influenza A, 1 influenza B y 1 parainfluenza.

A nivel de Bogotá, existe el programa de vigilancia en salud pública de infección respiratoria aguda de la Secretaría Distrital de Salud, el cual pretende documentar los agentes etiológicos de la infección respiratoria aguda, circulantes en nuestro medio. Para esto cuenta con la participación de 8 instituciones hospitalarias, denominadas centinela, encargadas de reportar los casos y remitir las muestras de secreciones respiratorias de los pacientes, para su análisis respectivo en el laboratorio de salud pública. Allí, mediante técnicas de inmunofluorescencia directa e indirecta, se realiza el diagnóstico de los siguientes virus respiratorios: influenza A y B, parainfluenza 1, 2 y 3, adenovirus y VRS.

Es así como durante los primeros 6 meses del año 2012 (5), se notificaron 2.639 casos de IRAG, definida según el protocolo de vigilancia como la infección respiratoria que puede tener origen viral y/o bacteriano y que para su manejo requiere tratamiento intrahospitalario (6), al programa de vigilancia epidemiológica de la secretaria de salud de Bogotá. Al distribuir estos casos por grupos etáreos se documento que más del 50% se presentaron en niños menores de 5 años. Posteriormente, al realizar el análisis de las muestras respiratorias, se encontró que 935 casos fueron positivos para infección viral.

Dentro de los virus encontrados, el de mayor prevalencia fue el VRS que representaba el 81% de los casos, seguido de lejos por el virus de parainfluenza 3 con 6.2% de los casos, influenza A con 5.9% de los casos y finalmente adenovirus con 4% de los casos.

Con el advenimiento de las técnicas de diagnóstico moleculares, se ha logrado avanzar en la identificación y diagnóstico de los virus como agentes etiológicos de

la infección respiratoria aguda. La Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) o la PCR con Transcriptasa Reversa, constituyen las técnicas más sensibles y específicas disponibles hasta el momento para la identificación de los virus respiratorios. Estas pruebas pueden realizarse tanto en secreciones nasofaríngeas y bronquiales, como en sangre. Recientemente también se desarrolló una técnica que permite la detección simultánea y rápida del material genético de varios virus, llamada PCR multiplex con transcriptasa reversa.

Utilizando la PCR como ayuda diagnóstica se pretenden identificar los siguientes virus en muestras de secreciones respiratorias con infección respiratoria aguda:

Influenza: Los virus de la Influenza pertenecen a la familia Orthomyxoviridae y son virus RNA que se clasifican en tipos A, B, C (7).

Las 2 glicoproteínas de la membrana son el blanco de los anticuerpos producidos por el huésped. La infección se inicia por la acción de la hemaglutinina viral la cual une la membrana externa a un residuo de ácido siálico. Posteriormente la neuroaminidasa rompe el ácido siálico permitiendo la salida de los nuevos virus producidos por la célula infectada. Hasta el momento se conocen 16 Hemaglutininas (H1-H16) y 9 neuroaminidasas (N1-N9).

Los virus de influenza A con H1- H3, son la causa de la mayoría de los casos en humanos. La variación antigénica de la Hemaglutinina y la Neuroaminidasa es lo que ha producido las epidemias asociadas a la Influenza A.

Las epidemias usualmente ocurren de manera anual, especialmente durante el invierno, durando de 6 a 8 semanas en el área y produciendo casos de severidad diversa. La transmisión viral ocurre por gotas aerolizadas de la tos o estornudo de pacientes infectados, y el inicio de la enfermedad ocurre después de un periodo de incubación de 2 a 3 días.

Virus Sincitial Respiratorio: pertenece a la familia Paramyxoviridae, y tienen un RNA de una sola cadena. Se clasifican en 2 grupos antigénicos: A y B, y ambos pueden causar infecciones. El genoma del VSR es más estable y no tiene actividad mutagénica.

Las infecciones por VSR inducen inmunidad incompleta y la reinfección usualmente causa una enfermedad respiratoria leve. La tasa de ocurrencia de la infección así como la severidad de la misma, aumenta con la edad. Por ejemplo, se espera que entre los residentes de hogares geriátricos el 10% se infecte con el VSR cada año y de estos, el 10% va a desarrollar neumonía (8).

Parainfluenza: pertenecen también a la familia Paramyxoviridae y existen 3 tipos virales 1,2 y 3, los cuales causan el 4-14% de las infecciones respiratorias (9). Estos virus causan infecciones recurrentes desde la niñez hasta la vida adulta.

Metapneumovirus: también pertenece a la familia Paramyxoviridae. Se describió por primera vez en el 2001 y tiene distribución global. En adultos es causante de resfriados, gripas y exacerbación de ataques de asma. Los ancianos con enfermedad cardiopulmonar son mas susceptibles a infección respiratoria por metapneumovirus (10).

Coronavirus: pertenecen a la familia Coronaviridae, y se asocian con resfriados comunes. Las cepas mas comunes son la OC43 y la 229E. En el 2002 apareció un nuevo coronarvirus, causando una enfermedad que se denomino SARS, caracterizada por neumonía severa con falla respiratoria y alta mortalidad.

Rinovirus: pertenecen a la familia Picornaviridea y son los agentes causales mas comunes del resfriado común en pacientes de todas las edades y en todas las épocas del año (6).

Adenovirus: son virus DNA que pertenecen a la familia Adenoviridae, con distribución global. Existen 52 serotipos identificados, los cuales son los causantes de infecciones que varían globalmente (asintomática, faringitis, queratoconjuntivitis, gastroenteritis, cistitis hemorrágica, meningoencefalitis, hepatitis, miocarditis y enfermedad diseminada severa. El serotipo 14 se ha descrito como causa de neumonía severa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (11).

3.3. Objetivos

Objetivo general

Describir las características virales y clínicas de los pacientes con Infección Respiratoria Aguda Grave, reportada al sistema de vigilancia de infección respiratoria aguda de la Secretaría de Salud de Bogotá durante el año 2012.

Objetivos específicos

1. Establecer la prevalencia de virus en pacientes adultos con infección respiratoria aguda grave en Bogotá durante el año 2012 por medio técnica de microarreglos.
2. Describir factores de riesgo para infección viral y signos clínicos en pacientes con infección viral.
3. Describir los siguientes desenlaces durante la hospitalización:
 - a. Mortalidad.
 - b. Requerimiento de unidad de cuidados intensivos.
 - c. Requerimiento de ventilación mecánica invasiva.
 - d. Tiempo de estancia hospitalaria.

3.4. Metodología de la propuesta

Diseño metodológico

Para resolver los objetivos específicos 1 y 3 se estableció una cohorte retrospectiva en la cual se va a describir las características clínicas, virológicas y epidemiológicas.

Esta cohorte retrospectiva se seleccionó de forma aleatoria en base a las muestras remitidas a la Secretaría de Salud de Bogotá por parte de los hospitales involucrados en la vigilancia, con el fin de realizar diagnóstico virológico. De acuerdo a las recomendaciones clínicas y de vigilancia, la toma de muestras se realiza únicamente a los pacientes con infección respiratoria aguda grave (IRAG), definido como aquellos entre 5 y 60 años, sin factores de riesgo de infección.

Para resolver el objetivo 2 se realizará un estudio de casos y controles pareado, teniendo en cuenta como casos los pacientes con aislamiento viral identificado. Se realizará un pareamiento 1:2 (casos: controles). Teniendo en cuenta la prevalencia esperada (25%) se esperan 37 casos y se seleccionarían 74 controles.

Casos: Pacientes adultos con identificación de microbiología viral en muestra sometida a la Secretaría Distrital de Salud.

Controles: Pacientes adultos sin identificación de microbiología viral en muestra sometida a la Secretaría Distrital de Salud.

Inicialmente se realizará una estimación cruda de la asociación calculando el OR con IC 95% en tablas de contingencia de 2x2, realizando prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher si alguno de los valores esperados es menor a 5. Posteriormente los resultados serán corroborados por análisis multivariado,

ajustado por variables de confusión. En el análisis multivariado las variables cuantitativas serán recategorizadas por rangos de acuerdo a la literatura disponible. Con lo anterior se obtendrá un modelo de regresión logística binaria por el método Wald y se determinará el OR estimado. Todas las variables con un valor de $p < 0.20$ en el análisis univariado serán consideradas para su inclusión en el modelo multivariado. A todos los valores obtenidos se les calculará un intervalo de confianza del 95% y valor de p .

Criterios de inclusión

Paciente adulto con diagnóstico de Infección Respiratoria Aguda Grave (IRAG) con muestra sometida durante el año 2012 a la Secretaría Distrital de Salud.

Criterios de exclusión

Falta de más del 50% de la información requerida.

