



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales

Trabajo Fin de Grado

Virus respiratorios: nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento

JAIME DÍAZ MILLÁN

JAÉN, JULIO DE 2021



UNIVERSIDAD DE JAÉN
Facultad de Ciencias Experimentales



Trabajo Fin de Grado

Virus respiratorios: nuevos métodos de diagnóstico y tratamiento

JAIME DÍAZ MILLÁN-77378797N

JAÉN, JULIO DE 2021

ÍNDICE:

1. Resumen.....	4
2. Abstract.....	4
3. Introducción.....	5
3.1. Adenovirus.....	6
3.2. Rinovirus.....	8
3.3. Ortomixovirus.....	9
3.4. Virus respiratorio sincitial.....	11
3.5. Coronavirus.....	13
4. Objetivos.....	17
4.1. Objetivo general.....	17
4.2. Objetivos específicos.....	17
5. Materiales y métodos.....	17
6. Resultados.....	19
6.1. Adenovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento.....	19
6.2. Rinovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento.....	21
6.3. Ortomixovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento.....	24
6.4. Virus respiratorio sincitial: métodos de diagnóstico y tratamiento.....	28
6.5. Coronavirus: métodos de diagnóstico y tratamiento.....	30
7. Discusión.....	33
8. Conclusiones.....	34
9. Bibliografía.....	36

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estructura de los Adenovirus. Fuente: CSIC.....	6
Figura 2: Estructura de los rinovirus. Fuente: News Medical.....	8
Figura 3: estructura de los ortomixovirus. Fuente: Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI).....	10
Figura 4: estructura del virus respiratorio sincitial. Fuente: News Medical.....	12
Figura 5: estructura de los coronavirus. Fuente: BBC.....	14
Figura 6: Prueba inmunohistoquímica con anticuerpos antiadenovirus en tejido digestivo. Fuente: Nature.....	19

Figura 7: Gráfica de amplificación representativa de la cantidad de ADN viral. Fuente: ASM Journals.....	20
Figura 8: Electroforesis de la muestra obtenida tras la PCR. Fuente: ASM Journals.....	21
Figura 9: Esquema de la RT_PCR. Fuente: Thimmana, 2010.....	23
Figura 10: Hemadsorción celular tras la adición de eritrocitos de cobaya. Fuente: Colombia Médica.....	24
Figura 11: Hemaglutinación en medios de cultivo. Fuente: Viromédica.....	25
Figura 12: Aglutinación de látex. Fuente: RemelEurope.....	26
Figura 13: Detección de virus en un tejido mediante inmunofluorescencia directa. Fuente: Emmanuel M., 2008.....	27
Figura 14: Variación de la cantidad de material genético en función del tiempo (ciclos). Fuente: ThermoFisherScientific.....	28
Figura 15: Mecanismo de funcionamiento de los tests por inmunocromatografía. Fuente: Rafer.....	29
Figura 16: Obtención de mucosa para la realización de la RT-PCR. Fuente: Quirónsalud.....	30
Figura 17: Esquema de serología con análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Fuente: CCL.....	31
Figura 18: Coronavirus al microscopio electrónico. Fuente: Facultad de Ciencias Biológicas (Chile).....	31
Figura 19: Test rápido para la detección de coronavirus. Fuente: RTVE.....	32

1. RESUMEN

Este Trabajo de Fin de Grado tiene como objetivo principal identificar los principales virus respiratorios y conocer sus métodos de diagnóstico y posible tratamiento. Para ello, se lleva a cabo una revisión sobre las características principales de los adenovirus, los rinovirus, los ortomixovirus, el virus respiratorio sincitial y los coronavirus; así como de las diferentes técnicas que se utilizan para la identificación y diagnóstico, y los tratamientos que se aplican frente a infecciones producidas por estos patógenos. Mediante una revisión bibliográfica de diferentes artículos y estudios publicados, se han recogido desde los métodos más tradicionales que se han estado utilizando para el diagnóstico de estos virus respiratorios hasta las técnicas más novedosas desarrolladas en los últimos años. De igual manera, se exponen los diferentes tratamientos aplicados a los pacientes infectados por estos virus respiratorios, haciendo una comparación de su evolución desde la llegada del SARS-CoV-2 y la pandemia originada.

PALABRAS CLAVE: virus respiratorios, adenovirus, rinovirus, ortomixovirus, virus respiratorio sincitial, coronavirus, diagnóstico, tratamiento.

2. ABSTRACT

The objective of this work is to identify the main respiratory viruses and their diagnostic methods and treatments. In order to do it, we have reviewed the main characteristics of adenoviruses, rinoviruses, orthomyxoviruses, the respiratory syncytial virus and coronaviruses, as well as the different techniques used to diagnose and identify them, as well as the treatments applied against the diseases produced by these viruses. Through a bibliographic review among different reports and studies published over the years, from the most traditional diagnostic methods used to identify these respiratory viruses to the most novel techniques developed in recent years have been described. Similarly, the different treatments applied to the patients affected by these respiratory viruses are exposed here, making a comparison of their evolution once SARS-CoV-2.

KEY WORDS: respiratory viruses, adenoviruses, rhinoviruses, orthomyxoviruses, respiratory syncytial virus, coronaviruses, diagnostic methods, treatment.

3. INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes patógenos que precisan de los mecanismos celulares para poder replicarse. Son partículas pequeñas, parásitos intracelulares obligados de las células a las que infectan para aprovechar de esta manera dichos mecanismos celulares. Constan de un genoma formado por material genético, compuesto por ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), pero nunca ambos simultáneamente (Murray *et al*, 2013). Las partículas infectivas de los virus son los llamados viriones, y presentan muy diversas formas y tamaños. Estos viriones presentan además una estructura que aísla el material genético y los demás componentes del virus del exterior. Es una estructura rígida, la cual puede estar recubierta a veces por una envoltura compuesta por lípidos y proteínas (glicoproteínas).

Los virus pueden presentar dos ciclos distintos, los conocidos como ciclo lítico y ciclo lisogénico. En el primero de ellos, la célula acaba siendo destruida tras el proceso de replicación viral y tiene como consecuencia la liberación de los viriones al medio. Por otra parte, en el ciclo lisogénico el virus pasa a integrarse en el genoma de la célula infectada, pudiendo llegar a permanecer latente durante años. La duración y alternancia entre ambos ciclos depende, principalmente, de las necesidades y la productividad del sistema de la célula hospedadora (Payet y Suttle, 2013).

Existe una clasificación que ordena los virus en función de su material genético. Se puede profundizar más según si poseen envoltura o no, pero la clasificación más básica es la siguiente:

- Virus con ADN: dentro de este grupo se pueden encontrar virus que constan de ADN bicatenario o monocatenario, así como virus con envoltura y sin ella dentro de los dos anteriores. Aquí se clasifican las familias *Reoviridae*, *Parvoviridae*, *Papovaviridae* y *Hepadnaviridae*, entre otros.
- Virus con ARN: dentro de este grupo están presentes virus con o sin envoltura, con cadena de sentido positivo o negativo. Se encuentran en esta clasificación las familias *Rhabdoviridae*, *Retroviridae*, *Coronaviridae* y *Picornaviridae*, entre otros.

Nos centraremos a partir de ahora en los principales agentes virales que causan patologías respiratorias de importancia clínica.

3.1. Adenovirus:

Los adenovirus poseen ADN bicatenario, con un genoma compuesto por unas 36.000 pares de bases. Esto le da la capacidad para codificar unos 30 o 40 genes. Dicho genoma está formado por una molécula lineal de doble cadena con una proteína terminal; y los viriones son deltaicosaedros sin envoltura, de un diámetro de entre 70 y 90 nm. Por otra parte, la cápsid está constituida por 240 capsómeros formados por hexonas y pentonas (Murray *et al.*, 2013,).

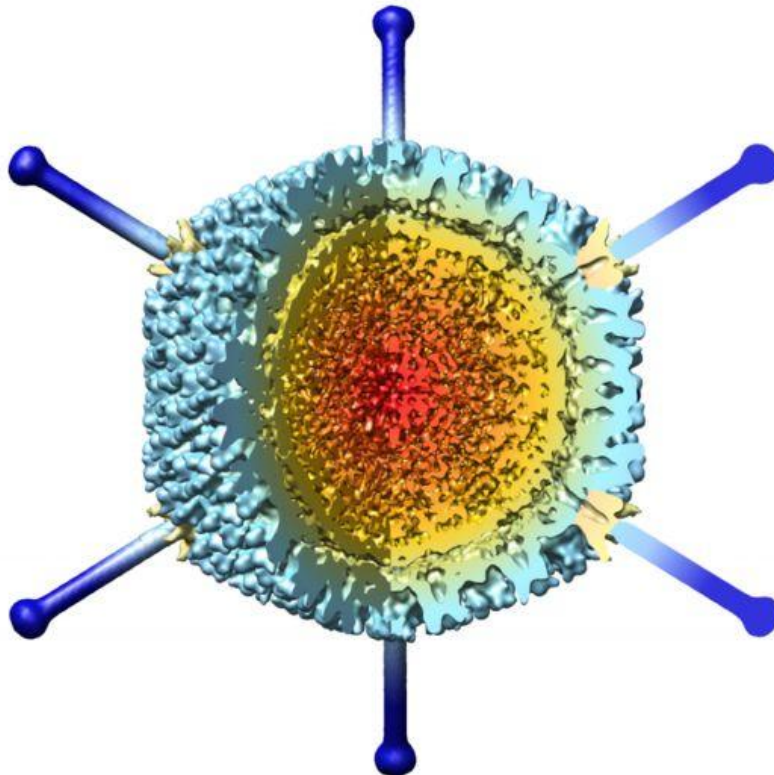


Figura1: Estructura de los Adenovirus. Fuente: CSIC

La replicación, que tiene lugar en el núcleo de la célula, se trata de un proceso muy eficaz mediado por ADN polimerasa del propio virus: en menos de dos días se pueden llegar a producir hasta un millón de copias del ADN viral (Hoeben y Uil, 2013). La cápsida, elaborada en el citoplasma, se introduce en el núcleo y es allí

donde se forma la partícula viral. Una vez ensamblado, el virus permanece en la célula y se libera por lisis celular (Murray *et al*, 2013).

Es un virus que puede encontrarse por todo el mundo, sin ninguna época en la que sea predominante. Por otra parte, las enfermedades que pueden causar los adenovirus son las siguientes: con respecto a enfermedades respiratorias, son causantes de fiebre faringoconjuntival, neumonía, enfermedad respiratoria aguda e infección febril de las vías respiratorias superiores. Además, provocan otros síntomas que son muy parecidos al resfriado, laringitis, bronquiolitis y laringotraqueobronquitis (Murray *et al.*, 2013). Los adenovirus pueden producir otras enfermedades no respiratorias, como pueden ser hepatitis, gastroenteritis y meningoencefalitis, entre otras. Son, en definitiva, virus que afectan a las células epiteliales de la boca y la faringe, así como los órganos respiratorios y los órganos entéricos (Murray *et al*, 2013).

Los viriones se propagan mediante aerosoles y por vía fecal-oral, haciendo que los dedos, los elementos de higiene personal y las piscinas sean otros medios de transmisión a tener en cuenta (Murray *et al*, 2013). Los adenovirus suelen provocar epidemias entre los niños, sobre todo los recién nacidos, personas inmunodeprimidas y personas institucionalizadas (Gray, 2006). Es decir, la propagación se ve favorecida por los espacios cerrados, la aglomeración de gente y el contacto estrecho entre los integrantes de un grupo.

