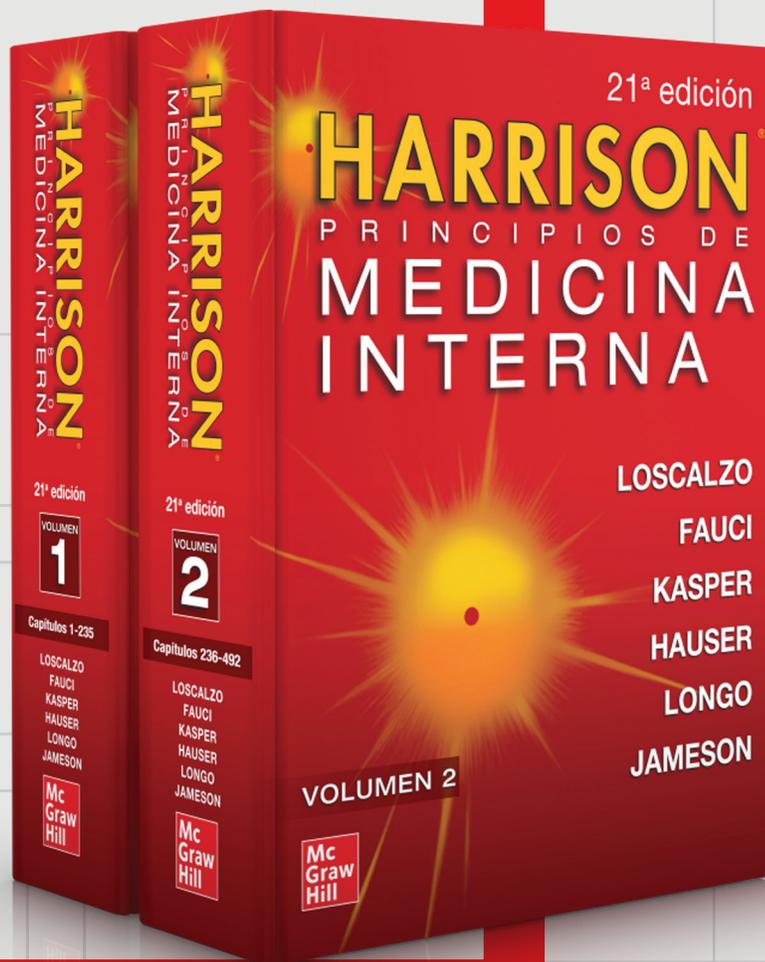


## Capítulo muestra

### Capítulo 199:

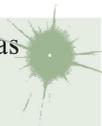
Infecciones respiratorias  
virales frecuentes,  
incluida la COVID-19



**Sección 13 Infecciones respiratorias por virus de DNA y RNA**

**199 Infecciones respiratorias virales frecuentes, incluida la COVID-19**

James E. Crowe, Jr.



PARTES

Enfermedades infecciosas

Las infecciones más comunes y frecuentes en humanos son las causadas por virus de tipo respiratorio. Los virus de la gripe y los coronavirus han sido los agentes causantes de las mayores pandemias de enfermedades infecciosas. Estos virus se transmiten fácilmente por contacto, gotitas y fómites. Además, la transmisión puede ocurrir antes de la aparición de los síntomas. Estos virus también están asociados con un gran número reproductivo (el número de infecciones secundarias generadas de un individuo infectado a otros). Algunos virus respiratorios clásicos (como los rinovirus) penetran en el organismo por las vías respiratorias, se replican y afectan solamente células de su epitelio. Otros, virus más bien de afectación sistémica (como el del sarampión y el coronavirus, y el síndrome respiratorio agudo grave [SARS]) se propagan por la sangre y originan enfermedad de índole general; a pesar de ello, también pueden penetrar en las vías respiratorias y ocasionar enfermedad en ellas. Las infecciones por virus de acción sistémica suelen inducir inmunidad permanente contra ellas, pero los virus de tipo respiratorio que no ocasionan viremia por lo común infectan de nuevo muchas veces al mismo hospedador durante su vida. Es frecuente la reinfección con el mismo virus porque la inmunidad después de la infección natural es incompleta o se pierde. Cientos de virus infectan las vías respiratorias; dentro de cada grupo puede haber una diversidad casi ilimitada de cepas de campo que muestran variación antigénica, geográfica y cronológica (p. ej., la modificación antigénica de los virus de la gripe o coronavirus). Son escasas las opciones de tratamiento antiviral específico; se cuenta únicamente con pocas vacunas aprobadas. **Para una revisión adicional sobre las infecciones respiratorias virales comunes, véase el capítulo 35 y los capítulos dedicados a síndromes específicos.**

Las infecciones comunes por virus de vías respiratorias se subdividen en varias categorías que incluyen el sitio de afectación anatómica, el síndrome y sus componentes patológicos o el agente etiológico.