Cálculo del tamaño de muestra

A partir de una selección de muestras de aspirado nasofaríngeo, provenientes de pacientes con IRAG, remitidas a la Secretaria Distrital de Salud de Bogotá a través del programa de vigilancia centinela, durante el año 2012, 288 pacientes cumplieron el criterio de inclusión: edad mayor a 18 años. Posteriormente se calculó:

Prevalencia utilizada: 25%

Peor resultado aceptable: 20%

Poder: 90%

Nivel de confianza: 95%

Los datos se ingresaron en el programa Statcalc de EpiInfo, versión 3.5.1 del 13 de agosto del 2008, y la muestra calculada fue de 117, sin embargo, al contarse con la disponibilidad de 150 pruebas moleculares se amplió la muestra a 150 pacientes.

Proceso de recolección de la información

- a. Identificación de las muestras enviadas a la SDS: La Secretaria Distrital de Salud cuenta con una base de datos donde se encuentran los datos de cada paciente cuyas muestras de aspirado nasofaríngeo fueron remitidas para estudio, tomadas por las instituciones centinela designadas por la misma SDS.

Después de realizar el cálculo del tamaño de muestra, se realizó la selección aleatoria de los pacientes y se les asignó un número consecutivo para su identificación y análisis durante el estudio.

- b. Procesamiento molecular: Para la identificación de los virus implicados se utilizará la técnica de microarreglos, a través de la máquina CLART Pneumovir manufacturada por Genómica. Esta técnica permite la detección y caracterización de los virus que afectan a los humanos con más frecuencia y causan síntomas respiratorios, en un total de 8 horas después de la extracción de ácidos nucleicos. Los virus analizados incluyen: Virus Sincitial Respiratorio A y B, virus de la influenza A (H1N1, H3N2, H1N1v), B y C, Parainfluenza 1, 2, 3 4A y 4B, metapneumovirus A y B, adenovirus (33 subtipos), enterovirus (50 subtipos), rinovirus (65 subtipos), coronavirus subtipo 229E y bocavirus. Este kit está basado en la amplificación de fragmentos específicos del genoma viral, a través de la técnica de PCR (reacción cadena polimerasa) reversa o PCR con detección de hibridización utilizando sondas específicas. Durante las 5 horas de la amplificación, los productos son marcados con biotina. Posterior a esto, la hibridización con las

sondas específicas ubicadas en sitios del microarreglo se realiza en un segundo paso que dura 90 minutos. Después se incuba y se adiciona tetrametilbenzidina, la cual induce la aparición de un producto insoluble el cual se precipita en los sitios de hibridización del microarreglo.

- c. Recolección de la información clínica: Una vez identificados los pacientes en la base de datos de la SDS, se procederá a solicitar a los hospitales la información clínica de los pacientes.

En los hospitales en los que el acuerdo con la SDS permita la recolección de la información de vigilancia epidemiológica, esta se recogerá directamente. En aquellos que se solicite el trámite a través del Comité de Ética o del Comité de Investigación, se realizará el trámite correspondiente para obtener la autorización del hospital.

Se obtendrán las siguientes variables de las historia clínica:

Definiciones:

Edad: Número de años cumplidos hasta la fecha.

Género: Masculino o femenino.

Lugar de residencia:

- Area rural o urbana.
- Institución: Si reside en hogar geriátrico o asilo de ancianos.

Comorbilidades:

- EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada por espirometría o, en caso de no tener espirometría, uso de por lo menos dos tipos de inhaladores, (beta2 agonista de acción corta, anticolinérgico) con o sin oxígeno domiciliario.

- Diabetes Mellitus: Antecedente de diagnóstico médico de Diabetes en tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales.
- Falla Cardíaca: Antecedente de diagnóstico médico de falla cardíaca, o antecedente de hospitalizaciones previas por descompensación de la misma (disnea, ortopnea, edemas, etc.).
- Hepatopatía Crónica: Antecedente de diagnóstico de enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis etc)
- Enfermedad renal crónica: Antecedente de diagnóstico médico previo de enfermedad renal en seguimiento por nefrólogo o internista, o que se encuentre en diálisis en el momento.
- Cáncer actual: diagnóstico en los últimos 6 meses de cualquier tipo de cáncer que se encuentre en tratamiento y seguimiento actualmente.
- Ataque Cerebrovascular: Antecedente de lesión focal cerebral de tipo isquémico o hemorrágico (referido por los pacientes como “trombosis cerebral” o “derrame cerebral”) que haya sido evaluado con imagen cerebral (Tomografía axial computarizada o Resonancia Magnética Nuclear) y valorado por Neurólogo.
- Consumo de alcohol: más de 3 tragos de cualquier licor al día en mujeres o más de 5 en hombres.
- Tabaquismo: Si el paciente fuma o no en la actualidad.
- Inmunosupresión:
 - Infección por VIH diagnosticada.
 - Quimioterapia: Empleo de algún medicamento con efecto citotóxico contra las células cancerosas utilizado en los 3 meses previos al desarrollo de neumonía.
 - Administración de esteroides: Paciente que recibió más de 20 mg. de prednisona por día, o un corticoesteroide equivalente, por más de 14 días antes del inicio los síntomas.
 - Uso de terapia biológica por cualquier causa.

Criterios clínicos:

- Tiempo de evolución de síntomas previo a ingreso: Día en que aparecieron los primeros síntomas atribuibles a la neumonía hasta el día de admisión a la institución de máximo 15 días de duración.
- Fiebre: Temperatura axilar $\geq 38^{\circ}\text{C}$
- Estertores: Ruidos chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos percibidos durante la auscultación pulmonar.
- Uso previo de antibióticos: Administración de antibióticos por más de 48 horas, 3 meses antes del cuadro clínico actual.

Signos vitales al ingreso:

- Frecuencia cardiaca: Es el número de contracciones del corazón o pulsaciones por minuto.
- Frecuencia respiratoria: Es el número de respiraciones por minuto.
- Tensión arterial: Resultado de la lectura de la presión arterial en mmHg.
- Temperatura: Medición obtenida con termómetro axilar.
- Alteración del estado de conciencia: Definida como puntaje obtenido en el “mental score” menor o igual a 8.

Glasgow:

La escala desarrollada para evaluar: respuesta ocular, motora y verbal. A cada uno se le asigna un valor dependiendo de la respuesta del paciente, los resultados se suman al final para realizar la interpretación.

Apertura ocular: Espontánea: 4; Estímulo verbal: 3; Al dolor: 2; No responde: 1

Respuesta verbal: Orientado: 5; Desorientado: 4; Palabras inapropiadas: 3; Sonidos incomprensibles: 2; No responde: 1

Respuesta motora: Cumple órdenes expresadas por voz: 6; Localiza el estímulo doloroso:5; Retira ante el estímulo doloroso: 4; Respuesta en flexión: 3; Respuesta en extensión: 2; No responde: 1

Criterios Radiológicos:

- Infiltrado alveolar.
- Infiltrado intersticial.
- Consolidación.
- Derrame pleural.
- Compromiso multilobar.

Laboratorios:

- Paraclínicos: Hemograma, gases arteriales, BUN, creatinina, bilirrubina total, sodio, potasio, glucosa sérica; al momento de la admisión.
- Neutropenia: Recuento absoluto de neutrófilos menor a 1000 por milímetro cúbico.
- Neutropenia severa: Recuento absoluto de neutrófilos menor de 500 células por milímetro cúbico.

Desenlaces

- Ingreso a UCI: Requerimiento de monitoreo en unidad de cuidado intensivo o cuidados intermedios.
- Ventilación mecánica: Requerimiento de cualquiera de los modos de ventilación mecánica.
- Días de hospitalización: Duración en días de la hospitalización.
- Uso de oseltamivir: uso de terapia anti-viral.

- Duración de la terapia: Duración en días de la terapia antimicrobiana.
- Muerte: fallecimiento durante la hospitalización.
- Toma de muestra.
- Especificaciones sobre tipo de muestra, responsable y fecha de recolección.

Institucionales:

- Hemocultivo: Cultivo microbiológico de una muestra de sangre obtenida por una punción independiente, o por un catéter, ordenado por el médico tratante del paciente al ingreso a la institución.
- Gram de esputo: Tinción que se aplica sobre la muestra de esputo, que permite visualización directa y recuento de leucocitos, células escamosas y bacterias. Permite la diferenciación bacteriana de acuerdo a su forma y coloración. Se debe especificar si fue ordenada por el médico tratante del paciente al ingreso a la institución.