Para la prevención de los contagios por parte de los adenovirus, es conveniente mantener una buena higiene, teniendo especial cuidado con las manos, así como ventilación en lugares donde suele haber grupos de personas, como habitaciones comunes o aulas. También se precisa un mantenimiento del agua de las piscinas con unos niveles de cloro correctos, ya que es común observar brotes de esta enfermedad presentes en personas que han estado bañándose en agua sin cloro (Foyet *al.*, 1968).

3.2. Rinovirus:

Los rinovirus son un tipo muy común de virus respiratorio que pertenece a la familia de los *Picornaviridae*. Se trata de virus de ARN monocatenario, con un genoma compuesto por una molécula muy parecida al ARN mensajero. Dicho genoma se ve rodeado por una cápsida no envuelta e icosaédrica pequeña, de entre 25 a 30 nm de diámetro (Murray *et al.*, 2013). Mientras que la mayoría de los virus pertenecientes a la familia *Picornaviridae* resisten en medios con pH ácido, los Rinovirus no son resistentes frente a dichos medios ácidos.

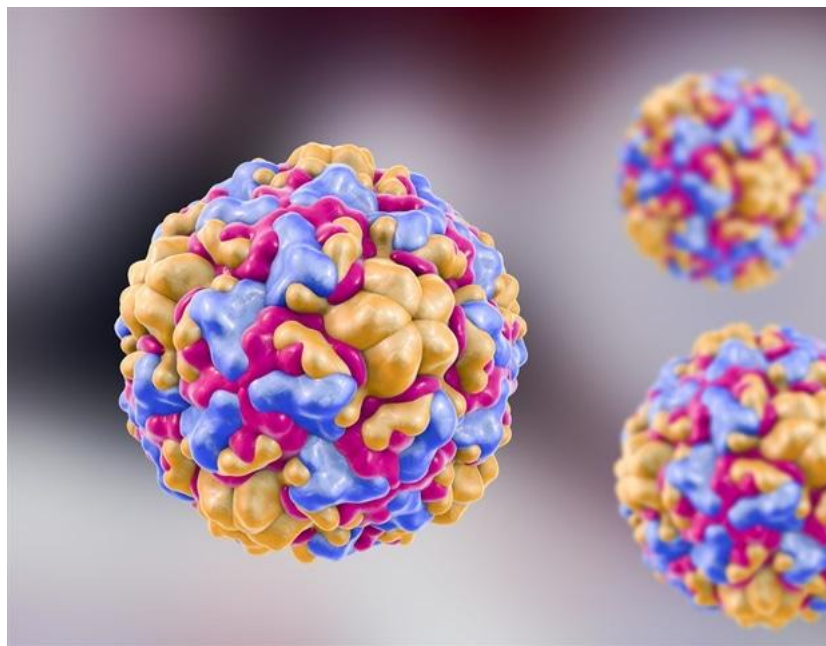


Figura 2: Estructura de los rinovirus. Fuente: News Medical

La replicación de este virus se lleva a cabo por una ARN polimerasa del propio virus y que es dependiente de ARN, creándose una cadena negativa de ARN que permite la síntesis de nuevas moléculas de ARN mensajero. Además, al ser tan parecido al ARN mensajero celular, se utilizan mecanismos celulares para la síntesis de proteínas virales (Sangar, 1979). Como resultado de la replicación y transcripción del genoma del virus, pueden llegar a formarse un número muy elevado de viriones por cada célula, alcanzando los 100.000, que serán liberados por lisis celular.

Los rinovirus están extendidos por todo el mundo, aunque afectan mayoritariamente a la gente que habita en zonas donde existe un clima templado, y son más frecuentes en primavera y en otoño. Los síntomas principales producidos por este virus son la rinorrea, obstrucción nasal, dolor de faringe y malestar corporal general;

sin presencia de fiebre normalmente. También se caracteriza por la presencia de tos. Estos síntomas son indistinguibles de los síntomas que provocan otros virus respiratorios. Normalmente la duración de la enfermedad es de 4 días, aunque puede alargarse algunos días más y la tos suele durar entorno a una semana más una vez que desisten los demás síntomas. Los individuos más afectados son los niños pequeños menores de 2 años, siendo los principales vectores de transmisión a sus padres, hermanos y resto de familiares (Marconeet *al.*, 2012).

La transmisión principal de estos virus es a través de gotitas o aerosoles. También existe el riesgo de contagio manteniendo contacto con manos u objetos infectados. Sobre todo en niños pequeños, es muy determinante el contacto directo entre ellos sumado a la convivencia en espacios cerrados, como las guarderías. Por ello, una buena ventilación de los espacios, así como la desinfección de los espacios compartidos y de los objetos contaminados son imprescindibles para evitar la propagación de los rinovirus. También es muy importante el lavado de manos, ya que todo lo que se toque con unas manos infectadas volverá a quedar infectado después de ello, aunque se haya desinfectado previamente (Murray *et al.*, 2013).

3.3. Ortomixovirus:

Los ortomixovirus son una familia de virus cuyo material genético está formado por ARN de cadena simple y sentido negativo. Poseen una envoltura y pueden ser pleomorfos, con forma de esfera o con forma de tubo (Murray *et al.*, 2013). Su genoma se conforma por 8 fragmentos y están dentro de una nucleocápsida. Dentro de esta familia solamente se encuentran los virus de la gripe A, B y C; siendo los dos primeros los que provocan enfermedades importantes en los humanos.

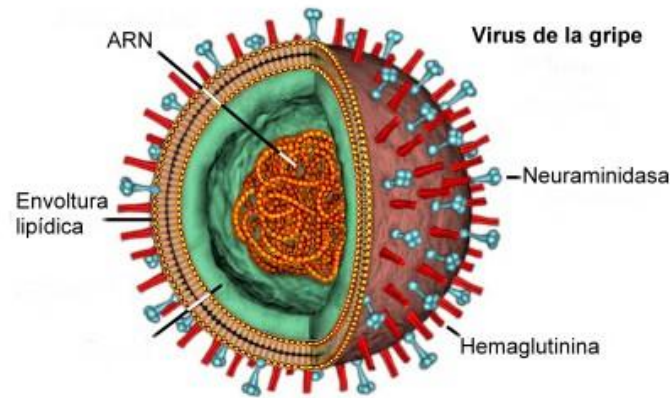


Figura 3: estructura de los ortomixovirus. Fuente: *Epidemiología Molecular de Enfermedades Infecciosas (EMEI)*

En cuanto a su replicación, los ortomixovirus presentan una característica distinta a la mayoría de los virus ARN: la nucleocápsida se transporta hasta el núcleo de la célula y allí se transcribe en ARN mensajero. Dichos ARNm son traducidos en proteínas a continuación en el citoplasma celular, de manera que una vez que se han producido todas las proteínas virales necesarias y se ha terminado este proceso, se ensamblan los viriones y se produce la liberación del virus por gemación. Cabe destacar que los mecanismos encargados del paso entre la replicación y la transcripción no están del todo claros aunque se conozcan ambos mecanismos por separado (Ortín, 1991).

Las cepas de ortomixovirus pertenecientes a la gripe A se nombran y se clasifican atendiendo a cuatro características: su tipo (A), lugar donde se aisló por primera vez, la fecha y sus antígenos correspondientes (HA y NA, en ese orden). De esta manera, tendríamos por ejemplo que una cepa actual podría ser A/Spain/6/21 (H1N1). Por otra parte, las cepas que pertenecen a la gripe B son clasificadas y nombradas atendiendo a su tipo (B), lugar donde se aisló por primera vez y la fecha en la que ocurrió. No se incluye información sobre los antígenos porque no experimenta mutaciones antigénicas (Murray *et al.*, 2013).

Son virus que se pueden encontrar prácticamente en todo el mundo, ocasionando episodios epidémicos muy extendidos e incluso pandemias. Además, su capacidad para provocar zoonosis los convierte en virus capaces de mutar y adaptarse muy rápido, surgiendo de forma brusca epidemias de rápida propagación. Un ejemplo muy ilustrativo de todo esto es el virus de la gripe porcina (H1N1), que tras una serie

de mutaciones provocó una pandemia: en abril de 2009 algunos laboratorios demostraron la presencia de este nuevo virus y su extensa presencia en México y en Estados Unidos (Lipstichet *al.*, 2011).

En función de algunos factores, como la inmunidad a la cepa concreta, los síntomas provocados por los ortomixovirus pueden variar desde ser muy leves o incluso con pacientes asintomáticos, hasta generar cuadros graves. Por norma general, los síntomas más comunes dentro de estas enfermedades destacan la fiebre, faringitis, tos, dolor de cabeza, problemas respiratorios y malestar general (Cruz-Licea *et al.*, 2013). Puede ir acompañado de alteraciones en el aparato digestivo y diarreas, y en los cuadros más graves de la enfermedad pueden llegar a generarse neumonías y otros síndromes de carácter neurológico. Cuando no existen estas complicaciones, los pacientes afectados se recuperan en unos 9 o 10 días y el dolor de cabeza y la fiebre suelen desaparecer algo antes, en torno a una semana.

Las principales vías de contagio de estos virus son la saliva, las secreciones nasales y las heces (Olguín, 2006). También hay transmisión mediante aerosoles, puesto que dichas partículas contienen al virus y son capaces de permanecer en el aire durante horas. También es muy común que se propague el virus a través del contacto con las manos o superficies que haya tocado alguna persona enferma. Esto se debe a que, por los síntomas que presenta la enfermedad, como tos y estornudos, es muy fácil que el infectado utilice las manos para cubrirse la nariz y la boca y de esta manera queden contaminadas. Por lo tanto, es muy importante mantener una buena higiene en cuanto a las manos y objetos de limpieza personal se refiere para evitar la propagación de los viriones. Por otra parte, aunque es casi imposible evitar la transmisión a través del aire de la gripe, el uso de mascarillas quirúrgicas reduce las partículas que expulsamos al respirar o al hablar, pudiendo llegar a disminuir la probabilidad de contagio durante el contacto con una persona enferma (Murray *et al.*, 2013).

3.4. Virus respiratorio sincitial:

Se trata de un virus perteneciente a la familia *Paramyxoviridae*, una familia a la que pertenecen además otros virus importantes como pueden ser el sarampión o la

parainfluenza. Se trata de un virus grande formado por una sola molécula de ARN negativo. Presenta una envoltura alrededor de su nucleocápsida, la cual tiene forma helicoidal. Su diferencia principal con respecto a los ortomixovirus es la estructura de su material genético organizado en una sola molécula, frente a los 8 fragmentos que poseen los anteriormente nombrados.