**SITIOS ANATÓMICOS EN LAS VÍAS RESPIRATORIAS DEL HUMANO**

El tipo de enfermedad que surge durante la infección por virus de vías respiratorias depende en gran medida de los tipos celulares y la organización histológica de éstas. Las cuerdas vocales señalan la transición entre la zona alta y la baja de las vías respiratorias. La zona alta es un sistema anatómico complejo con estructuras interconectadas que incluyen senos paranasales, espacios o cavidades del oído medio, trompas de Eustaquio, conjuntiva, nasofaringe, bucofaringe y laringe. Las amígdalas y las adenoi-

des son grandes cúmulos de tejido linfoide de la faringe que participan en la inmunidad, pero que son susceptibles de infectarse. Las estructuras de la zona inferior incluyen la tráquea, los bronquios, los bronquiolos, los espacios alveolares y tejido pulmonar, que incluye células epiteliales y vasos sanguíneos. Los tipos de células epiteliales que revisten las vías respiratorias tienen morfología y función variadas y también cambia su susceptibilidad a diferentes infecciones virales. Los tipos principales de células en las grandes vías mencionadas son de epitelio ciliado o no ciliado, células calciformes y las llamadas células Clara. Los mioцитos de fibra lisa forman estructuras importantes alrededor de las estructuras epiteliales de las grandes vías de la zona inferior, hasta el nivel de los bronquiolos, y tales células reaccionan a señales intrínsecas y extrínsecas que incluyen infecciones por virus o exposición a alérgenos o contaminantes. El cuadro patológico de las sibilancias es inducido por la contracción de músculo liso y la obstrucción de las vías respiratorias causadas por acumulación de moco y esfacelo epitelial en el interior de cada conducto. La reactividad de vías respiratorias que causa la sibilancia muy a menudo depende de la constricción del diámetro interno a nivel de los bronquiolos (que sería el punto más angosto en el diámetro de las vías). El tejido pulmonar no tiene células de músculo liso ni ciliado, pero en cambio tiene neumocitos de tipos I y II. La neumonía (cap. 126) es una infección de los neumocitos del tejido pulmonar y los espacios alveolares. Estos últimos también contienen células de la línea de los monocitos, como los macrófagos, que "vigilan" los espacios aéreos.

**SÍNDROMES Y SUS COMPONENTES**

Diferentes virus de tipo respiratorio muestran predilección por la replicación en células o regiones diversas de las vías respiratorias, razón por la cual ha sido posible que el clínico experto que cuente con información epidemiológica conozca las relaciones o asociaciones más probables de los virus con síndromes clínicos. Las entidades clínicas de las infecciones virales en las vías respiratorias altas incluyen rinitis o resfriado, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, faringitis, amigdalitis y laringitis. En la realidad algunas infecciones de las vías respiratorias altas abarcan más de un sitio anatómico en ellas durante una infección aislada, como sería el cuadro clásico de fiebre faringoconjuntival durante la infección por adenovirus. Los síndromes de las vías respiratorias bajas también pueden definirse por las regiones anatómicas que afectan, como los casos de traqueitis, bronquitis, bronquiolitis, neumonía y exacerbaciones de la enfermedad reactiva de vías respiratorias o asma. La bronquiolitis es un trastorno caracterizado por el atrapamiento de aire en los pulmones y dificultad para la espiración (como sibilancias) y es causada por inflamación o infección de los bronquiolos, las vías de menor diámetro y mayor resistencia en el árbol respiratorio. También se conocen síndromes mixtos como la laringotraqueitis, cuadro denominado crup. La laringotraqueitis es un trastorno caracterizado por dificultad para la inspiración junto con tos perruna, es causada por inflamación o infección de la laringe, la tráquea o los bronquios. Si aparecen manifestaciones de tipo respiratorio en el marco de un trastorno viral con notables signos sistémicos, habrá que sospechar infección con agentes particulares (p. ej., influenza (gripe), sarampión, SARS, SARS-CoV-2 o síndrome pulmonar por virus Hanta [HPS]) y hay que tomar en consideración los antecedentes de contacto o exposición.