Clasificación de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	MEDICIÓN
Edad	Número de años cumplidos hasta la fecha.	Numérica Discreta.	Años
Género	Hombre o Mujer.	Categorica	Masculino Si: 1 No:0 Femenino Si: 1 No:0

Lugar de residencia	Rural o urbana	Categórica	Rural Si: 1 No:0 Urbana Si: 1 No:0
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica diagnosticada por espirometría, o en caso de no tener espirometría uso de por lo menos dos tipos de inhaladores, (beta2 agonista de acción corta, anticolinérgico) con o sin oxígeno domiciliario.	Categórica	Si: 1 No: 1
Diabetes	Antecedente de diagnóstico médico de Diabetes en tratamiento con insulina o con antidiabéticos orales.	Categórica	Si: 1 No: 1
Falla Cardíaca	Antecedente de diagnóstico médico de falla cardíaca, o	Categórica	Si: 1 No: 1

	antecedente de hospitalizaciones previas por descompensación de la misma (disnea, ortopnea, edemas, etc).		
Enfermedad Renal Crónica	Antecedente de diagnóstico médico previo de enfermedad renal en seguimiento por nefrólogo o internista, o que se encuentre en diálisis en el momento.	Categórica	Si: 1 No: 1
Hepatopatía Crónica	Antecedente de diagnóstico de enfermedad hepática (cirrosis, hepatitis etc)	Categórica	Si: 1 No: 1
Cáncer actual	Diagnóstico en los últimos 6 meses de cualquier tipo de cáncer, que se encuentre en tratamiento y	Categórica	Si: 1 No: 1

	seguimiento actualmente.		
Ataque Cerebrovascular	Antecedente de lesión focal cerebral de tipo isquémico o hemorrágico (referido por los pacientes como “trombosis cerebral” o “derrame cerebral”) que haya sido evaluado con imagen cerebral (Tomografía axial computarizada o Resonancia Magnética Nuclear) y valorado por Neurólogo	Categórica	Si: 1 No: 1
Consumo de alcohol	Más de 3 tragos de cualquier licor al día en mujeres o más de 5 en hombres.	Categórica	Si: 1 No: 1

Tabaquismo	Si el paciente fuma o no en la actualidad.	Categoría	Si: 1 No: 1
Inmunosupresión	<p>Infección por VIH diagnosticada.</p> <p>Quimioterapia: Empleo de algún medicamento con efecto citotóxico contra las células cancerosas utilizado en los tres meses previos al desarrollo de neumonía.</p> <p>Administración de esteroides: Paciente que recibió más de 20 mg de prednisona por día, o un corticoesteroide equivalente, por más de 14 días antes del inicio los síntomas.</p> <p>Uso de terapia biológica por cualquier causa.</p>	Categoría	Si: 1 No: 1

Hospitalización previa	Si el paciente estuvo hospitalizado en los últimos 3 meses.	Categórica	Si: 1 No: 1
Tiempo de evolución de los síntomas previo al ingreso	Día en que aparecieron los primeros síntomas atribuibles a la neumonía hasta el día de admisión a la institución de máximo 15 días de duración.	Discreta	Número de días completos
Fiebre	Temperatura axilar mayor de 38 grados.	Continua	Grados Celsius
Estertores	Ruidos chasqueantes, burbujeantes o estrepitosos percibidos durante la auscultación pulmonar.	Categórica	Si: 1 No: 1
Uso previo de antibióticos	Administración de antibióticos por más de 48 horas,	Categórica	Si: 1 No: 1

	3 meses antes del cuadro clínico actual.		
Frecuencia Cardíaca	Es el número de contracciones del corazón o pulsaciones por minuto.	Discreta	Numero
Tensión arterial	Resultado de la lectura de la presión arterial en mmHg.	Discreta	mm Hg
Frecuencia Respiratoria	Es el número de respiraciones por minuto.	Discreta	Número
Temperatura	Medición obtenida con termómetro axilar.	Continua	Grado Celsius
Alteración del estado de conciencia	Definida como puntaje obtenido en el "mental score" menor o igual a 8.	Discreta	Números: 1-8
Glasgow	La escala desarrollada para evaluar: respuesta ocular, motora y verbal. A cada uno se le	Discreta	Números: 3-15

	asigna un valor dependiendo de la respuesta del paciente, los resultados se suman al final para realizar la interpretación.		
Infiltrado alveolar	Opacidades de aspecto algodonoso, con márgenes mal definidos, broncograma aéreo y nódulos acinares en la periferia.	Categórica	Si: 1 No: 1
Infiltrado intersticial	Opacidades lineales y difusas, que se disponen y distribuyen en todas direcciones y no se ramifican.	Categórica	Si: 1 No: 1
Consolidación	Aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar que oculta los márgenes de los	Categórica	Si: 1 No: 1

	vasos y las paredes de las vías respiratorias		
Derrame pleural	Presencia de líquido en espacio pleural.	Categórica	Si: 1 No: 1
Neumoía multilobar	Infiltrados alveolares en más de un lóbulo pulmonar.	Categórica	Si: 1 No: 1
Gases arteriales	Resultado de la prueba de gases arteriales tomada al ingreso del paciente.	Continua	Números
Creatinina	Valor de creatinina sérica al ingreso del paciente.	Continua	Números
BUN	Valor de nitrógeno ureico sérico al ingreso.	Continua	Números
Bilirrubina Total	Valor de bilirrubina total sérica al ingreso	Continua	Números
Sodio	Valor de sodio sérico al ingreso.	Continua	Números
Glucosa	Valor de glicemia sérica al ingreso	Continua	Números

Leucocitos	Valor de leucocitos totales en hemograma de ingreso.	Continua	Números
Hemoglobina	Valor de hemoglobina en hemograma de ingreso.	Continua	Números
Hematocrito	Valor de hematocrito en hemograma de ingreso.	Continua	Números
Plaquetas	Valor de plaquetas en hemograma de ingreso.	Continua	Números
Neutropenia durante la hospitalización	Valor absoluto de neutrófilos por debajo de 1500 en algún hemograma tomado durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Neutropenia severa durante la hospitalización	Valor absoluto de neutrófilos por debajo de 100 en algún hemograma durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Segunda muestra de aspirado	Necesidad durante la	Categórica	Si: 1 No: 1

nasofaríngeo	hospitalización de toma de segunda muestra de aspirado nasofaríngeo.		
Derrame pleural	Presencia de derrame pleural observado en la radiografía de tórax durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Toracostomía	Necesidad de tubo a drenaje cerrado en torác.	Categórica	Si: 1 No: 1
Infección Intrahospitalaria	Reporte de nuevo proceso infeccioso adquirido en el hospital, como consecuencia de su estancia en el mismo.	Categórica	Si: 1 No: 1
Complicación de su patología de base	Mención en la historia clínica de empeoramiento de sus patologías de base durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Ingreso a UCI	Hospitalización en unidad de cuidado intensivo	Categórica	Si: 1 No: 1

Fecha de ingreso y egreso a UCI	Día en que se ingresa a unidad de cuidado intensivo y día de egreso	Discreta	Fechas
Reingreso a UCI	Necesidad de nueva hospitalización en unidad de cuidado intensivo por complicaciones asociadas a la infección o a sus comorbilidades	Categórica	Si: 1 No: 1
Ventilación mecánica	Requerimiento de ventilación mecánica durante su hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Tipo de ventilación mecánica	Invasiva, no invasiva.	Categórica	Invasiva Si: 1 No: 1 No -invasiva: Si: 1 No: 1
Días de hospitalización	Días totales de estancia hospitalaria.	Discreta	Número de días
Uso de antibiótico	Uso o no de antibiótico durante la hospitalización.	Categórica	Invasiva Si: 1 No: 1 No -invasiva: Si: 1 No: 1

			1 No: 1
Tipo de antibiótico	Nombre del antibiótico usado.	Cualitativa nominal	Nombre del antibiótico
Días de uso del antibiótico	Duración en días del uso de cada antibiótico.	Discreta	Número de días
Uso de oseltamivir	Mención de uso de oseltamivir durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Días de uso del oseltamivir	Número de días que se utilizó oseltamivir.	Discreta	Número de días
Muerte	Si el paciente falleció durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Hemocultivos	Toma de hemocultivos durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Gram de esputo	Toma de muestra de esputo para tinción de gram durante la hospitalización.	Categórica	Si: 1 No: 1
Fecha de toma de muestra de aspirado nasofaríngeo	La fecha en que se tomó la muestra enviada a secretaria distrital de salud	Discreta	Fechas

Virus	Si se detecto ADN viral durante el estudio molecular de la muestra de aspirado nasofaríngeo.	Categórica	Si: 1 No: 1
Tipo de virus	Nombre del virus.	Cualitativa nominal	Nombre del virus
Bacterias	Si se identifico ADN bacteriano en el análisis molecular	Categórica	Si: 1 No: 1
Tipo de bacteria	Nombre de la bacteria	Cualitativa nominal	Nombre de la bacteria

d. Recolección de información radiográfica: En las instituciones con radiología digital disponible, se obtendrá una copia digital de la radiografía de ingreso o de las imágenes disponibles.

En instituciones con radiología convencional se identificarán los estudios radiológicos y se tomará una fotografía de la imagen.

Las imágenes serán leídas por los profesores A. Saavedra y E. Sánchez para unificar la validación de la neumonía desde el punto de vista radiográfico.

Se describirán los siguientes patrones radiográficos:

- Infiltrado alveolar: Opacidades de aspecto algodonoso, con márgenes mal definidos, broncograma aéreo y nódulos acinares en la periferia.
- Infiltrado intersticial: Opacidades lineales y difusas, que se disponen y distribuyen en todas direcciones y no se ramifican.