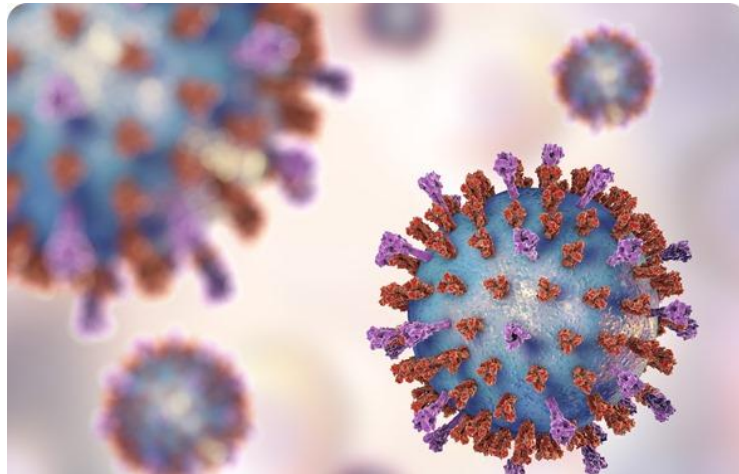


Figura 4: estructura del virus respiratorio sincitial. Fuente: News Medical

A la hora de llevar a cabo la replicación, estos virus son capaces de inducir la fusión celular, lo que da lugar a lo que se conoce como sincitio; y es esta característica la que le da nombre al virus. La ARN polimerasa de origen vírico se introduce en la célula siendo parte de la nucleocápsida. Una vez en el citoplasma, es ahí donde se dan la replicación y la transcripción, así como la síntesis de proteínas: El genoma se transcribe en ARN mensajero y los componentes víricos son sintetizados como si fueran componentes celulares (Murray *et al.*, 2013). Cuando los viriones ya han madurado, se produce la liberación por gemación de los mismos de la célula infectada al medio externo.

El virus respiratorio sincitial afecta a muchos niños pequeños, siendo los niños prematuros que han tenido menos de 35 semanas de gestación y los lactantes con enfermedades cardíacas los que mayor riesgo de infección y hospitalización presentan (Figueras *et al.*, 2005). Da lugar a epidemias todos los años de manera estacional, produciéndose principalmente en invierno y de manera continuada. Su tasa de mortalidad es muy alta para los niños anteriormente nombrados, y para el resto de niños es muy común contagiarse de esta enfermedad antes de terminar el periodo preescolar.

Otra característica de este virus es su amplio abanico de posibilidades: posee capacidad para producir cualquier tipo de enfermedad respiratoria, siendo común el resfriado común para todo tipo de personas, faringitis en niños y neumonía o episodios bronquiolíticos en bebés de menos de 12-14 meses. Es precisamente esto último, la bronquiolitis, el causante de la mayoría de complicaciones e ingresos en el hospital de los menores de dos años, de los prematuros y de los lactantes con cardiopatías (Parra *et al.*, 2013). Esta afección consiste en la inflamación de los bronquiolos, lo que hace que la respiración se dificulte y existan problemas a la hora de realizar el intercambio gaseoso. Los síntomas de la enfermedad suelen incluir fiebre, dificultad respiratoria y, cuando la afección es grave, va acompañado de ruidos en el momento de la expiración del aire. Es muy frecuente que se generen además lesiones en los tejidos afectados por el virus, debido a unas respuestas inmunitarias muy exageradas por parte del propio organismo.

El principal método de contagio mediante el cual se propaga el virus es por la inhalación de gotas respiratorias y aerosoles principalmente, aunque también son una fuente de contagio el contacto con las manos y otros materiales, ya sean objetos de higiene personal u otros (Murray *et al.*, 2013). Es muy común en los grupos mencionados anteriormente debido a los llantos de los niños recién nacidos concentrados en un espacio pequeño con las cunas juntas, y eso a su vez lo hace tan peligroso en esas ocasiones. Para prevenir contagios, es extremadamente importante la correcta higiene, uso de guantes y demás elementos protectores y unas medidas hospitalarias correctas para evitar que la enfermedad se establezca en la unidad de cuidados intensivos o en alguna otra unidad libre de este patógeno.

3.5. Coronavirus:

Los coronavirus pertenecen a los virus de ARN monocatenario de cadena positiva, presentando una envoltura y con la característica de tener el genoma más largo dentro de este grupo de virus con ARN positivo. Los viriones poseen aproximadamente entre 80 y 160 nm de diámetro y poseen aspecto de corona solar, característica que les confiere su nombre. Presenta unas glucoproteínas en la superficie, las cuales le permiten conservar la viabilidad en las condiciones

presentes en el tubo digestivo y por tanto estar presente en las heces (Murray *et al.*, 2013).

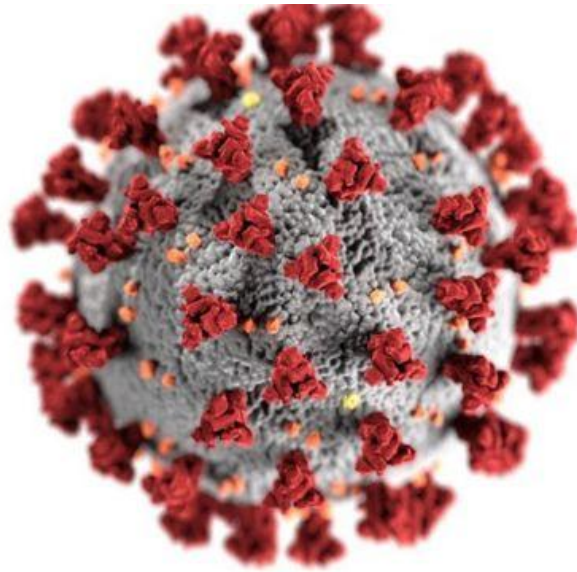


Figura 5: estructura de los coronavirus. Fuente: BBC

En cuanto a su ciclo replicativo, durante la infección el genoma es traducido para originar una ARN polimerasa dependiente de ARN; y después se generan moléculas de ARN mensajero que contienen la información de las diferentes proteínas del virión, las cuales posteriormente se ensamblan para dar lugar a nuevos viriones, que se liberan de la célula por lisis de la misma.

Los coronavirus afectan sobre todo a niños, en especial a los lactantes. Suele ser común la enfermedad por coronavirus en invierno y en primavera, de manera que surgen en cada brote con una cepa que domina y representan entorno al 17% de las infecciones de vías respiratorias superiores. En torno a finales de 2002, hubo una epidemia iniciada en Asia por un brote de CoV-SRAG (Síndrome Respiratorio Agudo Grave), la cual se propagó a otras ciudades por el flujo turístico a través de los viajeros. En esta ocasión, la Organización Mundial de la Salud propuso una serie de medidas para limitar y contener el avance del virus por otros países y evitar más contagios y muertes (Murray *et al.*, 2013). Más recientemente, a finales de 2019 y principios de 2020 hasta ahora, estamos viviendo una pandemia originada por otro coronavirus distinto: el SARS-CoV-2. Detectado a principios de diciembre de 2019, este virus empezó a ser reportado como nuevos casos de neumonía por coronavirus desconocidos hasta la fecha (Savannah y Ho, 2020). Dicha pandemia, que llevó a medidas muy extremas como el cierre de fronteras con otros países, cierre y

limitación de la actividad comercial urbana o incluso hasta el confinamiento domiciliario, incluido el de nuestro país, ha dejado ya más de 180 millones de personas infectadas en todo el mundo, de las cuales se suman casi 4 millones de fallecidos. En España se suman un total de casi 4 millones de personas que han sido infectadas; y en cuanto a la cifra de personas que han perdido la vida a causa del virus se sitúa ya por encima de las 80.000.

Los coronavirus, por norma general, provocan síntomas similares a los del resfriado común sin mayores complicaciones: tos, congestión nasal, faringitis, dolor de cabeza y malestar general. Por otra parte, el síndrome respiratorio agudo severo (CoV-SRAG) presenta unos síntomas más graves: produce una neumonía atípica, que destaca por una fiebre elevada, malestar general, dolor de cabeza, tos y dificultad para respirar (Murray *et al.*, 2013). Por otra parte, el tan presente SARS-CoV-2 puede reflejar en el paciente un amplio abanico de síntomas: Tos, fiebre, dolor de cabeza, malestar general acompañado de una falta de aire y dolor en la zona torácica, entre algunos otros más. También cabe destacar un síntoma muy característico que hace sospechar de esta patología vez que se presenta, y este es la pérdida de gusto y olfato durante un tiempo. También hay un gran número de infectados que padecen la enfermedad permaneciendo asintomáticos (Ávila, 2020). Algunas otras afecciones que pueden llegar a sufrir las personas infectadas por esta enfermedad son infecciones agudas en el hígado, cardiopatías agudas, fallos renales y hasta cerebrales (Wiersinga *et al.*, 2020).

La transmisión de los coronavirus es, en su mayor parte, a través de microgotas expulsadas mientras se respira o se mantiene una conversación, se tose o se estornuda, etc. También se pueden transmitir a través de los aerosoles que expulsamos, así como por el contacto con superficies u objetos que presenten viriones activos (Morawska y Milton, 2020). Además, hay que tener en cuenta que los contagios suceden más frecuentemente en zonas de interior, cerradas, con poca ventilación y cuando no existe mucha distancia entre las personas presentes en dicho lugar. Por todas estas razones en España, al igual que en otras muchas zonas del mundo entero, se propusieron una serie de medidas para frenar el avance del virus y evitar que la cifra de contagios se dispare exponencialmente: en primera instancia, tal y como se ha visto antes, se inició un confinamiento domiciliario. Cuando dicho confinamiento finalizó, las medidas que lo sucedieron fueron la

utilización de mascarilla en cualquier lugar salvo en el ambiente doméstico, la reducción del número máximo de integrantes de un grupo, la creación de una distancia mínima de seguridad, las limitaciones de las franjas horarias permitidas para permanecer fuera del domicilio y las restricciones tanto horarias como a nivel de aforo máximo permitido para los servicios disponibles de cara al público. Estas medidas, junto con una higiene y limpieza más concienciada de las superficies como mesas y sillas en restaurantes, probadores en tiendas de ropa, superficies y envoltorios en supermercados y, por supuesto, todos los elementos como picaportes, botones en los ascensores y demás son muy importantes para prevenir el contagio por coronavirus. También es muy importante el mantenimiento en cuarentena de aquellos individuos que padecen la enfermedad y los que han estado en contacto con casos positivos, tanto por infección de SARS-CoV-2 como de CoV-SRAG, es vital para frenar la cadena de contagios. Para el resto de coronavirus diferentes a los dos anteriormente nombrados, no es necesario llevar a cabo ninguna medida preventiva para evitar las infecciones, puesto que no suelen presentar complicaciones más allá de los síntomas leves (Murray *et al.*, 2013). La última medida que ha sido decisiva para controlar esta pandemia y poder poner fin a ella de cara a un futuro no muy lejano es el desarrollo de una vacuna contra el SARS-CoV-2 y su administración a la población. Las vacunas que existen a día de hoy consisten, en su mayoría, en 2 dosis administradas con un período de tiempo intermedio. En España se han estado administrando vacunas de diferentes industrias farmacéuticas: las vacunas de Pfizer y Moderna han demostrado tener una eficacia del 95% una vez que se han administrado las dos dosis; y una tercera, de AstraZeneca, posee una eficacia del 90% si se administra una dosis baja en primer lugar seguida de una dosis normal en la segunda administración (Cao *et al.*, 2021). Dichas vacunas han sido y están siendo administradas según un plan de vacunación, que se organiza en función de la edad de las personas creando grupos con diferentes prioridades, de manera que se proporciona la vacuna a los distintos grupos en orden decreciente de edad.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo general:

Identificar los principales virus respiratorios y conocer sus métodos de diagnóstico y posible tratamiento

4.2. Objetivos específicos:

- Introducir los principales virus respiratorios, así como los aspectos generales de su morfología, ciclo replicativo, patologías que causan y sus principales vías de contagio.
- Comparar y profundizar en los diferentes métodos de diagnóstico existentes para virus respiratorios.
- Conocer los tratamientos que hay disponibles para combatir los virus respiratorios y realizar una visión sobre la evolución que han tenido durante los últimos años.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización y el desarrollo de este trabajo, el libro *Microbiología clínica* de Murray, Rosenthal y Pfaller, ha servido como principal fuente de conocimientos para guiar y establecer la estructura principal del mismo. Por otra parte, se ha llevado a cabo una recopilación de publicaciones de índole científica para profundizar en los temas tratados. Esta información se ha obtenido mediante la búsqueda de artículos en bases de datos tales como NCBI, Web of Science (WOS) y Google Scholar.