**AGENTES ETIOLÓGICOS**

**■ VIRUS DE TIPO RESPIRATORIO QUE OCASIONAN ENFERMEDAD EN HOSPEDADORES INMUNOCOMPETENTES**

Los niños presentan infecciones virales respiratorias con mayor frecuencia que los adultos; como consecuencia, los descubrimientos de las causas virales de las infecciones de ese tipo provinieron de estudios en ese grupo de edad. En los decenios de 1960 y 1970 grandes estudios epidemiológicos permitieron identificar las causas principales de las infecciones virales agudas respiratorias, periodo en que se pudo contar con el cultivo celular de agentes infecciosos. En fecha reciente, se han realizado en adultos investigaciones de epidemiología viral, en particular en poblaciones especiales como los ancianos, residentes en instituciones de atención a largo plazo e individuos inmunodeficientes. En el decenio de 1980 se pudo contar con técnicas para identificar el virus sincicial respiratorio (RSV) y el de gripe gracias a técnicas de detección rápida de antígeno (basado en inmunocuantificaciones, para detectar proteínas virales). Gracias a la posibilidad de métodos moleculares sensibles y específicos como la transcripción inversa combinada con la reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR, *reverse transcription combined with the polymerase chain reaction*), los estudios en las últimas décadas han incrementado en gran medida la extensión en

la cual se comprenden las causas de las infecciones respiratorias virales. Se dispone ampliamente de conjuntos múltiples de métodos de RT-PCR para detectar una docena de virus o más para el estudio clínico de secreciones de vías respiratorias. Las pruebas sensibles en cuestión han sido particularmente útiles en estudios de infecciones en adultos en quienes se expulsan de las vías respiratorias concentraciones mucho menores de virus en las secreciones que en el caso de los niños. Los virus de gripe, RSV y el metapneumovirus humano (hMPV, *human metapneumovirus*) constituyen las causas más frecuentes de trastornos graves en las vías respiratorias bajas en personas por lo demás sanas. Los virus de parainfluenza (PIV, parainfluenza virus) y los adenovirus también causan enfermedad grave. Los rinovirus (la causa más frecuente del resfriado común) se han asociado con frecuencia cada vez mayor con síndromes de la zona baja de vías respiratorias. Las infecciones por dichas partículas se han vuelto tan frecuentes incluso en personas asintomáticas que no se pueden obtener cifras nítidas en cuanto a la intervención de los virus en cuestión en las vías respiratorias bajas. La COVID-19 y las medidas de salud pública desplegadas en 2020–2021 modificaron la epidemiología de los virus respiratorios de forma tal que los virus convencionales redujeron en gran medida su incidencia. En general, 66% de las infecciones respiratorias en el terreno de la investigación se ha asociado con un agente viral específico. Además de los virus mencionados (y que se revisa más adelante), diversos virus adicionales identificados por métodos moleculares se han vinculado con cuadros de tipo respiratorio. Aún es justo señalar que todavía están en nivel subóptimo los instrumentos diagnósticos porque en 33% de los casos de enfermedades clínicas de vías respiratorias en grandes estudios de vigilancia no se ha podido identificar algún agente infeccioso específico. Es posible que en muchos de los casos mencionados no se detecten los patógenos, lo cual se debe al número pequesísimo de virus en muestras del paciente para la fecha en que acude por primera vez a solicitar atención, es decir, el cuadro inicial, situación que puede observarse después de un período de dispersión máxima de las partículas. También es posible que no se identifiquen aún agentes nuevos. A medida que se apliquen en años venideros los nuevos instrumentos para el microbioma y se cuente con estudios del “viroma” (al secuenciar todos los ácidos nucleicos en una muestra), probablemente se identifiquen agentes y relaciones nuevas con cuadros patológicos.