- Consolidación: Aumento homogéneo de la atenuación parenquimatosa pulmonar que oculta los márgenes de los vasos y las paredes de las vías respiratorias.
- Derrame pleural: Presencia de líquido en espacio pleural.
- Compromiso multilobar: infiltrados alveolares en más de un lóbulo pulmonar.

Finalmente, los resultados obtenidos permitirán evaluar la concordancia entre las pruebas de inmunofluorescencia y las moleculares para los 7 virus detectados por identificación de antígenos.

3.5. Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución N° 8430 de 1993 que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en humanos (16), Artículo 11, este estudio se clasifica como “investigación sin riesgo”: “Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta”.

El presente proyecto trata de la obtención de información a través de historias clínicas y seguimiento del paciente sin ninguna intervención ni modificación a su tratamiento médico establecido, por lo cual se considera investigación sin riesgo. Se garantiza la confidencialidad de los pacientes incluidos y se suprimirán aquellas variables relacionadas con la identidad de los sujetos de investigación (Ley Estatutaria 1581 de 2012 y Decreto Nacional 1377 de 2013). Las bases de datos estarán custodiadas por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

También se garantiza que los investigadores poseen la competencia técnica requerida para este estudio y que disponen las herramientas necesarias para el cuidado y utilización de los datos de investigación.

3.6. Cronograma de Actividades

Actividad	Tiempo de realización
Presentación y aprobación de proyecto SDS	2 meses
Estudio molecular de muestras seleccionadas	1 mes
Búsqueda de historias clínicas y creación de base de datos	6 meses
Análisis estadístico	1 mes
Presentación de resultados y publicación	1 mes

3.7. Resultados esperados

Resultado y Productos	Indicador	Beneficiario
Relacionados con la generación de conocimiento y o nuevos desarrollos tecnológicos		
Publicación de los resultados en una revista científica indexada.	Artículo Científico	Comunidad científica. Clínicos en hospitales (internistas, médicos generales).
Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica Nacional		
Tesis de grado de dos estudiantes de la especialización de Medicina Interna de la Universidad Nacional	Acta y/o Diploma de Grado	Universidad Nacional

Dirigidos a la apropiación social del conocimiento		
Presentación de los resultados en un evento científico nacional.	Carta de aceptación de la participación al evento.	Universidad Nacional y SDS

3.8. Impactos esperados

Impacto Esperado	Plazo después de finalizado el proyecto	Indicador Verificable	Supuestos
Conocer la frecuencia de los virus implicados en IRAG en Bogotá.	6 meses	Publicación de resultados	Desarrollo del proyecto de investigación.
Caracterización clínica y radiológica de los virus identificados.	12 meses	Publicación de resultados	Desarrollo del proyecto de investigación.
Documentar mortalidad y severidad de las IRAG por virus.	12 meses	Publicación de resultados	Desarrollo del proyecto de investigación ⁱ .

3.9. Estrategias de comunicación

Los resultados serán presentados en forma de un resumen científico en un evento nacional y uno internacional. También se presentarán los datos completos en un artículo científico con el fin de ser publicado en una revista científica indexada internacionalmente.

3.10. Conformación y trayectoria del grupo de investigación

El grupo de investigación en Enfermedades Infecciosas está vinculado a la Universidad Nacional de Colombia y actualmente se encuentra reconocido. Su última evaluación por Colciencias (2010) arrojó una categorización A2. Al grupo pertenecen investigadores docentes y disentes de la Universidad Nacional de Colombia. Entre los profesores participantes se encuentra: Aura Lucía Leal, médica con especialización en microbiología médica y maestría en control de infecciones; Jorge Alberto Cortés, médico internista e infectólogo; También hacen parte del equipo el Dr. Alfredo Saavedra y el Dr. Edgar Sánchez, médicos internistas y neumólogos.

4. PRESUPUESTO

Rubros	SDS	U.N.	TOTAL
Personal			
Jorge Alberto Cortés		8.000	
Alfredo Saavedra		8.000	
Edgar Sánchez		8.000	
Hernán Vargas	6.000		
Equipos	No aplica	0	
Software	No aplica	1.200	1.200
Materiales			
Papelería y otros			
Material de laboratorio y cultivos	10.000	1.000	
Salidas de campo	No aplica	0	0
Material bibliográfico		2.000	2.000

Publicaciones y patentes	No aplica	0	0
Servicios técnicos		9.000	
Viajes	No aplica	0	0
Construcciones	No aplica	0	0
Mantenimiento	No aplica	0	0
Administración	No aplica	3.000	3.000
TOTAL	16.000	40.200	56.200

En miles de pesos.

5. REVISIÓN DE TEMA: NEUMONIA VIRAL

Resumen: La neumonía adquirida en la comunidad se constituye como la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo. Inicialmente considerada como una entidad de origen netamente bacteriano, en los últimos años, se ha reconocido el papel de los virus como agentes causales de la misma. Los conocimientos sobre la fisiopatología del virus de la influenza ha permitido comprender el mecanismo de infección viral y como se favorece la sobreinfección bacteriana, generando cuadros clínicos más severos. El desarrollo de diversas técnicas diagnósticas, entre ellas la PCR en tiempo real y la técnica de microarreglos ha permitido la identificación de diversos virus entre ellos el metapneumovirus, los coronavirus y los rinovirus en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, los cuales no eran considerados agentes causales de neumonía en décadas pasadas. El impacto de estas nuevas técnicas moleculares en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad aún está por conocerse. Se espera que en el futuro, seamos capaces de realizar un diagnóstico etiológico preciso de los casos de neumonía viral y que se desarrollen nuevas moléculas que puedan contrarrestar la replicación y transmisión de los virus implicados.

Palabras clave: neumonía viral, diagnóstico, virus de la influenza A, reacción en cadena de la polimerasa, análisis de secuencias por matrices de oligonucleótidos.

Abstract: Community Acquired Pneumonia (CAP) is established as the leading cause of death from infectious diseases in the world. Initially regarded as an entity of purely bacterial origin, in recent years it has been recognized the role of viruses as causative agents of CAP. Knowledge of the pathophysiology of influenza virus has elucidated the mechanism of viral infection and bacterial superinfection, which generates more severe clinical syndromes. The development of various diagnostic techniques, including real-time PCR and microarray technology has allowed the identification of several viruses including human metapneumovirus, the

coronavirus and rhinovirus in patients with community-acquired pneumonia , which were not considered causative agents of pneumonia in past decades. The impact of these new molecular techniques in the diagnosis and treatment of patients with community-acquired pneumonia is still to be known. It is expected that in the future, we will be able to perform an accurate etiological diagnosis of viral pneumonia cases, and the development of new molecules that can counteract the replication and transmission of viruses involved.

Key words: viral pneumonia, diagnosis, influenza A virus, polymerase chain reaction, microarray analysis

5.1. Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad es una causa frecuente de morbilidad y mortalidad en individuos de todos los grupos etáreos, con un estimado de 450 millones de casos por año (1), y una mortalidad cercana al 7%, aunque puede alcanzar hasta un 50% en aquellos pacientes que requieren ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo. (2) Así mismo, la neumonía se constituye como la sexta causa de muerte en el mundo y la primera causa de muerte por infección y su mayor impacto se observa en los niños, ancianos y los pacientes con comorbilidad cardíaca o pulmonar. Tradicionalmente se ha asociado esta enfermedad con la epidemiología del neumococo, agente bacteriano más frecuente y causal de buena parte de la morbilidad y mortalidad atribuible a este cuadro clínico. En varios estudios clínicos realizados en Colombia, se logró el diagnóstico etiológico de la neumonía hasta en un 60% de los casos, reafirmando al neumococo como agente causal más frecuente de la neumonía adquirida en la comunidad (2).

Sin embargo, la incidencia de neumococo como agente causal ha disminuido en las últimas décadas y, cada vez con mayor frecuencia se reconocen otros patógenos. En un estudio prospectivo en Estados Unidos, además del

neumococo, se identificaron otros agentes etiológicos entre ellos el Haemophilus influenza, los bacilos gram negativos y en menor porcentaje los virus y las bacterias atípicas como Legionella y Mycoplasma (3).

En las últimas décadas y especialmente después de la última pandemia de influenza en el 2009 se ha despertado un interés general por conocer mejor el papel exacto que pueden jugar los virus como agentes etiológicos de forma directa o indirecta de la neumonía (1).

En la siguiente revisión se presentan los aspectos fisiopatológicos, clínicos, epidemiológicos, así como las potenciales estrategias diagnósticas de los virus como agentes causales de neumonía en pacientes de la comunidad.

5.2. Fisiopatología

La neumonía viral puede resultar de infecciones que se originan del tracto respiratorio superior y progresan hasta alcanzar los bronquiolos terminales; o por infecciones que se originan en otros lugares y alcanzan el tracto respiratorio por diseminación sistémica.

El virus de la influenza ha sido uno de los más estudiados lo que ha permitido avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de la neumonía viral. Una vez que el virus es inhalado, se va a adherir al epitelio del tracto respiratorio a través de la hemaglutinina de superficie. Las defensas locales del huésped como la secreción de IgA, o la limpieza mucociliar pueden remover algunas partículas del virus, sin embargo cuando estos mecanismos de defensa fallan (ancianos, fumadores, etc.) el virus continúa su invasión al epitelio respiratorio, donde se replica (1).