Durante la búsqueda a través de dichos portales científicos, se ha seguido una estrategia para recopilar la mayor información posible. En primer lugar, se realizó una búsqueda con una serie de palabras clave relacionadas con el tema del trabajo en las bases de datos anteriormente nombradas. Después, se tradujeron esos términos utilizados al inglés, para abarcar la máxima información posible sobre el tema, siendo este idioma el que posee mayor cantidad de publicaciones disponibles.

Por último, se llevó a cabo una tercera búsqueda combinando varias de esas palabras clave, para asegurar la relación de las publicaciones elegidas con los diferentes temas a tratar en el trabajo.

Por otra parte, a la hora de la selección de los artículos se utilizaron filtros para determinar en qué año se publicaron las diferentes selecciones: en un principio, se pretendió buscar información publicada a partir de 1950. Luego, se definió un filtro para que los resultados obtenidos estuvieran comprendidos en un periodo de tiempo de publicación entre 1980 y el año 2000. Finalmente, se buscó bibliografía que hubiera sido publicada desde el año 2000 hasta la actualidad. Esto ha sido muy importante para llevar a cabo uno de los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado, que consiste en aportar una visión de la evolución a lo largo del tiempo de cómo han ido variando los métodos de diagnóstico y los tratamientos frente a los virus respiratorios, así como la incorporación de otros nuevos métodos más fiables o con mejores resultados.

Una vez recopilados todos los artículos, se ha llevado a cabo una separación una clasificación entre publicaciones bibliográficas (libros, revisiones, etc) y experimentales. Después, se llevó a cabo otra clasificación más para ordenar y organizar de una manera más manejable toda la información. Para ello, se introdujeron las distintas publicaciones en grupos en función de si contenían información sobre métodos de diagnóstico, tratamiento o aspectos generales del virus y, dentro de cada uno de estos grupos, se realizó otra división según el virus al que hacía alusión. Este paso resultó sumamente importante porque permitió que el acceso a la información pudiera ser mucho más claro y se pudiera acceder de manera mucho más sencilla a ésta.

En última instancia cabe destacar que la búsqueda de imágenes y figuras se ha llevado a cabo de manera muy similar a como se buscó el resto de información. Estas imágenes han servido para comprender algunos conceptos a la vez que para ilustrarlos de una manera sencilla, aportando una visión más clara que la que se podía obtener solamente del texto.

6. RESULTADOS

Como resultado de la investigación realizada sobre el tema para obtener y recopilar información, a continuación se ordenan las metodologías utilizadas para el diagnóstico de los virus respiratorios anteriormente descritos.

6.1. Adenovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento:

Debido a que los adenovirus presentan síntomas compartidos con otras enfermedades de origen bacteriano, lo más común es que se inicie el protocolo de diagnóstico para estos virus una vez que se han descartado infecciones por agentes bacterianos. Para ello, es necesario recoger una muestra que posea un volumen suficientemente significativo de fluidos, principalmente secreciones faríngeas, orina y sangre (Legrand *et al*, 2001); aunque también se pueden llegar a utilizar las mucosas oculares cuando el paciente presenta síntomas de conjuntivitis. Para llevar a cabo un análisis directo de la muestra obtenida sin necesidad del aislamiento en medios de cultivo, se llevan a cabo inmunoanálisis y pruebas genómicas (Murray *et al*, 2013).

Las pruebas inmunohistoquímicas (de inmunoanálisis) para la detección de adenovirus en tejidos se llevan a cabo mediante la utilización de anticuerpos antiadenovirus monoclonales procedentes de ratón (Legrand *et al*, 2001).

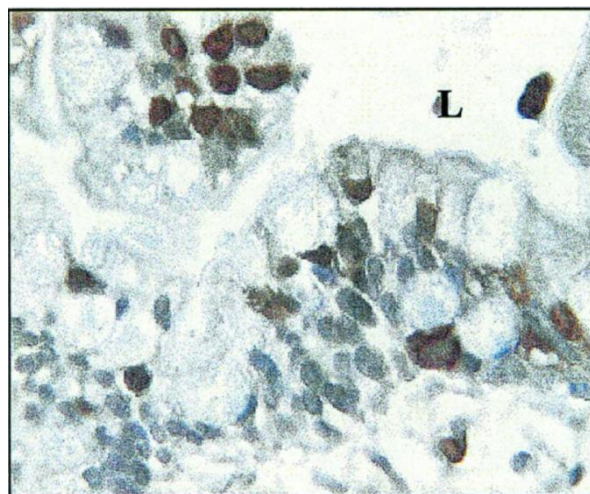


Figura 6: Prueba inmunohistoquímica con anticuerpos antiadenovirus en tejido digestivo. Fuente: Nature.

En la figura 6 se pueden observar células epiteliales marcadas con el anticuerpo de ratón (en color marrón). Este tipo de pruebas nos indica la presencia de virus en el tejido mediante una tinción o por fluorescencia de las células infectadas.

Con respecto a las técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizadas para diagnosticar este virus, existen técnicas específicas que son capaces de detectar y amplificar el material genético de 47 tipos de adenovirus que afectan al ser humano. Para realizar este tipo de técnicas, hay que obtener una muestra de algún fluido del paciente y aislar y purificar el ADN viral. Después de eso, se añaden los cebadores correspondientes a los fragmentos de material genético que se desean ampliar y los cebadores específicos que sean necesarios, además del resto de reactivos necesarios en cualquier reacción de PCR. Una vez añadido todo lo anterior, se somete a la muestra a 1 ciclo de 5 minutos de duración a una temperatura de 95°C, seguido de 40 ciclos para que se lleve a cabo la amplificación. Por último, se prepara una electroforesis en gel de agarosay se lleva a cabo la determinación de número de amplicones mediante espectrofotometría a 260nm de longitud de onda (Guet *al*, 2020). Este método hoy día se utiliza más que los inmunoensayos, puesto que es un método más eficaz y con mayor sensibilidad que los anteriores (Avellónet *al*, 2001).

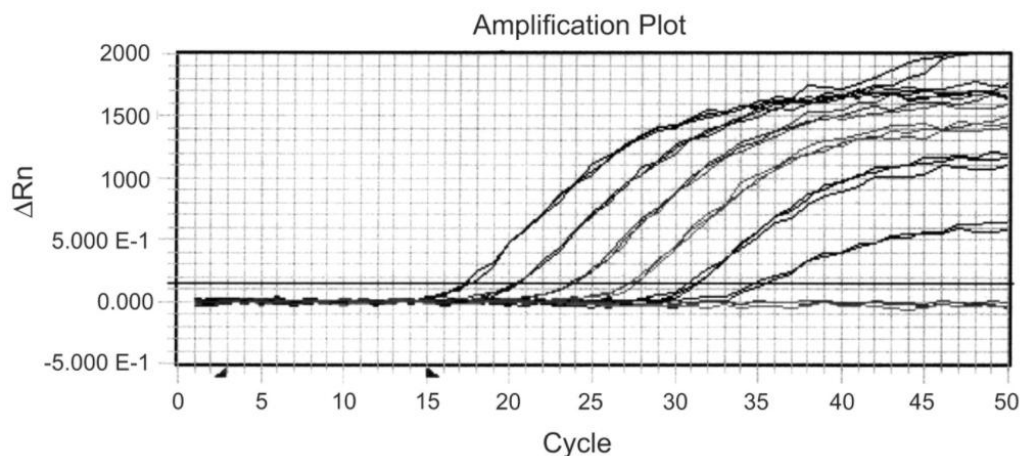


Figura 7: Gráfica de amplificación representativa de la cantidad de ADN viral. Fuente: ASM Journals

En la figura 7, se pueden ver y comparar las curvas de aumento de material genético viral amplificado a lo largo del tiempo. De esta manera, cuando se realice la PRC a una muestra de una persona infectada, el resultado será similar al que se observa.

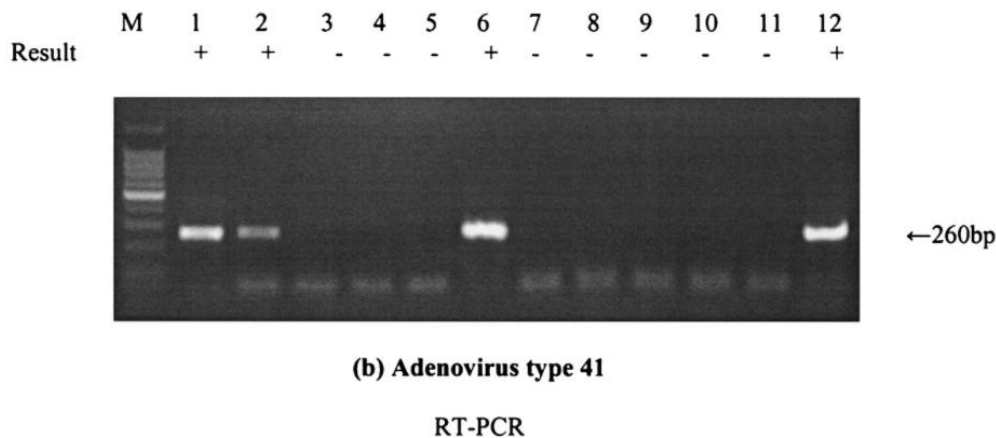


Figura 8: Electroforesis de la muestra obtenida tras la PCR. Fuente: ASM Journals.

La figura 8 muestra el resultado de la electroforesis una vez que se ha realizado la PCR, de manera que las bandas que se obtienen se comparan con un marcador de peso molecular conocido y se determina si el material genético amplificado corresponde a adenovirus.

La mejor manera para aislar los adenovirus es mediante cultivos celulares derivados de células epiteliales. De esta manera, los virus provocan la lisis y por tanto la muerte de las células en un plazo de entre 2 días y 3 semanas. Las líneas celulares más utilizadas para el aislamiento de adenovirus son las células renales embrionarias, células del carcinoma de la epidermis en humanos y líneas celulares continuas.

A día de hoy no se ha aprobado ningún tratamiento efectivo contra los adenovirus. Por otra parte, existen vacunas orales atenuadas para llegar a prevenir los contagios por adenovirus, pero solamente se utilizan en personal militar (Murray *et al*, 2013).

6.2. Rinovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento:

Los rinovirus son el principal agente causal del resfriado común, y al presentar unos síntomas tan característicos y que no son graves ni suelen presentar complicaciones, no suele ser diagnosticado mediante pruebas en el laboratorio. Principalmente el diagnóstico se realiza de manera empírica, observando y analizando la sintomatología y la historia clínica del paciente (Anzueto y Niederman, 2003).