#### ■ VIRUS DE TIPO RESPIRATORIO QUE OCASIONAN ENFERMEDAD EN HOSPEDADORES INMUNODEFICIENTES

Algunas poblaciones especiales de pacientes son susceptibles al ataque de los virus corrientes de vías respiratorias que se han expuesto, pero también lo son a agentes que causan síntomas durante la reactivación de virus latentes o nuevas infecciones con patógenos oportunistas. De mayor importancia, la reactivación de virus latentes como el del herpes simple (HSV; herpes simplex virus), el citomegalovirus (CMV; citomegalovirus) y los adenovirus, originan enfermedades en humanos inmunodeficientes. Las personas expuestas al mayor riesgo son las sometidas a trasplantes de células madre hematopoyéticas u órganos sólidos, los que tienen leucopenia causada por quimioterápicos o fases avanzadas de VIH-sida. En personas inmunodeficientes con neumonía, el virus identificado con mayor frecuencia durante métodos diagnósticos de vías respiratorias, como el lavado bronquioalveolar, es el citomegalovirus. Los pacientes de tal categoría son muy susceptibles a trastornos más frecuentes y más graves causados por virus respiratorios comunes que incluyen RSV, hMPV, PIV, virus de gripe, rinovirus y adenovirus. Los virus corrientes que causan cuadros agudos también pueden originar trastornos crónicos y a veces infecciones mortales en tales poblaciones. La transmisión nosocomial de virus de vías respiratorias se produce en unidades con personas que han recibido trasplante de células madre, es grande la frecuencia de transmisión y se ha observado afectación de unidades completas.

#### ■ VIRUS ESPECÍFICOS QUE CAUSAN ENFERMEDAD DE VÍAS RESPIRATORIAS

**Orthomyxoviridae: virus de la gripe** (Cap. 20) La infección por el virus de la gripe y el síndrome que origina tal partícula se manifiestan por lo común por fiebre, mialgias, fatiga, faringitis, cefalea y tos. La gripe origina neumonía grave e incluso mortal, en especial en ancianos, residentes en asilos y casas de asistencia a largo plazo, personas inmunodeficientes y en preescolares. La neumonía por gripe tiene una tasa muy alta de complicaciones por infecciones bacterianas sobreañadidas e incluso en 10% de los casos en algunas series, se señala la participación de estafilococos y estreptococos en la neumonía.

El virus de la gripe es monocatenario, segmentario, con hebra codificante negativa, de genoma de RNA de la familia *Orthomyxoviridae*. Se conocen tres serotipos de virus de esa categoría: A, B y C. Los virus A y C infectan múltiples especies, en tanto que el virus B infecta a humanos casi exclusivamente. Los virus de tipo A al parecer son los más virulentos en humanos y muy a menudo originan manifestaciones patológicas graves, aunque los virus de tipo B ocasionan complicaciones sustanciales. Con base en la respuesta de anticuerpos, los virus de la gripe A se subdividen en 18 subtipos diferentes con arreglo a la proteína de superficie hemaglutinina (H) y 11 subtipos con base en la proteína neuraminidasa de superficie (N). Los subtipos que han ocasionado graves pandemias en humanos son H1N1, que originó la ocurrida en 1918; H2N2, que causó la de 1957; H3N2, que produjo la de 1968 y H1N1pdm2009 que produjo la pandemia de 2009. En la actualidad los subtipos H1N1 y H3N2 del tipo A y los virus de tipo B son los que causan las epidemias estacionales anuales.