A medida que el virus se va replicando, induce altera la síntesis de proteínas de la célula huésped lo que lleva a la muerte celular. El virus va avanzando hacia el tracto respiratorio inferior, comprometiendo a los neumocitos lo que genera daño

alveolar difuso. En la submucosa alveolar se va a presentar hiperemia con hemorragias focales, edema e infiltrados celulares consistentes en neutrófilos y monocitos principalmente. En estados más avanzados de la infección, se produce una organización fibrocelular intra alveolar (bronquiolitis obliterante) con la presencia de histiocitos y neumocitos multinucleados (4). En el epitelio respiratorio se van a producir anticuerpos neutralizantes contra el virus, constituyendo la respuesta humoral, y así mismo los linfocitos T CD4, inician una respuesta con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo II, mientras que los linfocitos CD8 inducen una respuesta con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I, lo que va a llevar a la producción de Factor de Necrosis Tumoral e Interferón gama, los cuales generan lisis y apoptosis de las células infectadas (1).

La infección viral dará progreso a la neumonía, la cual puede ser localizada o difusa sin un patrón radiológico definido. La infección viral puede seguir su curso natural y resolverse espontáneamente o puede ocurrir una sobreinfección bacteriana, generando una neumonía mixta o una neumonía bacteriana secundaria. Éstas suelen presentarse de manera más frecuente en pacientes menores de 5 años o mayores de 65, o en aquellos con comorbilidad cardíaca, pulmonar, renal o inmunosupresión. La sobreinfección bacteriana va a estar facilitada por la colonización de la faringe, mucosa nasal o piel por agentes como el neumococo y el estafilococo, o por la adquisición de estos microorganismos durante el periodo de infección por influenza. En sus formas graves, la neumonía por influenza o la neumonía mixta (viral y bacteriana) puede llevar a la muerte. Durante la pandemia del 2009, se logró identificar que aquellos pacientes con neumonía grave multilobar progresaban rápidamente a falla respiratoria o síndrome de dificultad respiratoria aguda, con tasas de mortalidad muy altas, hasta del 50% independientes de la edad o comorbilidades de base (5).

5.3. Epidemiología y etiología

La epidemiología y la etiología viral especialmente en los individuos inmunocompetentes es variable, y depende de la época del año, ya que varias de estas infecciones tienen distribución estacional, ocurriendo principalmente en la temporada de invierno (6).

Hasta la fecha se han desarrollado múltiples estudios a nivel mundial, con fines diagnósticos a través de técnicas no sólo serológicas o de cultivos sino moleculares para establecer la prevalencia e incidencia de la infección viral y caracterización etiológica de la misma. Entre los estudios más representativos se encuentra el del grupo neozelandés (7), con participación de 304 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), de las cuales el 29% fue de etiología viral; los virus detectados mediante técnicas de inmunofluorescencia, cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) fueron: rinovirus 10%, influenza A 8%, influenza B 2%, virus sincitial respiratorio (VSR) 4%, coronavirus 2% y parainfluenza 1%; además, dos o más patógenos fueron encontrados en el 16% de los casos. Hallazgos similares fueron encontrados en el estudio de Marcos y colaboradores (8), con 340 pacientes adultos con NAC, con 23% de prevalencia de origen viral e virus influenza como primera causa.

En individuos mayores de 50 años con infección respiratoria baja, un estudio holandés (9), con 107 pacientes usando sólo técnicas moleculares, las cuales ofrecieron aumento del 21-43% en el rendimiento diagnóstico en la etiología viral de la infección respiratoria aguda; detectó virus de influenza A y B en el 13% de los pacientes, seguido de coronavirus en un 5%, rinovirus en 3%, parainfluenza y VSR 1% cada uno y adenovirus en un 0.5%.

Adicionalmente durante año la pandemia mundial de influenza H1N1, se desarrolló en España un estudio (10), con el objetivo de determinar la etiología

de la NAC a través de PCR y métodos convencionales en un año de pandemia viral, con un total de 169 pacientes, identificando patógeno en un 51% de los casos por métodos convencionales y en un 70% mediante PCR, y la etiología viral fue del 17% y se documentó coinfección viral y bacteriana en el 19% de los pacientes. El virus con más frecuencia encontrado fue el VSR, 31% de los casos.

En cuanto a severidad en el año 2012, se publicó un estudio con 198 pacientes ingresados por neumonía severa adquirida en la comunidad o asociada al cuidado de la salud, con requerimiento de ingreso a una unidad de cuidados intensivos en la república de Corea (11), se analizaron muestras de secreción nasofaríngea y lavado bronquioalveolar mediante PCR reversa, encontrándose 36.4% de origen viral con rinovirus en el 23.6%, seguido de parainfluenza en el 20.8%, metapneumovirus 18.1%, virus influenza 16.7% y VSR 13.9%, este último siendo más común en la neumonía adquirida en la comunidad ($p= 0.01$) y sin diferencias estadísticamente significativas en mortalidad de acuerdo a etiología viral, bacteriana o coinfección. En un estudio similar con pacientes con neumonía adquirida en la comunidad que ingresaron a la unidad de cuidado intensivo en Estados Unidos, desde el 2008 hasta el 2011, incluyo 393 pacientes a los que se les tomaron muestras de aspirado nasofaríngeo para realización de PCR para identificación de virus. Los resultados de este estudio, mostraron que un 23% de los pacientes con neumonía cursaban con una infección viral y que los virus identificados más frecuentemente eran influenza (41%), rinovirus (36%) y el metapneumovirus humano (14%), lo que reafirmó una vez más el papel de los virus como causa de neumonía severa (12).

Otro aspecto importante y poco estudiado, es la presencia de coinfección bacteriana en pacientes con infección respiratoria de origen viral. En un estudio prospectivo realizado en estados unidos, se evaluaron 771 pacientes ingresados por infección respiratoria aguda durante los meses de invierno, a los cuales se les realizó una búsqueda exhaustiva del agente etiológico causal. Los resultados evidenciaron que el 41% de estos pacientes tenía una infección viral, sin embargo

de estos pacientes el 39% tenía a su vez una infección bacteriana. Dentro del análisis multivariado del estudio, se encontró que los factores asociados con la coinfección virus – bacteria, fueron la presencia de leucocitosis (mayores a 12.000/uL), infiltrados en la radiografía de tórax y la presencia de EPOC y falla renal crónica (5).

En Latinoamérica, los estudios e información sobre este tema en población adulta, son pocos y los métodos diagnósticos empleados, en su mayoría son los convencionales, serología y cultivo celular. En el 2009 un grupo venezolano (13), en el estado de Zulia, mediante inmunofluorescencia directa y cultivo celular, determinó la etiología viral de las infecciones respiratorias agudas altas o bajas en 102 pacientes, de 0 a 77 años, obteniendo que en la población adulta 17.9% fueron infecciones de origen viral y el virus más frecuentemente hallado fue el VSR y en los mayores de 65 años el parainfluenza, los cuales en su mayoría provocaron cuadros de infección respiratoria baja. Otro estudio desarrollado en el sur de Chile (14), con 159 adultos con diagnóstico de NAC se les realizó a secreciones nasofaríngeas técnicas de inmunofluorescencia directa y serología pareada y hemaglutinación, y se logró la detección de virus en el 10% de los casos, con hallazgos de influenza A, Hanta virus y VSR, en un 60%, 26% y 6.6%, respectivamente.

En Colombia, la epidemiología de la neumonía de origen viral no está bien establecida, sin embargo, datos obtenidos del grupo de Lázaro Vélez en Medellín (15), y con datos de autores mencionados en (16) y la guía colombiana de neumonía (2), se establece una prevalencia de NAC viral del 18-23% y cerca del 10% es por virus influenza, entre el 8-9% por adenovirus y VSR, cada uno.

En el 2009 Herrera y colaboradores (17), estudiaron casos de infección respiratoria aguda grave notificados al instituto nacional de salud de septiembre a diciembre del 2003, de los 64 casos obtenidos, 21 murieron, siendo la mayoría los casos fatales (18 casos) en mayores de 15 años. De los 64 casos sólo fue

posible la obtención de 25 muestras nasofaríngeas (8 de los casos fatales) y de estas 13 fueron positivas para virus mediante técnicas de inmunofluorescencia indirecta y hemaglutinación, el virus encontrado con más frecuencia fue el influenza A (H3N2) con 7 casos, seguido del parainfluenza 4 casos, VSR 3 casos e influenza B con 1 caso. De los casos fatales, sólo en cinco se hallaron virus: 3 influenza A, 1 influenza B y 1 parainfluenza.