Aunque no suele ser necesario determinar el serotipo concreto del rinovirus, puede llegar a conocerse mediante la amplificación por la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR). Tal y como se observa en la figura 9, en este tipo de PCR es necesario obtener primero una cadena de ADN mediante la acción de la transcriptasa inversa para poder realizar posteriormente la amplificación. Para llevar a cabo esta técnica, es necesario obtener una muestra del paciente infectado por el virus y aislar el ARN. Una vez que se tiene aislado, se procede a realizar la RT-PCR. Los ARN transcritos se cuantifican midiendo la densidad óptica; y la determinación del serotipo se realiza mediante electroforesis (Schibler *et al*, 2012).

Por otra parte, también puede identificarse a los rinovirus debido a su labilidad en medios ácidos y su efecto citopatológico típico (Murray *et al*, 2013): Las células epiteliales producen citoquinas en respuesta a la infección por rinovirus, lo cual deriva en el aumento local de células inflamatorias. Esto provoca, a su vez, una inflamación e irritación de las vías respiratorias e hiperreactividad en los bronquios y los bronquiolos.

4.8 Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

In RT-PCR, The RNA population is converted to cDNA by reverse transcription (RT), and then the cDNA is amplified by the polymerase chain reaction. The cDNA amplification step provides opportunities to further study the original RNA species, even when they are limited in amount or expressed in low abundance. Common applications of RT-PCR include detection of expressed genes, examination of transcript variants, and generation of cDNA templates for cloning and sequencing.

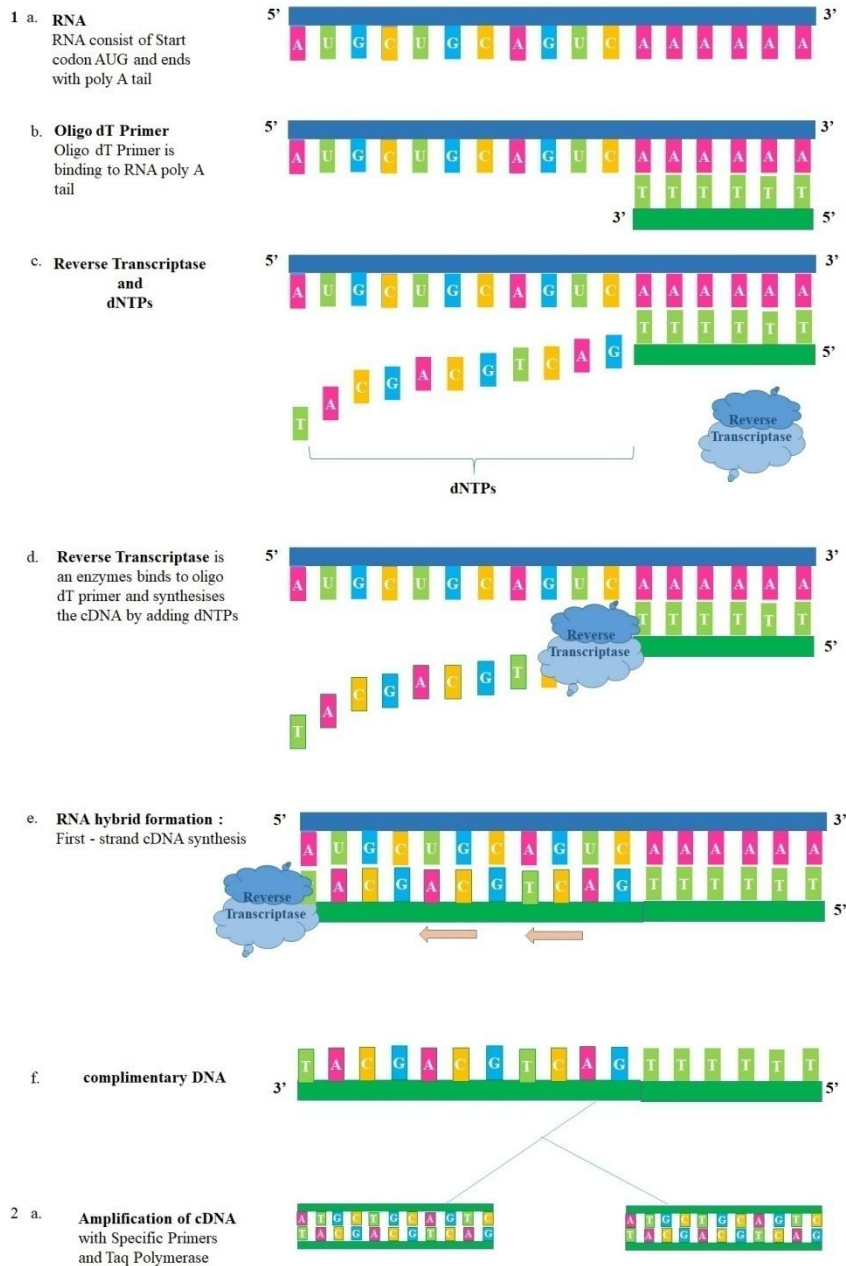


Figura 9: Esquema de la RT_PCR. Fuente: Thimmana, 2010

Con respecto a los posibles tratamientos disponibles para las infecciones causadas por rinovirus, existen numerosos fármacos disponibles a la venta sin necesidad de receta médica, aunque no existen medicamentos antivirales eficaces. Cuando se esté llevando a cabo un tratamiento de un niño lactante, es necesario que se proporcione suficiente agua al paciente para mantener una correcta hidratación (Benitezet al., 2007). Conviene también que los pacientes adultos afectados por la

enfermedad también mantengan un buen aporte de líquidos. Es recomendable que se inhalen vapores calientes, ya sea mediante un humidificador o los vapores de algunas comidas calientes, como una sopa, puesto que favorece la descongestión de las fosas nasales.

6.3. Ortomixovirus: métodos de diagnóstico y tratamiento:

Para todos los métodos de diagnóstico que existen para la identificación de estos virus, primero se debe obtener una muestra del virus de las secreciones respiratorias de los pacientes infectados. Los virus obtenidos se aíslan por norma general en cultivos celulares de riñón de mono; y a veces puede ser complicado que se muestren los efectos citopatológicos, aunque la mayoría de veces es suficiente para llevar a cabo un diagnóstico en base a la sintomatología (sobre todo si el paciente presenta una sintomatología clara de la gripe y no muestra gravedad) (Murray *et al*, 2013).

Antes de que se pongan de manifiesto estos síntomas citopatológicos, se pueden añadir glóbulos rojos de ciertas especies animales (en este caso, de cobaya) para comprobar si existe hemadsorción.

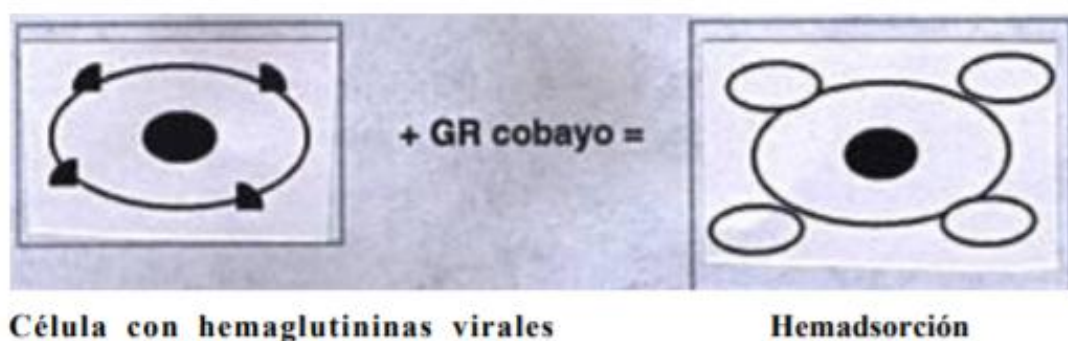


Figura 10: Hemadsorción celular tras la adición de eritrocitos de cobaya. Fuente: Colombia Médica.

Como puede observarse en la figura 10, la hemadsorción consiste en la adhesión de los eritrocitos a las células infectadas por la incorporación de proteínas virales con propiedades hemaglutininas en la membrana celular (Crespo, 2000).

Por otra parte, la hemaglutinación es otra técnica que se lleva utilizando mucho tiempo para la detección de este tipo de virus (Neter, 1956). Para ello, es necesaria la preparación previa de un medio de cultivo que contenga ortomixovirus utilizando

secreciones mucosas del paciente infectado. Una vez que el medio está listo, se agregan a él los eritrocitos. Cuando el virus está presente, se forma un agregado gelatinoso, tal y como se puede observar en la figura 11, mostrada a continuación.

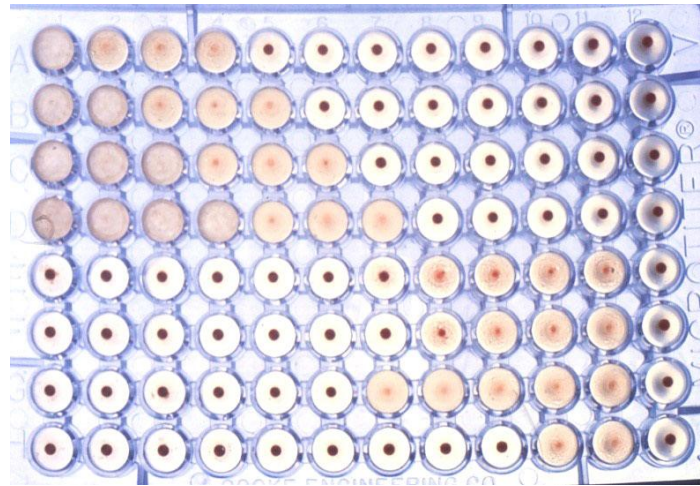


Figura 11: Hemaglutinación en medios de cultivo. Fuente: Viromédica

Tanto la hemadsorción y la hemaglutinación, si bien son indicativos de la posible infección por un virus de la gripe y permiten descartar otro tipo de infecciones, no son pruebas específicas para estos virus únicamente, por lo que hay que realizar otro tipo de pruebas para determinar el agente causal de la enfermedad (Murray *et al*, 2013). También pueden diferenciarse los ortomixovirus y detectarse las distintas cepas de gripe mediante la inhibición de la hemaglutinación y de la hemadsorción mediante el uso de anticuerpos específicos.

Otro método de diagnóstico más preciso es la realización de una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR). Para ello, se utilizan cebadores que son comunes para los ortomixovirus; así como otros cebadores más específicos para distinguir y diferenciar las diferentes cepas del virus de la gripe. También existen otras pruebas que permiten detectar a los virus de una manera muy rápida: se trata de las pruebas antigénicas. Gracias a estas pruebas se pueden detectar antígenos virales presentes en los tejidos del paciente (Crespo, 2000). Pueden llevarse a cabo diferentes métodos a la hora de realizar pruebas antigénicas:

- Aglutinación de látex: consiste en la preparación de una muestra en la que se incorporan partículas de látex, inmunoglobulinas (anticuerpos específicos, IgM) y la muestra del paciente. Cuando el virus está presente, las

inmunoglobulinas se unen a los epítomos (sitios de unión), y con ellas el látex (Obregón, 2004). Todo este proceso da lugar a la formación de aglomeraciones visibles con las que se demuestra la presencia del virus en el paciente. En la figura 12 se puede ver con claridad cómo sería el resultado de realizar esta prueba con la muestra de un paciente infectado (izquierda) frente al resultado de una muestra sin presencia del virus (derecha).