Siempre existe la posibilidad de pandemias amplias causadas por nuevos virus de la gripe. Muchas de estas partículas altamente patógenas circulan en aves acuáticas. En ocasiones los virus aviarios infectan directamente humanos después de contacto muy cercano con aves silvestres o de corral infectadas. La convivencia de cerdos (que poseen receptores para virus de influenza aviarios y humanos) con aves de corral puede agravar el riesgo de redistribución de los virus de humanos, animales o aviarios; tal fenómeno puede hacer que los virus zoonóticos sean más aptos para replicar en humanos. Hasta la fecha, en un corto número de personas se han producido algunos brotes de gripe aviaria y existe un riesgo de pandemia a nivel mundial por dichos virus si la cepa adquiere la capacidad de propagarse de manera eficaz de un humano a otro. La infección por virus de la gripe H5N1 en humanos, predominantemente por transmisión directa de pollos a humanos, se produjo durante una epizootia en la población aviaria de Hong Kong en 1997. La enfermedad afectó diversos tipos de aves silvestres y domésticas y ocasionó una cifra grande de infecciones sintomáticas y muerte en los humanos infectados. Dicho virus, presente en las vías gastrointestinales de aves silvestres, se propagó por toda Asia y más allá de sus fronteras y persistió en su evolución antigénica. Los virus aviarios H7N7 y H7N9 también han ocasionado brotes zoonóticos. En marzo del año 2013 en China comenzó un brote notable de infección por virus H7N9 con elevada mortalidad y prácticamente cada año y se han presentado seis brotes epidémicos hasta la fecha, la más grande en 2016 a 2017, con 766 infecciones en seres humanos. Se considera que el H7N9 tiene un alto potencial para causar una futura pandemia. El virus H1N2 es endémico en cerdos y afecta a los seres humanos que están en contacto cercano con ellos. Un virus variante H3N2 que difiere antigénicamente de los virus humanos estacionales es endémico en cerdos y a veces afecta niños que están en contacto con dichos animales en Estados Unidos. También se han notificado raros casos de humanos afectados por virus H6, H9 y H10. Los virus de gripe tipo B circulan conjuntamente en humanos durante epidemias estacionales. Dichos virus mutan con menor frecuencia que los de tipo A. La evolución más lenta de los virus tipo B probablemente esté relacionada con el hecho de que son patógenos casi exclusivamente humanos. Solo existe un tipo de virus de la gripe B, pero estos virus comenzaron a mutar en dos linajes distinguibles en la década de 1970. Los dos linajes de virus se nombraron después de que se designaron las cepas representativas (B/Victoria/2/87 y B/Yamagata/16/88) y pueden diferenciarse por pruebas de laboratorio serológicas o de genotipificación. La evolución de los virus B a lo largo del tiempo impulsó la inclusión de dos antígenos del virus tipo B en las vacunas contra la gripe estacional, ampliando algunas vacunas multivalentes de trivalentes (H1N1, H3N2, B) a una presentación tetravalente. Durante la pandemia por la COVID-19, la diversidad de la gripe en seres humanos se ha reducido, ya que no se detectaron cepas de linaje B/Yamagata y no se detectó un clado de H3N2 denominado 3c3.A.

**Pneumoviridae** (los nombres formales de la familia *Pneumoviridae* se actualizaron en 2019; cuadro 199–1) • **VIRUS SINGICIALES RESPIRATORIO (RSV, RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS)** Se trata de un virus con genoma de RNA monocatenario, con hebra codificante negativa, no segmentado, del género *Pneumovirus* y de la familia *Paramyxoviridae*. La infección está muy difundida, afecta más bien a humanos en los primeros años de vida y origina infecciones durante toda la existencia de la persona. El RSV se cuenta entre los virus de mayor transmisibilidad de humanos. Cada año surgen epidemias, típicamente en octubre, noviembre y marzo en regiones templadas. El RSV constituye uno de los virus que más a menudo origina trastornos graves en la zona inferior de las vías respiratorias de ancianos y niños; constituye una de las causas de mayor importancia de hospitalización en ambos grupos de edad en todo el mundo. Se conoce

1506

**CUADRO 199-1** Familia de patógenos *Pneumoviridae*, con los nombres actuales de las especies de acuerdo con el International Committee on Taxonomy of Viruses: 2019

GÉNERO	NOMBRE ACTUAL DE LA ESPECIE	NOMBRE PREVIO DE LA ESPECIE
<i>Metapneumovirus</i>	<i>Human metapneumovirus (hMPV)</i>	Mismo
<i>Orthopneumovirus</i>	<i>Human orthopneumovirus</i>	Virus sincial respiratorio humano (hRSV)