5.4. Impacto clínico de otros virus

Durante los últimos años se ha avanzado en el reconocimiento de otros virus diferentes a la influenza implicados en la neumonía viral (tabla 1). Dentro de ellos los más frecuentes son:

Virus Sincitial Respiratorio: Es un virus RNA de la familia de los Paramixovirus y tiene dos serotipos A y B, los cuales se diferencian por los antígenos de las glicoproteínas de membrana. Aunque inicialmente se consideraba una infección predominantemente de niños, datos del CDC de Estados Unidos, permitieron identificar el VSR como una causa de muerte en adultos mayores, generando alrededor de 10.000 muertes anuales (18). En general se calcula que 10% de los adultos mayores de 65 años en Estados Unidos, desarrolla neumonía y de esta 10% es secundaria al virus sincitial respiratorio (19). Adicionalmente la infección por el virus tiene un patrón estacional, siendo más frecuente durante los meses de invierno, aunque es posible identificarlo desde los meses de otoño hasta finalizar la primavera. Clínicamente su sospecha es difícil, puesto que no produce manifestaciones clínicas específicas, sin embargo un estudio que comparó 118 pacientes hospitalizados con infección por VSR y 133 pacientes con influenza A, encontró que los pacientes con VSR tenían más congestión nasal, sibilancias y tos productiva comparada con los pacientes que tenían infección por influenza. Adicionalmente la duración de los síntomas fue mayor en promedio 1.3 días en pacientes con infección por VSR (20).

Por otra parte las características radiológicas de la infección tampoco son patognomónicas. En el estudio previamente mencionado, dentro del grupo de pacientes con infección por VSR, el 20% de las radiografías presentaba opacidades consistentes con neumonía. Los hallazgos más comunes fueron infiltrados basales alveolares unilaterales, e infiltrados intersticiales difusos. Sin embargo algunos pacientes presentaron consolidación lobar (18). Sin embargo la sospecha clínica sigue siendo el elemento más importante para hacer un diagnóstico correcto de infección por VSR.

Parainfluenza: Pertenece a la familia de los paramixovirus y tiene 4 serotipos, 1 al 4. Además de la neumonía, puede generar infecciones del tracto respiratorio superior, bronquiolitis y croup. Aunque se ha documentado la presencia del virus de Parainfluenza durante todo el año, su infección es más frecuente durante los meses de otoño (21). A pesar de que ha sido identificado principalmente en niños y pacientes inmunocomprometidos, también se ha detectado en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad contribuyendo hasta el 8 % de los casos en algunas series (7). Así mismo, estudios en ancianos han documentado infección por Parainfluenza en 4% a 14% de las infecciones respiratorias con algunos casos de neumonía fatal (22). El síndrome clínico asociado a la infección consiste en fiebre, rinorrea, tos y odinofagia, y dada su poca especificidad, sospechar clínicamente la presencia del virus es difícil (21).

Metapneumovirus: Al igual que los virus mencionados previamente, el metapneumovirus es un virus RNA de la familia de los paramixovirus, de distribución global, el cual produce infecciones principalmente durante los meses fríos del año. Dentro de las entidades clínicas que produce se encuentra la bronquiolitis, las exacerbaciones de asma y EPOC, y la neumonía. Estas infecciones afectan todos los grupos etáreos, sin embargo la neumonía por metapneumovirus se ha observado más frecuentemente en niños, ancianos y pacientes con enfermedades crónicas (23). Un estudio prospectivo encontró que la incidencia de hospitalización por infección por metapneumovirus en pacientes

mayores de 65 años es de 220 por cada 100.000 pacientes (24). Las características clínicas que se han asociado más frecuentemente a la infección son la presencia de disnea, sibilancias, fiebre y baja saturación de oxígeno (25). Dado que se trata de un virus recientemente descubierto (2001), aún es necesario seguir investigando acerca de su comportamiento y las entidades clínicas que genera.

Adenovirus: Esta familia comprende más de 50 serotipos de virus DNA sin cubierta viral y produce una variedad de cuadros clínicos que incluyen conjuntivitis, faringitis, infección del tracto respiratorio superior, meningitis, hepatitis, gastroenteritis y neumonía. Las infecciones respiratorias severas se han asociado a los serotipos 5,7,14 y 21. El adenovirus como agente causal de neumonía se identificó primero en niños, pacientes inmunocomprometidos y en militares que habitaban bases militares (21). Sin embargo también se ha identificado como causa de neumonía adquirida en la comunidad en pacientes sanos. El cuadro clínico de la infección comprende síntomas gripales antes del inicio del compromiso respiratorio, diarrea y conjuntivitis. Adicionalmente la infección por adenovirus se ha asociado a leucopenia e infiltrados intersticiales de tipo reticulonodular en la radiografía de tórax. La neumonía puede tener un curso leve o progresar hasta falla ventilatoria, y desafortunadamente hasta el momento no se han determinado elementos clínicos que permitan predecir el curso de la infección (26).

Coronavirus: Hasta el momento se ha identificado 4 serotipos 229E, OC43, NL6350, HKU1 asociados con infección respiratoria aguda en todos los grupos etáreos, la cual se presenta principalmente en los meses de invierno. Varios estudios poblacionales en diferentes países han permitido identificar los coronavirus como agentes causales de neumonía (21). Un estudio en Tailandia, que incluyó 734 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, encontró un 5.9% de pacientes con infección por coronavirus (27). Igualmente el coronavirus también ha sido identificado como agente etiológico en pacientes trasplantados

con neumonía severa (28). Sin embargo el rol de los coronavirus aún no está completamente dilucidado y se requieren de más estudios poblacionales para definir su papel en la neumonía adquirida en la comunidad

Rinovirus: Pertenecen a la familia de los Picornavirus y durante años se han conocido como agentes etiológicos de resfriados comunes, otitis media, exacerbaciones de asma y EPOC. Sin embargo, no se consideraba a los rinovirus como agentes causales de neumonía. La introducción de las técnicas de PCR para la identificación etiológica de pacientes con neumonía permitió aislar rinovirus de secreciones de pacientes con infección del tracto respiratorio inferior y en algunas series se ha documentado como el agente causal de neumonía en adultos en 2% a 17% de los casos (7, 29). Sin embargo, es difícil establecer esta relación causal, puesto que la infección por rinovirus usualmente se acompaña de coinfección viral y bacteriana, y porque también se ha aislado rinovirus en pacientes asintomáticos, lo que podría indicar colonización viral (7). Por lo tanto es posible considerar que en lo que respecta a rinovirus, es necesario continuar en el estudio de su interacción con el huésped y con los demás microorganismos.

Tabla 1. Nuevos virus identificados como agentes causales de neumonía adquirida en la comunidad.

Virus	Frecuencia encontrada en series de neumonía
Virus sincitial respiratorio	2-9% (adultos mayores de 65 años) ¹⁸
Parainfluenza	18% ³⁸
Metapneumovirus	4% (adultos mayores de 65 años) ²⁴
Adenovirus	8.2% ³⁸
Coronavirus	5.9% ²⁷
Rinovirus	10% ⁷

5.5. Diagnóstico

Diversos estudios clínicos han tratado de dilucidar qué características clínicas se presentan más comúnmente en las neumonías virales, sin embargo hasta el momento no existe un conjunto de síntomas que permita diferenciar una neumonía viral de una bacteriana. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son los infiltrados intersticiales en parches bilaterales, sin embargo este hallazgo también puede ser observado en neumonía bacteriana, así como la consolidación lobar tampoco es patognomónica (21). Finalmente se ha comenzado a utilizar marcadores inflamatorios como herramienta para descartar infección bacteriana, dentro de los cuales contamos con la Procalcitonina y la Proteína C Reactiva. Dado el alto valor predictivo negativo de la procalcitonina, un valor negativo nos descartaría infección bacteriana, lo cual es de gran utilidad en el escenario clínico en el que se logra aislar tanto un patógeno viral como uno bacteriano, favoreciendo en este caso una etiología viral. Así mismo, en los casos en los que solo se detecta la presencia de un virus, una procalcitonina negativa soportaría el diagnóstico de la etiología viral (30). Cuando se ha estudiado el uso de procalcitonina en pacientes con infección respiratoria, se ha encontrado un beneficio en cuanto a una menor exposición a los antibióticos en pacientes con procalcitonina negativa, y al uso de ciclos de tratamiento antibiótico más cortos. Sin embargo aún no se ha evaluado la costo efectividad de la procalcitonina en términos de disminución de costos para el sistema de salud con el menor uso de antibióticos (31).

Igualmente, un metanálisis que buscaba evaluar la precisión diagnóstica de la procalcitonina para el diagnóstico de sepsis incluyó 30 estudios clínicos, a partir de los cuales se pudo concluir que la procalcitonina tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 79% para el diagnóstico de dicha entidad. Sin embargo, los estudios incluidos presentaban gran heterogeneidad por lo que la conclusión final del metanálisis, es que la interpretación de la procalcitonina debe realizarse dentro de un contexto clínico adecuado (32). Hasta el momento, la

recomendación de la sociedad respiratoria europea y la campaña para la supervivencia de la sepsis (Surviving Sepsis Campaign) es que la procalcitonina se utilice para guiar la duración del tratamiento antibiótico (31).