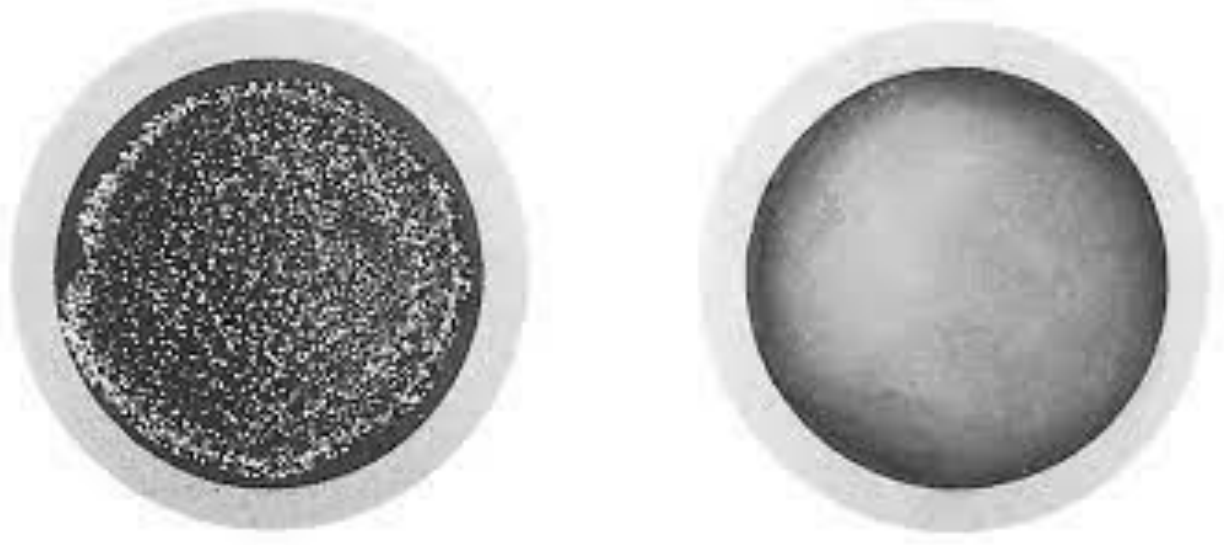


Figura 12: Aglutinación de látex. Fuente: RemelEurope.

- Inmunofluorescencia: al igual que la técnica anterior, precisa de anticuerpos específicos, que se van a unir a los epítomos del virus si está presente en el tejido. En este método se utilizan anticuerpos previamente marcados con un fluorocromo, que emite fluorescencia, y se añaden a una muestra de tejido que contenga al virus. De esta forma, al unirse los anticuerpos con el antígeno se forma un entramado que permite observar la unión al microscopio de fluorescencia. Esta técnica es muy utilizada también para otro tipo de virus respiratorios (Täger *et al.*, 2004).

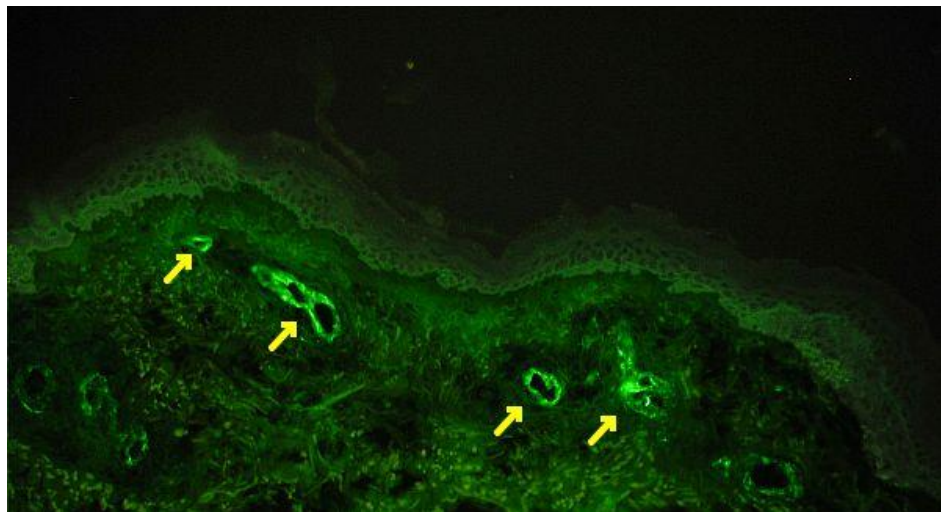


Figura 13: Detección de virus en un tejido mediante inmunofluorescencia directa. Fuente: Emmanuel M., 2008

Las flechas amarillas en la figura 13 señalan las zonas en las que se da la inmunofluorescencia y, por tanto, donde está presente el virus dentro de ese tejido.

La vacunación, sin duda alguna, es la manera más eficaz de limitar o controlar el avance del virus: las vacunas son una medida eficiente que ayuda a prevenir la infección (Pérez-Rubio, 2019). Para ello se administran virus inactivados junto con fármacos que impidan la infección. Los virus incluidos en dichas vacunas son las cepas predominantes en ese año, y provocan un mecanismo de defensa inmunitaria bastante eficaz (Murray *et al.*, 2013). En cuanto a tratamientos frente a la gripe, lo más común es la administración de medicamentos antigripales o analgésicos. Medicamentos para bajar la fiebre también se recetan a los pacientes infectados por estos virus.

6.4. Virus respiratorio sincitial: métodos de diagnóstico y tratamiento:

El aislamiento del virus respiratorio sincitial se realiza en cultivos de células primarias de riñón de mono o en fibroblastos humanos, aunque es difícil aislar el virus mediante estos cultivos. Para ello, es necesario tomar muestras de la mucosa de las vías respiratorias o bien de lavados nasales del paciente (Murray *et al*, 2013).

Debido a que es muy común que coexistan otras infecciones virales con la provocada por el virus respiratorio sincitial, la técnica más utilizada para su detección es la RT-PCRa tiempo real (también conocidas como PCR cuantitativa o qPCR), ya que los procesos de amplificación y de detección del virus se producen simultáneamente en el mismo tubo de reacción (Eiroset *al*, 2009). Para llevar a cabo esta técnica, es necesaria la utilización de una sonda de oligonucleótidos con un colorante fluorescente, de manera que si se produce la amplificación del material genético, se producirá una fluorescencia que irá aumentando en función del número de amplicones obtenidos.

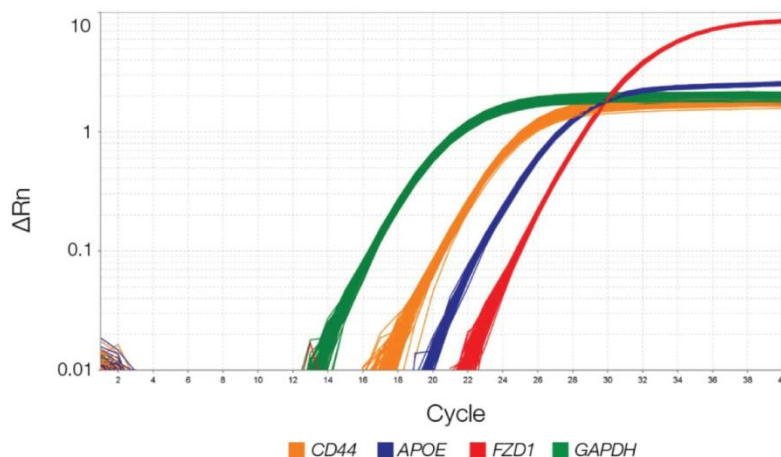


Figura 14: Variación de la cantidad de material genético en función del tiempo (ciclos). Fuente: ThermoFisherScientific.

En la figura 14 se puede ver cómo aumenta la fluorescencia de cada uno de los amplicones conforme van sucediendo los ciclos de la PCR hasta llegar a la saturación de los cebadores.

También es muy frecuente el uso de tests de detección rápida para el virus respiratorio sincitial.

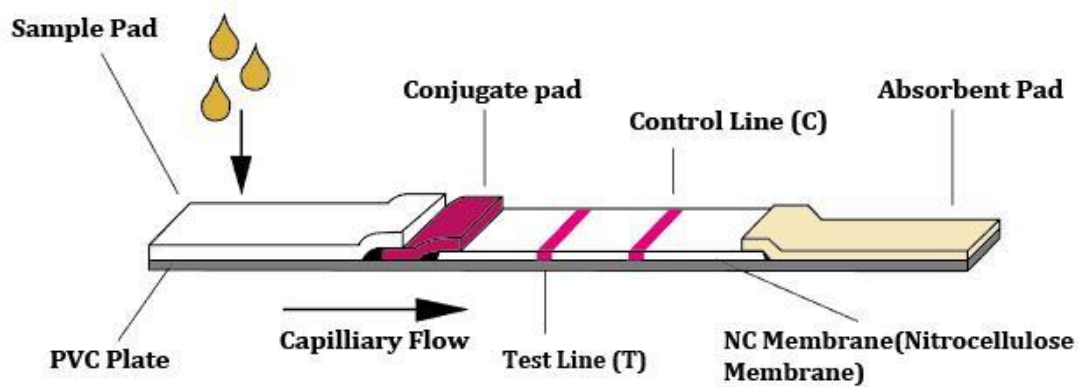


Figura 15: Mecanismo de funcionamiento de los tests por inmunocromatografía. Fuente: Rafer

Estas pruebas consisten en el flujo capilar por una membrana de nitrocelulosa. En la figura 15 se indica el funcionamiento de estos tests: La muestra se añade en uno de los extremos, donde se encuentra el anticuerpo específico para el antígeno en cuestión. Luego esta muestra avanza por la membrana hasta llegar a una zona donde se encuentra otro anticuerpo específico: Si se produce la unión con los anticuerpos, la zona en cuestión se coloreará y dará lugar a una línea que mostrará el resultado positivo (línea T en la figura 15). En caso contrario, si el virus específico no está presente, no se producirá la unión a ninguno de los anticuerpos y no habrá ningún tipo de línea coloreada aparte de la línea control (línea C en la figura 15), que sirve para indicar que el test funciona correctamente. Aunque se trata de un método sensible a factores tales como la inestabilidad de los enzimas y cambios de temperatura, es un método eficaz para un diagnóstico rápido y efectivo del virus respiratorio sincitial (Zuket *al*, 1985).

En cuanto al tratamiento que hay que seguir una vez que se produce la infección, se resume en conseguir una buena desobstrucción nasal, administración de oxígeno (para pacientes con una saturación de oxígeno inferior al 92%, siendo este el punto de corte), incorporación de líquido por vía intravenosa, alimentación mediante el uso de una sonda nasogástrica y la administración de broncodilatadores y de adrenalina nebulizada (Orejón y Fernández, 2012). Aunque anteriormente existía una vacuna con el virus respiratorio sincitial inactivado, hoy día está en desuso porque no generaba una buena inmunidad, sino que predisponía a los vacunados a sufrir la enfermedad con una sintomatología de mayor gravedad que las personas no vacunadas.

6.5. Coronavirus: métodos de diagnóstico y tratamiento:

Hasta la aparición del SARS-CoV-2 en 2019 no se realizaban pruebas de diagnóstico para el coronavirus, salvo si existía sospecha de infección por CoV-SRAG. A día de hoy, se han desarrollado diferentes técnicas que permiten identificar no solo la presencia del virus, sino también de qué cepa se trata.