*Paramyxoviridae* (los nombres formales de la familia *Pneumoviridae* se actualizaron en 2019)

solamente un serotipo de RSV, pero surge gran variabilidad antigénica en las cepas de campo circulantes. Según el estudio de neutralización cruzada recíproca en sueros inmunitarios, al parecer hubo vinculación antigénica del 25% en promedio, de los dos subgrupos antigénicos A y B; tal cercanía podría explicar la susceptibilidad de los humanos a las infecciones, situación muy frecuente causada por virus del mismo subgrupo o incluso de la misma cepa. Sin embargo, la reinfección de adultos por lo demás sanos por lo regular origina enfermedad benigna circunscrita a la zona alta de vías respiratorias. En los ancianos es frecuente la afectación de las vías respiratorias bajas, en particular en los que son débiles y viven en instituciones de cuidado a largo plazo. Las personas inmunodeficientes de cualquier edad también están expuestas al riesgo de padecer enfermedad grave o duradera, en particular los que reciben trasplantes de células madre. Las sibilancias son frecuentes en casos de infección primaria de niños (bronquiolitis) y hay una fuerte asociación de la infección por RSV en los comienzos de la vida y el asma en fechas posteriores, aunque no se sabe si el RSV grave en la niñez origina asma o constituye la primera manifestación de enfermedad reactiva de vías respiratorias. El RSV ocasiona exacerbaciones del asma y también se asocia con los agravamientos agudos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), denominadas también exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica.

**METAPNEUMOVIRUS HUMANOS** El hMPV fue identificado apenas en 2001, pero probablemente estuvo presente largo tiempo en poblaciones humanas. La infección ocurre en primer lugar en la niñez temprana y durante toda la vida es común que surjan nuevas reinfecciones. El virus es semejante en muchos aspectos al RSV. Pertenece a la familia *Paramyxoviridae* y es miembro del género *Pneumovirus*. Ocasiona enfermedad de las zonas alta y baja de las vías respiratorias. Al parecer es menos virulento que el RSV y ocasiona, en promedio, la mitad de muchas de las enfermedades graves de la zona inferior de las vías mencionadas, probablemente porque no tiene los genes no estructurales que expresan RSV en células infectadas para anular el efecto de los interferones similares a efectores inmunitarios innatos del hospedador. Los signos clínicos de las infecciones de la zona inferior de vías respiratorias causadas por hMPV son similares a los de otras causadas por diferentes paramixovirus y muy a menudo incluyen tos, coriza, y sibilancias. A semejanza del RSV, el hMPV asume gran importancia en las exacerbaciones del asma o de EPOC y ocasiona neumonía o sibilancia en ancianos débiles que viven en instituciones de cuidado a largo plazo y en pacientes inmunodeficientes.

**Paramyxoviridae** (los nombres formales de la familia *Pneumoviridae* se actualizaron en 2019; cuadro 199-2) • **VIRUS DE PARAINFLUENZA (PIV) EN HUMANOS** Los PIV humanos están compuestos de cuatro serotipos diferentes (denominados 1-4) de virus de RNA con hebra codificante negativa y monocatenarios que pertenecen a la familia *Paramyxoviridae*. El PIV3 muy a menudo ocasiona enfermedad grave y es frecuente durante toda la vida la repetición de la infección, aunque las infecciones secundarias pueden ser benignas o asintomáticas. Las infecciones primarias en niños se manifiestan en la forma de laringotraqueítis (crup), tanto que de modo típico las infecciones posteriores se circunscriben a la zona alta de las vías respiratorias. El PIV se detecta con métodos de RT-PCR sencillos o en forma más clásica, con cultivos celulares y microscopía inmunofluorescente o hemadsorción en laboratorios especializados.

**VIRUS DE SARAMPIÓN** (Cap. 205) El virus del sarampión también es un paramixovirus, pero del género *Morbillivirus*. Causa una infección generalizada conocida con el mismo nombre, aunque también se manifiesta por síntomas respiratorios. El virus del sarampión posiblemente sea el que origina la infección más contagiosa de las vías mencionadas en los humanos: se transmite eficazmente por contacto directo de personas infectadas o artículos inanimados (a semejanza de otros virus del tipo respiratorio), pero también por aerosoles de partículas muy finas. La infección por el

**CUADRO 199-2** Familia de patógenos *Paramyxoviridae* con los nombres actuales de las especies de acuerdo con el International Committee on Taxonomy of Viruses: 2019