Continuando en el diagnóstico etiológico, la identificación del virus va a ser de vital importancia para definir las conductas terapéuticas apropiadas. Para esto es necesario definir en qué tipo de muestra biológica se van a realizar las pruebas de detección viral. Un estudio que comparó el uso de hisopado nasal, hisopado orofaríngeo y aspirado nasofaríngeo en pacientes hospitalizados por infecciones del tracto respiratorio inferior encontró que el aspirado nasofaríngeo es superior al hisopado (sensibilidad 84% vs 73% hisopado nasal y 54% hisopado orofaríngeo. Sin embargo la sensibilidad es superior, cuando se combinan dos métodos siempre y cuando se incluya el aspirado nasofaríngeo (sensibilidad 94%). Finalmente, la combinación de los tres métodos proporciona una sensibilidad cercana al 100% para la identificación de virus (33). En cuanto al uso del lavado bronco alveolar, un estudio clínico retrospectivo realizado en Francia, permitió identificar que el mayor rendimiento diagnóstico del lavado bronco alveolar para la identificación de virus, se obtiene cuando se utiliza en pacientes inmunosuprimidos o en aquellos con atenuaciones de vidrio esmerilado en la tomografía de tórax (34).

Los métodos que disponemos hasta el momento para la detección de virus en neumonía viral son los siguientes (35):

Serología: La detección de anticuerpos permite identificar casi la totalidad de los virus implicados en la neumonía, sin embargo requiere la toma de muestra sanguínea tanto en la fase aguda de la infección como en la fase convaleciente para detectar una elevación significativa en los títulos de anticuerpos. Por esta razón esta técnica es de poca utilidad para el diagnóstico temprano de la enfermedad (38).

Cultivo: Para el cultivo de los virus, es posible utilizar muestras de secreciones respiratorias, esputo, y de lavado nasofaríngeo y bronco alveolar. Para su crecimiento se requieren medios de cultivo especiales y tiempos de incubación prolongados. Los resultados incluyen visualización de los efectos citopáticos del virus sobre un cultivo celular, tales como formación de células gigantes multinucleadas, o la evidencia de crecimiento viral. Posteriormente, es necesario realizar pruebas de inmunofluorescencia o identificación de material genético específico para lograr determinar el virus implicado. Los cultivos virales son altamente costosos, no están disponibles de manera generalizada; y adicionalmente no permiten la identificación de todos los virus, entre estos el virus sincitial respiratorio, los coronavirus y el Metapneumovirus (35).

Estudio citológico: Esta técnica utiliza muestras de secreciones respiratorias y lavado bronco alveolar para identificar inclusiones nucleares o citoplasmáticas en las células infectadas. Sin embargo, dada la baja sensibilidad de este método un resultado negativo no descarta la infección (35).

Detección rápida de antígenos: Esta prueba puede realizarse con la técnica de ELISA o con inmunofluorescencia, las cuales están disponibles para la mayoría de los virus respiratorios. La ventaja de estas pruebas es que permiten utilizar muestras fáciles de obtener como hisopado nasal o faríngeo. Sin embargo la sensibilidad y especificidad van a depender del agente estudiado, por ejemplo en las épocas de mayor prevalencia de influenza su especificidad y sensibilidad aumenta, pero en general su sensibilidad es baja (35).

Técnicas de amplificación genética: La Reacción en Cadena Polimerasa (PCR) o la PCR con Transcriptasa Reversa (RT-PCR), constituyen las técnicas más sensibles y específicas disponibles hasta el momento para la identificación de los virus respiratorios. Estas técnicas pueden realizarse tanto en secreciones nasofaríngeas y bronquiales, como en sangre. Recientemente también se

desarrolló una técnica que permite la detección simultánea y rápida del material genético de varios virus, llamada PCR con multiplex transcriptasa reversa (7, 35)

Tecnología de microarreglos (análisis de secuencia por matrices de oligonucleótidos): Se basa en la amplificación de fragmentos específicos del genoma viral, de menos de 350 pares de bases, a través de la RT-PCR, y su subsecuente detección vía hibridización con sondas de unión específicas para cada microorganismo en superficies sólidas, permitiendo la detección e identificación simultánea de múltiples virus en la misma muestra (36). La utilidad de este método ha sido demostrada en varios ensayos clínicos, uno de ellos realizado en China que incluyó 100 muestras de aspirado nasofaríngeo con neumonía adquirida en la comunidad. El uso de la técnica de microarreglos permitió la identificación de virus en el 48% de los casos, de los cuales el más común fue el Rinovirus, seguido de la influenza (37).

5.6. Tratamiento

Para el tratamiento de la infección con influenza se cuentan con dos grupos de medicamentos: los adamantanos, entre los que se encuentran Amantadina y Rimantadina, y los inhibidores de la neuroaminidasa, Oseltamivir y Zanamivir. Dada la alta resistencia a los adamantanos su uso es cada vez menos frecuente. Los inhibidores de la neuroaminidasa comenzaron a utilizarse ampliamente posterior a la pandemia por influenza AH1N1, sin embargo su beneficio clínico no era muy claro inicialmente. Un metanálisis que incluyó 74 estudios relacionados con el uso de oseltamivir concluyó que en pacientes con alto riesgo de complicaciones el uso del oseltamivir puede reducir la mortalidad, la duración de la hospitalización y de los síntomas comparado con no dar tratamiento. Igualmente el tratamiento con oseltamivir se asoció con mejores desenlaces clínicos (38). En cuanto al uso de oseltamivir en pacientes críticos, un estudio español incluyó 385 pacientes hospitalizados en UCI con requerimiento de ventilación mecánica, los cuales se dividieron según el tiempo de administración

de oseltamivir. El grupo de pacientes que recibió oseltamivir en los primeros 2 días de inicio de los síntomas, presentó una menor mortalidad, menor estancia en UCI y menos días de ventilación mecánica, comparada con el grupo de pacientes que recibió oseltamivir de manera tardía (después de 2 días de inicio de síntomas) (39).

Igualmente, el inicio temprano de esta terapia se ha asociado con mayores beneficios, sin embargo es posible iniciar el oseltamivir hasta 5 días después de iniciados los síntomas. Sin embargo, existe aún controversia en la literatura, ya que todos los estudios que soportan el uso de oseltamivir son de naturaleza observacional, no aleatorizados y por lo tanto sujetos a varios tipos de sesgos, entre ellos el sesgo de selección. Por lo tanto, es posible que los resultados de dichos estudios que muestran el efecto benéfico del oseltamivir estén afectados en parte por dichos sesgos. Estudios clínicos prospectivos aleatorizados controlados, serían los ideales para responder la pregunta de si el uso temprano de oseltamivir mejora los desenlaces clínicos. Sin embargo, por las implicaciones éticas del mismo, su realización es prácticamente imposible (40).

También es claro que el efecto es virostático en el mejor de los casos y adicionalmente estudios clínicos han demostrado que el oseltamivir no disminuye la duración de la transmisión viral (41). Otro punto importante a considerar, es el hecho de que en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades como EPOC y falla cardíaca tienen cargas virales iniciales mayores y una tasa de replicación viral que persiste más allá de los primeros dos días de infección a pesar del uso de oseltamivir. Otros factores asociados con la persistencia de la replicación viral, son los estados de inmunosupresión y especialmente el uso de esteroides, los cuales hacen parte del tratamiento de pacientes con crisis asmáticas y exacerbaciones de EPOC. Finalmente se ha documentado que los pacientes con infección por virus de influenza B, tienen menor respuesta al oseltamivir (42).

En resumen, lo que se puede concluir a partir de los estudios clínicos es que la terapia antiviral con inhibidores de neuroaminidasa debe iniciarse de manera temprana y empírica en todos los pacientes con infección respiratoria aguda hospitalizados en los que se sospeche influenza, sin esperar por la confirmación microbiológica para la misma; pues como ya se explicó previamente las pruebas rápidas son poco sensibles y la determinación viral puede tomar varios días con otros métodos de mejor rendimiento diagnóstico. Igualmente el tratamiento empírico para influenza, debe iniciarse en todos los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con alto riesgo de complicaciones por influenza, especialmente si el cuadro clínico se presenta durante los brotes estacionales (21).

Por otra parte, el tratamiento para otras infecciones virales diferentes a la influenza es limitado. La Ribavirina tiene gran actividad in vitro contra el VSR, el metapneumovirus y la influenza, sin embargo hasta el momento no hay estudios clínicos que soporten su uso en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Su mayor utilidad ha sido evidenciada en niños o en pacientes inmunosuprimidos. Otro agente antiviral disponible es el Cidofovir, el cual tiene gran actividad contra adenovirus. Hasta el momento su beneficio se ha observado en pacientes inmunocomprometidos con infección por adenovirus y en pacientes con neumonías severas por adenovirus. Su toxicidad y difícil administración no lo hacen de elección para los pacientes inmunocompetentes con neumonía adquirida en la comunidad. Finalmente el uso de inmunoglobulinas intravenosas puede proporcionar anticuerpos neutralizantes contra la mayoría de los virus respiratorios y su uso debería considerarse en pacientes severamente inmunosuprimidos (21).