El método más importante en cuanto a identificación del coronavirus es la RT-PCR. Dada la importancia de la pandemia provocada por el SARS-CoV-2, los laboratorios han ido equipándose con el material necesario para poder realizar estas pruebas lo antes posible, de manera que la expansión del virus pueda ser controlada y su detección sea lo más temprana posible. Para realizar esta prueba, se recogen muestras mediante el uso de un hisopo de la mucosa faríngeo-nasal del paciente y se aísla el virus.

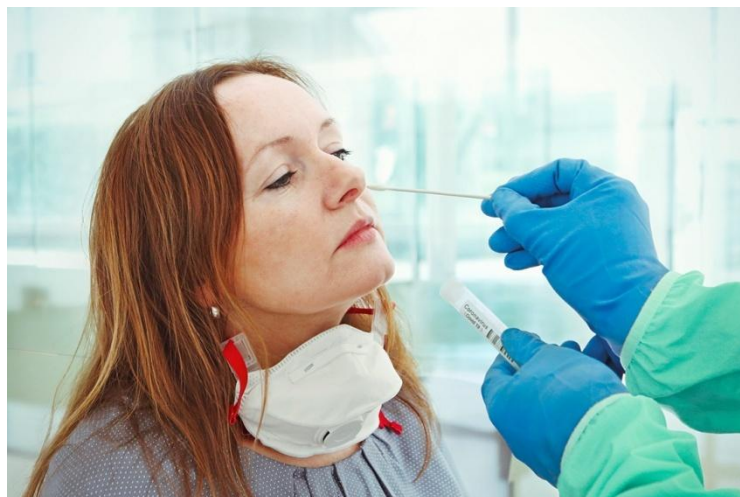


Figura 16: Obtención de mucosa para la realización de la RT-PCR. Fuente: Quirónsalud.

Una vez aislado, se realiza la RT-PCR y se determina la presencia del virus en paciente. Dado que el periodo de incubación del virus abarca un período de tiempo bastante amplio (desde los 2 hasta los 10 días), esta técnica puede dar como resultado falsos negativos (Long *et al*, 2020).

Otro método utilizado para el diagnóstico de coronavirus es la serología por ELISA (Análisis de Inmunoabsorción Ligada a Enzimas). Es una técnica que permite detectar los anticuerpos en la sangre mediante el análisis del suero del paciente. Para este inmunoensayo es necesario marcar el anticuerpo con un enzima (fosfatasa alcalina), a los que se les añade el antígeno específico. De la unión

antígeno-anticuerpo se produce una coloración, de tal manera que a mayor reacción, más coloreada queda la muestra (Crespo, 2000).

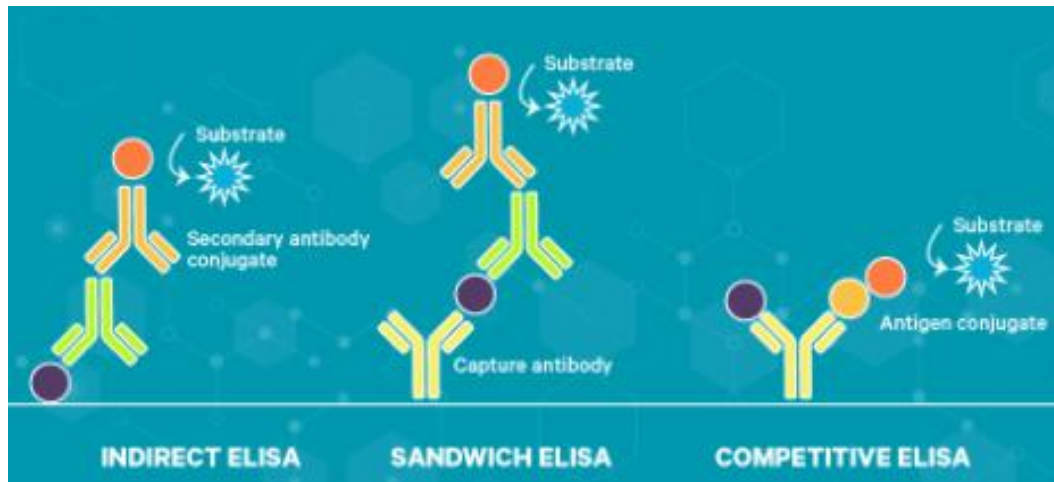


Figura 17: Esquema de serología con análisis de inmunoadsorción ligada a enzimas (ELISA). Fuente: CCL

La figura 17 representa de manera esquematizada algunas variantes de esta técnica y cómo funcionan de manera esquemática. Para cuantificar la cantidad de antígeno en la muestra, se mide la absorbancia mediante el uso de un espectrofotómetro y se determina su concentración.

Otra técnica que se ha utilizado para el diagnóstico de coronavirus y que a día de hoy está cada vez más en desuso es la microscopía electrónica: se puede detectar mediante esta técnica su presencia analizando las heces (Murray *et al*, 2013).

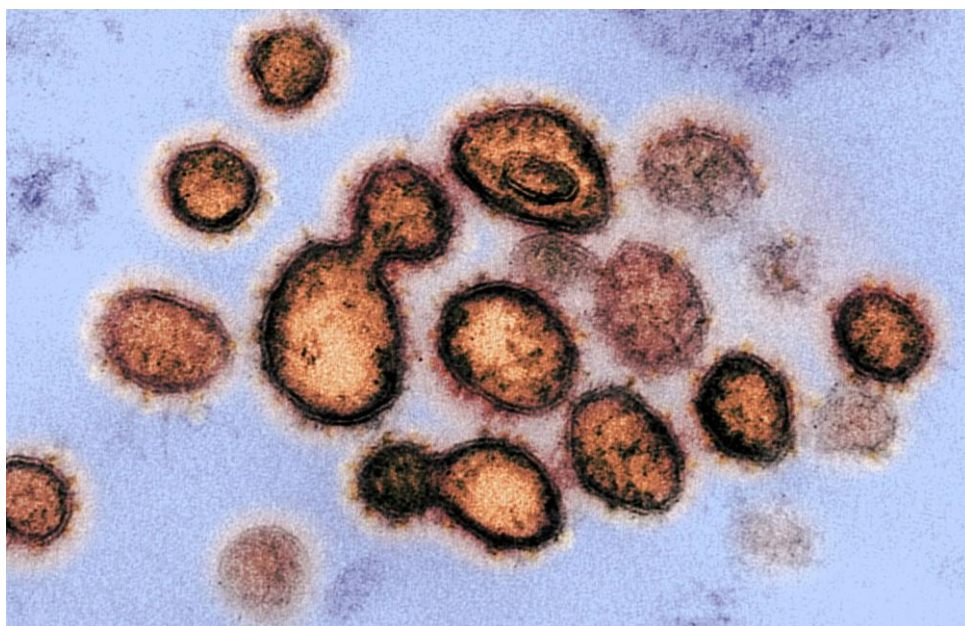


Figura 18: Coronavirus al microscopio electrónico. Fuente: Facultad de Ciencias Biológicas (Chile)

Si bien esta técnica podía ser de utilidad antes de que otros métodos se desarrollasen posteriormente y fueran tomando importancia a la hora de realizar un diagnóstico viral, daba lugar a numerosos errores debido a la posible detección de otras partículas similares a estos virus que llevaban a conclusiones erróneas y diagnósticos poco precisos.

Debido a la preocupante situación generada por la pandemia, se ha desarrollado también un test rápido para la detección y el diagnóstico del SARS-CoV-2.



Figura 19: Test rápido para la detección de coronavirus. Fuente: RTVE

Al igual que los tests rápidos usados utilizados para la detección del virus respiratorio sincitial, se utiliza una muestra de la mucosa o de sangre del paciente y se coloca sobre la misma. Pasados unos minutos se obtienen los resultados, de manera sencilla y menos laboriosa que mediante el uso de otras técnicas (Fenollar, 2021). La ilustración 19 muestra un test con resultado positivo (test de arriba) y otro con un resultado negativo (test de abajo). En estos tests se detecta la presencia del antígeno mediante un procedimiento similar al que ya se ha explicado sobre los tests rápidos.

A todas estas pruebas para el diagnóstico de coronavirus hay que sumarle un factor muy importante que se encuentra presente actualmente: la coordinación de los servicios sanitarios para una detección precoz del coronavirus y su posterior aislamiento. Dada la situación en la que vivimos, es muy importante conocer los infectados por SARS-CoV-2 para poder aislarlos y cortar la cadena de contagios.

Diferentes instituciones están trabajando actualmente en España de manera conjunta para diagnosticar a las personas infectadas, elaborar un mapa de personas posiblemente contagiadas que hayan estado en contacto con los enfermos y ponerlos en cuarentena, así como realizarles pruebas para comprobar si presentan infección por este virus. Todo este complejo mecanismo de actuación es muy importante y favorece la detección temprana del SARS-CoV-2, al igual que impide que siga expandiéndose de manera exponencial y sin freno.

Con respecto a los tratamientos frente a coronavirus, ha sido precisamente el SARS-CoV-2 el que ha promovido el uso de diversos fármacos, así como de otras técnicas novedosas. En cuanto a la terapia farmacológica desarrollada a raíz de la pandemia, podemos destacar el Remdesvir (agente antivírico de amplio espectro), la hidroxicloroquina y la cloroquina (actualmente no recomendadas) y los agentes inmunomodulantes (como los corticosteroides y el interferón; utilizados para reducir la inflamación pulmonar) (Cascellaet *al.*, 2021). Por otra parte, debido a que el SARS-CoV-2 puede producir deficiencias pulmonares, desde dificultades a la hora de respirar hasta neumonía bilateral, es muy común el aporte de oxígeno a los pacientes ingresados en el hospital: para los casos más leves en los que solo se presenta una pequeña dificultad respiratoria, lo común es la administración de oxígeno a través de una cánula nasal; mientras que para los pacientes con neumonías o insuficiencias respiratorias más graves con una baja saturación de oxígeno en sangre es necesario proceder a la intubación traqueal para una mejor administración de oxígeno.

7. DISCUSIÓN:

En función de la información obtenida y recopilada a lo largo de este trabajo, se puede observar la evolución de los métodos de diagnóstico y los tratamientos disponibles para cada uno de los virus respiratorios que se tratan anteriormente. Además, se ha podido generar una visión a escala temporal de cómo han sido los avances, sobre todo en estos dos últimos años desde la aparición del SARS-CoV-2.

Si bien es verdad que prácticamente se han mantenido durante muchos años la mayoría de técnicas para la identificación de los virus, algunas de ellas incluso han

permanecido iguales desde hace más de 50 años, cabe remarcar que el avance de la biología y las técnicas moleculares han permitido obtener nuevos métodos mucho más fiables y que proporcionan información más clara mediante la amplificación del material genético de los virus.

También se puede destacar que el SARS-CoV-2 ha marcado un claro punto de inflexión: previamente a la pandemia provocada por este virus, no se buscaban nuevos métodos de diagnóstico de manera urgente ni se le daba tanta importancia, sino que se mantenían las mismas formas de detección de los virus desde hace muchos años. La gravedad de la situación durante este último año y medio ha derivado en la investigación de métodos más rápidos y más sencillos a la vez que fiables para diagnosticar el coronavirus, potenciando pruebas serológicas, los tests rápidos y, sobre todo, las técnicas de PCR.