GÉNERO	NOMBRE ACTUAL DE LA ESPECIE	NOMBRE PREVIO DE LA ESPECIE
<i>Respirovirus</i>	<i>Respirovirus humano 1</i>	Virus de parainfluenza tipo 1 (hPIV1)
	<i>Respirovirus humano 3</i>	Virus de la parainfluenza tipo 3 (hPIV3)
<i>Orthorubulavirus</i>	<i>Parotiditis por ortorubulavirus</i>	Virus de la parotiditis
	<i>Orthorubulavirus humano 2</i>	Virus de la parainfluenza tipo 2 (hPIV2)
	<i>Orthorubulavirus humano 4</i>	Virus de la parainfluenza tipo 4a (hPIV4a)
	<i>Orthorubulavirus humanos 4</i>	Virus de la parainfluenza tipo 4b (hPIV4b)
<i>Orthorubulavirus de mamífero 5</i>	Virus de la parainfluenza tipo 5 (PIV5)	

virus de sarampión se puede evitar con vacunas, pero es tan infectante que a veces son inevitables algunos casos (incluso en Estados Unidos), siempre que las tasas de vacunación sean <90 a 95% de la población. El virus origina un cuadro generalizado, que puede incluir neumonía grave, y la infección primaria acae en un adulto no vacunado o en una persona inmunodeficiente de cualquier edad. Por tales razones, es de máxima trascendencia la vigilancia para que los índices de vacunación sean altos. En el caso de la infección primaria, el cuadro en niños típicamente es menos intenso o benigno; sin embargo, las cifras de mortalidad en países de bajos recursos son grandes, especialmente en personas que tienen factores subyacentes de riesgo, incluida la desnutrición.

Los síntomas del sarampión incluyen fiebre alta  $\geq 3$  días y un conjunto clásico de síntomas de las zonas alta y baja de vías respiratorias denominada "las tres C": tos (en inglés *cough*), coriza y conjuntivitis. A diferencia de muchos virus de tipo respiratorio, el del sarampión circula en la corriente sanguínea y por ello causa infección diseminada de índole general. Por lo regular surgen maculopápulas características y difusas en término de días de haber comenzado la fiebre. Se consideran como un signo diagnóstico del sarampión en el marco de la erupción y las fiebres típicas las llamadas manchas de Koplik (fig. A1-2) en la mucosa de la boca.

**Picornaviridae** Una gran variedad de picornavirus origina enfermedades respiratorias que incluyen los enterovirus diferentes de la poliomielitis, los rinovirus y los parechovirus (cap. 204). Las designaciones de los virus mencionados son confusas: se cambiaron los nombres de los virus del género enterovirus, rinovirus y parechovirus (con aprobación del International Committee on Taxonomy of Viruses [ICTV]) para eliminar referencias a nombres de hospedadores (como se utilizaban con anterioridad los términos humano, de simio, etc.). Los cambios en cuestión se resumen en el cuadro 199-3. El género *Enterovirus* está formado por 15 virus que incluye los géneros enterovirus A a L y rinovirus de A a C. El género *Parechovirus* contiene seis especies, de las cuales una, que es el parechovirus A, incluye 19 tipos: los parechovirus humanos (HPeV) 1 al 19. Las partículas en cuestión muestran características estacionales que difieren de las observadas en muchos de los demás virus que causan cuadros respiratorios agudos. Las infecciones por rinovirus surgen durante todo el año. Las causadas por enterovirus aparecen más a menudo en los meses cálidos de verano en zonas templadas.

**RHINOVIRUS** Los virus de esta categoría tienen genomas de RNA con hebra codificante positiva y son monocatenarios. Los rinovirus A y C representan especies del género Enterovirus de la familia *Picornaviridae*. Los rinovirus son los que ocasionan más comúnmente infecciones virales en humanos y son la causa más frecuente del resfriado común. Las partículas de rinovirus de campo aisladas son excepcionalmente heterogéneas; se les clasifica por serotipos, de los que se conocen más de 100, o como otra posibilidad, por genotipificación en un gran número de genotipos que originan síntomas del resfriado. Para 2021, la especie rinovirus A contenía 80 tipos; la rinovirus B, 32 tipos y la rinovirus C, 57 tipos. Las partículas son icosaédricas en su estructura y sin cubierta. Ocasionalmente cuando menos la mitad de todos los casos de resfriado común. Los resfriados de este tipo inducidos por la partícula mencionada pueden ser complicados en los niños por trastornos como otitis media y en los adultos por sinusitis. De hecho, casi todos los adultos muestran signos radiográficos