5.7. Conclusión

Los estudios recientes sugieren que la frecuencia de neumonía viral es más alta que lo que se consideraba previamente. Nuevas técnicas moleculares como la

PCR (en tiempo real) y los microarreglos nos han permitidos identificar un mayor número de virus involucrados con esta patología. A pesar de que el diagnóstico y tratamiento actual son limitados (solo hay tratamiento disponible para influenza para efectos prácticos), es de esperar que en la medida que se conozca aún mejor el papel de estos virus, aparezcan estrategias de diagnóstico rápido o se implementen los métodos utilizados hoy en día para investigación, y se generen moléculas con actividad antiviral que limiten la progresión de la enfermedad o las complicaciones.

5.8. Referencias de la Revisión de Tema

1. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
2. Montúfar FE, Varón FA, Giraldo LF, Sáenz OA, Rodríguez A, Alarcón AM. Recomendaciones para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neumonía adquirida en la comunidad en adultos inmunocompetentes. *Infectio*. 2013;17 Supl 1: 1-38.
3. Bartlett JG. Diagnostic tests for agents of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2011;52 Suppl 4:S296-304.
4. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: Primary influenza viral pneumonia. *Critical Care* 2009, 13 (6):235-241.
5. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nylan ES, Formica MA, Hennessey PA. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. *JID* 2013; 208:432-441.
6. Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2009;35(9):899-906.
7. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42-8.
8. Angeles Marcos M, Camps M, Pumarola T, Antonio Martinez J, Martinez E, Mensa J, et al. The role of viruses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. *Antiviral therapy*. 2006;11(3):351-9.
9. Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R, Hoepelman AI, Hak E, Thijsen S, et al. Impact of rapid detection of viral and atypical bacterial pathogens by real-time polymerase chain reaction for patients with lower respiratory tract infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(10):1438-44.

10. Sangil A, Calbo E, Robles A, Benet S, Viladot ME, Pascual V, et al. Aetiology of community-acquired pneumonia among adults in an H1N1 pandemic year: the role of respiratory viruses. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(10):2765-72.
11. Choi SH, Hong SB, Ko GB, Lee Y, Park HJ, Park SY, et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;186(4):325-32.
12. Wiemken T, Peyrani P, Bryant K, Kelley RR, Summersgill J, Arnold F, et al. Incidence of respiratory viruses in patients with community-acquired pneumonia admitted to the intensive care unit: results from the Severe Influenza Pneumonia Surveillance (SIPS) project. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012.
13. Valero N, Larrea Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin* 2009;50(3):359 - 68.
14. Rioseco L, Riquelme R, Riquelme M, Inzunza C, Oyarzún P, Agüero Y, et al. Etiología viral en la neumonía del adulto adquirida en la comunidad en un hospital del sur de Chile. *Rev Med Chile*. 2012;140:984-9.
15. Rueda Z, Rojas E, Arroyave M, Aguilar Y, Vélez L. Neumonía adquirida en la comunidad (NAC) causada por *Coxiella burnettii* en el área metropolitana de Medellín: incidencia, seroprevalencia, factores de riesgo y predictores diagnósticos de infección. *Infectio*. 2008;12:76-7.
16. Álvarez C, Cortés J, Cuervo S, Saavedra A. Neumonía adquirida en la comunidad, ¿nuevas guías, nuevos cambios? *Infectio*. 2002;6:121-31.
17. Herrera D, de la Hoz F, Velandia M. Severe respiratory disease and its relationship with respiratory viruses in Colombia. *International journal of infectious diseases* : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2008;12(2):139-42.

18. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2003;289(2):179-86.
19. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(4):518-24.
20. Walsh EE, Peterson DR, Falsey AR. Is clinical recognition of respiratory syncytial virus infection in hospitalized elderly and high-risk adults possible? *The Journal of infectious diseases*. 2007;195(7):1046-51.
21. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infectious disease clinics of North America*. 2013;27(1):157-75.
22. Parainfluenza infections in the elderly 1976-82. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;287(6405):1619.
23. Hamelin ME, Cote S, Laforge J, Lampron N, Bourbeau J, Weiss K, et al. Human metapneumovirus infection in adults with community-acquired pneumonia and exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005;41(4):498-502.
24. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(1):56-62.
25. Fica A, Hernandez L, Porte L, Castro M, Weitzel T. Infección respiratoria por metaneumovirus humano en pacientes adultos mayores. *Rev Chile Infect*. 2011;28(2):174-8.
26. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocompetent adults: a case report and review of the literature. *European journal of clinical*

microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2008;27(2):153-8.

27. Dare RK, Fry AM, Chittaganpitch M, Sawanpanyalert P, Olsen SJ, Erdman DD. Human coronavirus infections in rural Thailand: a comprehensive study using real-time reverse-transcription polymerase chain reaction assays. *The Journal of infectious diseases*. 2007;196(9):1321-8.

28. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, Rochat T, Ninet B, Deffernez C, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (Non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(8):1009-15.

29. Johnstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infection in adults hospitalized with community-acquired pneumonia: prevalence, pathogens, and presentation. *Chest*. 2008;134(6):1141-8.

30. Gilbert DN. Use of plasma procalcitonin levels as an adjunct to clinical microbiology. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(7):2325-9.

31. Schuetz P, Briel M, Mueller B. Clinical outcomes associated with procalcitonin algorithms to guide antibiotic therapy in respiratory tract infections. *JAMA* 2013;309(7): 717-18

32. Wacher C, Prkno A, Brunkhorst F, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2013;13:426-35.

33. Lieberman D, Lieberman D, Shimoni A, Keren-Naus A, Steinberg R, Shemer-Avni Y. Identification of respiratory viruses in adults: nasopharyngeal versus oropharyngeal sampling. *J. Clin. Microbiol* 2009; 47(11):3439-43.

34. Jouneau S, Poineuf JS, Minjolle S, Tattevin P, Uhel F, Kerjouan M. Which patients should be tested for viruses on bronchoalveolar lavage fluid?. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32:671-677.

35. da Rocha Neto OG, Leite RF, Baldi BG. Update on viral community-acquired pneumonia. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(1):78-84.

36. Leveque N, Renois F, Andreoletti L. The microarray technology: facts and controversies. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19(1): 10-14
37. Shen H, Shi W, Wang J, Wang M, Li J, Zhang C et al. Development of a new resequencing pathogen microarray based assay for detection of broad-spectrum respiratory tract viruses in patients with community-acquired pneumonia. *PLOS ONE* 2013;8(9):1-11.
38. de Roux A, Marcos MA, Garcia E, Mensa J, Ewig S, Lode H, et al. Viral community-acquired pneumonia in nonimmunocompromised adults. *Chest*. 2004;125(4):1343-51.
39. Hsu J, Santesso N, Mustafa R, Brozek J, Chen YL, Hopkins JP, et al. Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2012;156(7):512-24.
40. Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, Sandiumenge A, Canadell L, Díaz J et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1140-49.
41. Kumar A. Early versus late oseltamivir treatment in severely ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1): speed is life. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:959-963.
42. Ng S, Cowling B, Fang V, Chan KH, Ip DKM, Cheng CKY et al. Effects of Oseltamivir treatment on duration of critical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *CID* 2010;50:707-714.
43. Lee N, Chan P, Hui D, Rainer T, Wong E, Choi KW et al. Viral loads and duration of viral shedding in adult patients hospitalized with influenza. *JID* 2009;200:492-500.

6. BIBLIOGRAFÍA DE LA TESIS DE GRADO

1. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings LC, Murdoch DR. Viral pneumonia. *Lancet*. 2011;377(9773):1264-75.
2. Valero N, Larrea Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Invest Clin* 2009;50(3):359 - 68.
3. Rioseco L, Riquelme R, Riquelme M, Inzunza C, Oyarzún P, Agüero Y, et al. Etiología viral en la neumonía del adulto adquirida en la comunidad en un hospital del sur de Chile. *Rev Med Chile*. 2012;140:984-9.
4. Herrera D, de la Hoz F, Velandia M. Severe respiratory disease and its relationship with respiratory viruses in Colombia. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2008;12(2):139-42.
5. Boletín epidemiológico ERA semana 26. 2012.
6. Protocolo de vigilancia y control de infección respiratoria aguda. Instituto Nacional de Salud. 2013;versión 02.
7. Figueiredo LT. Viral pneumonia: epidemiological, clinical, pathophysiological and therapeutic aspects. *Jornal brasileiro de pneumologia : publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia*. 2009;35(9):899-906.
8. Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;42(4):518-24.
9. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RT, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax*. 2008;63(1):42-8.
10. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *The Journal of infectious diseases*. 2012;206(1):56-62.

11. Pavia AT. What is the role of respiratory viruses in community-acquired pneumonia?: What is the best therapy for influenza and other viral causes of community-acquired pneumonia? *Infectious disease clinics of North America*. 2013;27(1):157-75.