Por otro lado, en cuanto a los tratamientos disponibles para los virus respiratorios, también ha habido un cambio radical con respecto al inicio de la pandemia. Anteriormente, la mayoría de virus no se trataban de una manera específica, sino que en la mayoría de ocasiones se proporcionaba un tratamiento genérico para aliviar los síntomas de las personas infectadas. Todo esto se debe a que principalmente los virus respiratorios no producen, por norma general, enfermedades graves ni sintomatologías muy adversas y, por lo general, no presentan tampoco complicaciones graves. Con la llegada del SARS-CoV-2 y su sintomatología mucho más grave y más agresiva se han tenido que administrar nuevos tratamientos en función de la evolución clínica de los pacientes.

8. CONCLUSIONES:

- La mayoría de virus respiratorios poseen métodos de diagnóstico muy similares entre todos ellos.
- Los tratamientos desarrollados frente a los virus respiratorios son, por norma general, poco específicos y están enfocados a aliviar los síntomas hasta la desaparición de la infección.
- A lo largo de los años, los métodos de diagnóstico y los tratamientos frente a los virus respiratorios se han mantenido, sin nuevos avances considerables.

- La aparición del SARS-CoV-2 ha roto la tendencia anteriormente descrita y ha generado la urgencia de desarrollar nuevas técnicas de diagnóstico, así como la necesidad de someter a los pacientes a diferentes tratamientos en función de los síntomas provocados por el virus.

Estas conclusiones establecen una posible rama para futuros trabajos: la actualización de las bases de datos de las técnicas de diagnóstico y las pautas para los tratamientos disponibles para los virus respiratorios. Toda esta situación mundial a causa del nuevo virus ha abierto la posibilidad de una puesta a punto de las nuevas técnicas que se están utilizando para extenderlas no solo al propio virus, sino para que puedan ser utilizadas para los demás virus respiratorios.

9. BIBLIOGRAFÍA

- ANZUETO, A., & NIEDERMAN, M. S. (2003). Diagnosis and Treatment of Rhinovirus Respiratory Infections. *CHEST*, 123(5), 1664-1672. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1664>
- AVELLÓN, A., PÉREZ, P., AGUILAR, J. C., ORTIZ DE LEJARAZU, R., & ECHEVARRÍA, J. E. (2001). Rapid and sensitive diagnosis of human adenovirus infections by a generic polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*, 92(2), pp.113-120. doi:[https://doi.org/10.1016/S0166-0934\(00\)00269-X](https://doi.org/10.1016/S0166-0934(00)00269-X)
- ÁVILA, J. F. (2020). *Coronavirus covid-19; patogenia, prevención y tratamiento* (4ª ed.).
- BENITEZ, J. A., BRAC, E. S., FRÍAS, L. M., & AGUIRRE, Ó. A. (2007). Virus sincitial respiratorio. Aspectos generales y básicos sobre la evolución clínica, factores de riesgo y tratamiento. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, (171).
- CAO, M., SU, X., & JIANG, S. (2021). Broad-Spectrum Anti-coronavirus Vaccines and Therapeutics to Combat the Current COVID-19 Pandemic and Future Coronavirus Disease Outbreaks. *Stem Cell Reports*, 16(3), pp. 398-411. doi:<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.12.010>
- CARRADA, T. (2010). Influenza: Avances recientes en virología molecular y prevención de la enfermedad. *Revista mexicana de patología clínica*, 57(2), pp 59-93.
- CASCELLA, M., RAJNIK, M., ALEEM, A., DULEBOHN, S., & DI NAPOLI, R. (2021). *Features, evaluation and treatment of coronavirus*. STATPEARLS. statpearls.com/ARTICLELibrary/viewarticle/52171

- CRESPO, M. P. (2000). El diagnóstico viral por el laboratorio. *Colombia Médica*, 31(3), pp. 135-150. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28331306>
- CRUZ-LICEA, V., GONZÁLEZ-DOMÍNGUEZ, F., ÁVILA, G., & FLISSER, A. (2013). Síntomas de influenza y medidas preventivas que practicaron los habitantes de la Ciudad de México durante la epidemia de influenza AH1N1. *Revista de Investigación Clínica*, 65(4), 284-290. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=46242>
- EIROS, J. M., ORTIZ DE LEJARAZU, R., TENORIO, A., CASAS, I., POZO, F., RUIZ, G., & PÉREZ-BREÑA, P. (2009). Enfermedades infecciosas y Microbiología Clínica. *ElsieverPublicHealthEmergencyColleccion*, 27(3), pp. 168-177. doi: 10.1016/j.eimc.2008.03.004
- FENOLLAR, F., BOUAM, A., BALLOUCHE, M., FUSTER, L., PRUDENT, E., COLSON, P., TISSOT-DUPONT, H., MILLION, M., DRANCOURT, M., RAOULT, D., & FOURNIER, P. (2021). Evaluation of the Panbio COVID-19 Rapid Antigen Detection Test Device for the Screening of Patients with COVID-19. *Microbiology Careers Salary Survey*, 59(2). doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.02589-20>
- FIGUERAS, J., QUERO, J., DOMÉNECH, E., LÓPEZ, M. C., IZQUIERDO, I., LOSADA, A., PERAPOCH, J., & SÁNCHEZ-LUNA, M. (2005). Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. In (Vol. 63, pp. 357-362). <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-044175?lang=es>
- FOY, H. M., COONEY, M. K., & HATLEN, J. B. (1968). Adenovirus Type 3 Epidemic Associated with Intermittent Chlorination of a Swimming Pool. *Archives*

of Environmental Health: An International Journal, 17(5), pp. 795-802.
<https://doi.org/10.1080/00039896.1968.10665321>

GRAY, G. C. (2006). Adenovirus Transmission—Worthy of Our Attention. *The Journal of Infectious Diseases*, 194(7), pp. 871-873. <https://doi.org/10.1086/507435>

GU, Z., BELZER, S. W., GIBSON, C. S., BANKOWSKI, M. J., & HAYDEN, R. T. (2020). Multiplexed, Real-Time PCR for Quantitative Detection of Human Adenovirus. *Journal of Clinical Microbiology*, 41(10). doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.41.10.4636-4641.2003>

HOEBEN, R. C., & ULL, T. G. (2013). *Adenovirus DNA replication*. Cold Spring Harbor Perspectives in Biology. doi: 10.1101/cshperspect.a013003

LEGRAND, F., BERREBI, D., HOUHOU, N., FREYMUTH, F., FAYE, A., DUVAL, M., MOUGENOT, J. F., PEUCHMAUR, M., & VILMER, E. (2001). Early diagnosis of adenovirus infection and treatment with cidofovir after bone marrow transplantation in children. *Bone Marrow Transplantation*, 27, pp. 621-626. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702820>

LIPSITCH, M., FINELLI, L., HEFFERNAN, R. T., LEUNG, G. M., & REDD, S. C. (2011). Improving the Evidence Base for Decision Making During a Pandemic: The Example of 2009 Influenza A/H1N1. *Biosecurity and Bioterrorism: Biodefense Strategy, Practice, and Science*, 9(2). <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/bsp.2011.0007>

LONG, C., XU, H., SHEN, Q., ZHANG, X., FAN, B., WANG, C., ZENG, B., LI, Z., & LI, H. (2020). Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT?

doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.108961>

MARCONE, D. N., RICARTE, C., VIDELA, C., EKSTROM, J., CARBALLAL, G., VIDAURRETA, S., & ECHAVARRÍA, M. (2012). Rinovirus. Frecuencia en niños con infección respiratoria aguda, no internados. *Medicina*, 72(1), pp. 28-32.

MORAWSKA, L., & MILTON, D. K. (2020). It's Time to Address Airborne Transmission of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clinical Infectious Diseases*, 71(9), pp. 2311-2313. doi:<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa939>

MURRAY, P. R., ROSENTHAL, K. S., & PFALLER, M. A. (2013). *Microbiología médica* (7ª ed.). Elsevier Saunders.

NETER, E. (1956). *Bacterial hemagglutination and hemolysis*.

OBREGÓN, A. M., FERNÁNDEZ, C., RODRÍGUEZ, I., BALBIS, Y., MARTÍNEZ, B., & RODRÍGUEZ, J. (2004). Sistema de aglutinación con látex para el diagnóstico rápido de la leptospirosis en Cuba. *Rev Panam Salud Pública*, 16(4), pp. 259-265.

OLGUÍN, S., & LAMOYI, E. (2006). Propagación de la influenza aviar. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(1), p 5. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=4415>

OREJÓN, G., & FERNÁNDEZ, M. (2012). Bronquiolitis. *Pedriatría Atención Primaria*, 14. <https://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322012000200006>

ORTÍN, J., LÓPEZ-TURISO, J.A., DE LA LUNA, S., VALCÁRCEL, J., MARTÍNEZ, C., & SUÁREZ, P. (1991). Control de la transcripción y replicación del ARN del virus de la gripe, pp. 41-49.

- PARRA, A., JIMÉNEZ, C., HERNÁNDEZ, S., EDWIN, J., & CARDONA, Á. M. (2013). Bronquiolitis: artículo de revisión. *Neumología pediátrica*, 8(2), pp 95-101.
- PAYET, J. P., & SUTTLE, C. A. (2013). Tokillornottokill: The balance betweenlytic and lysogenic viral infectionisdrivenbytrophic status. *Limnology and Oceanography*, 58(2), pp. 465-474. doi: <https://doi.org/10.4319/lo.2013.58.2.0465>
- PEDERSEN, S. F., & HO, Y.-C. (2020). SARS-CoV-2: a stormisraging. *The JournalofClinicalInvestigation*, 130(5), pp. 2202-2205. doi: 10.1172/JCI137647
- PÉREZ-RUBIO, A., PLATERO, L., & EIROS, J. M. (2019). Gripe estacional en España: carga clínica y económica y programas de vacunación. *Medicina Clínica*, 153(1), pp. 16-27. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775318307425>
- SANGAR, D. V. (1979). The ReplicationofPicornaviruses. *Journalof general virology*, 45(1). <https://doi.org/10.1099/0022-1317-45-1-1>
- SCHIBLER, M., YERLY, S., VIEILLE, G., DOCQUIER, M., TURIN, L., KAISER, L., & TAPPAREL, C. (2012). CriticalAnalysisofRhinovirus RNA Load Quantificationby Real-Time Reverse Transcription-PCR. *JournalofClinicalMicrobiology*, 50(9). doi: <https://doi.org/10.1128/JCM.06752-11>
- TÄGER, M., ZOLEZZI, P., NAVARRETE, M., ROJAS, J., & FOLATRE, I. (2004). Detección de virus respiratorios mediante técnica de inmunofluorescencia directa en niños con leucemia linfoblástica aguda y neutropenia febril. *Revista chilena de pediatría*, 75(2), pp. 139-145. doi:<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062004000200005>

WERSINGA, W. J., RHODES, A., CHENG, A. J., PEACOCK, S. J., & PRESCOTT, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA Network*, 324(8), pp. 782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839

ZUK, R. F., GINSBERG, V. K., HOUTS, T., RABBIE, J., MERRICK, H., ULLMAN, E. F., FISCHER, M. M., SIZTO, C. C., & LITMAN, D. J. (1985). Enzymeimmunoassay--a quantitative immunoassay requiring no instrumentation. *Clinical Chemistry*, 31(7), pp. 1144-1150. doi:https://doi.org/10.1093/clinchem/31.7.1144