CUADRO 199-3 Cambios en los nombres de especies de enterovirus, rinovirus, y parechovirus, International Committee on Taxonomy of Viruses: 2019		
GÉNERO	NOMBRE ACTUAL DE LA ESPECIE	NOMBRE ANTIGUO DE LA ESPECIE
Enterovirus (15 especies actualmente)	Enterovirus A: abarca 25 serotipos que incluyen los virus de Coxsackie y algunos de los virus no poliomiélticos que ocasionan neumopatías	Enterovirus humanos A
	Enterovirus B: consiste en 63 serotipos, que incluyen algunos virus de Coxsackie, Echo y enterovirus no poliomiélticos	Enterovirus humanos B
	Enterovirus C: consiste en 23 serotipos que incluyen los virus de poliomiéltitis	Enterovirus humanos C
	Enterovirus D: consiste en 5 serotipos e incluye serotipos D68	Enterovirus humano D
Parechovirus (6 especies)	Rhinovirus A-C	Rhinovirus humanos A-C
	Parechovirus A: consiste en 19 tipos (1-19). Los parechovirus de humanos (HPeV) 1 y 2 son patógenos comunes de poblaciones diversas de pacientes	Se clasificó anteriormente HPeV-1 y HPeV-2 dentro del género <i>Enterovirus</i> en la forma de virus Echo 22 y 23, respectivamente

de sinusitis durante el resfriado común, que muestran resolución sin tratamiento. Por esa razón, quizá convenga denominar mejor a la enfermedad primaria como *rhinosinusitis*. La infección por rinovirus se asocia con exacerbaciones de la enfermedad reactiva de vías respiratorias en niños y asma en adultos. No se sabe si el rinovirus aparece solo en las vías respiratorias altas y si de manera indirecta induce respuestas inflamatorias que afectan las vías respiratorias bajas o si los virus se propagan a estas últimas. En lo pasado, se pensó que los virus a menudo no se replicaban ni ocasionaban enfermedad de la zona baja de las vías respiratorias. Sin embargo, investigaciones recientes han indicado que hay relaciones epidemiológicas importantes de los rinovirus con las sibilancias y las exacerbaciones de asma, incluidos episodios que tienen la gravedad suficiente para obligar a la hospitalización. El *rhinovirus C* se ha asociado con síndromes de enfermedades más graves, como neumonía o exacerbación de EPOC. Es posible que los rinovirus infecten la zona inferior de las vías respiratorias, en cierto grado, e induzcan una respuesta inflamatoria local. Otra posibilidad es que la infección local intensa de la zona superior de las vías mencionadas induzca la elaboración regional de mediadores que afecten la zona inferior de las vías en cuestión. Es difícil de estudiar el vínculo de la infección por rinovirus con afectación de la zona baja de vías respiratorias, porque el diagnóstico por medio del cultivo celular no es sensible. Es difícil interpretar el resultado de estudios diagnósticos con RT-PCR porque a menudo muestran positividad por largos períodos e incluso personas asintomáticas presentan positividad de la prueba. No es fácil practicar estudios serológicos integrales para confirmar la existencia de infección, a causa de un gran número de serotipos. A pesar de todo, muchos expertos piensan que los rinovirus constituyen una causa común de afectación grave de las vías respiratorias bajas.

**ENTEROVIRUS** Los enterovirus diferentes de la poliomiéltitis son frecuentes y se distribuyen a nivel mundial. La infección suele ser asintomática, pero los virus en cuestión ocasionan brotes de trastornos clínicos de vías respiratorias, a veces con consecuencias mortales. La especie Enterovirus A abarca 25 serotipos que incluyen virus de Coxsackie y algunos enterovirus distintos de la poliomiéltitis que afectan las vías respiratorias. Los virus de Coxsackie ocasionan lesiones de la boca y en niños a menudo se asocian con la llamada glosopeda o enfermedad mano-pie y boca. De manera característica, la faringitis que surge con esta infección se manifiesta por la llamada herpangina, síndrome clínico de úlceras o vesículas pequeñas en el paladar blando que suele afectar la fosa amigdalina y que se acompaña de fiebre, dificultad para la deglución y dolor faríngeo. Los brotes por lo común se observan en niños de corta edad durante el verano. El enterovirus A71 también ocasiona grandes brotes de enfermedad glosopeda particularmente en Asia y a veces culmina en complicaciones neurológicas e incluso la muerte. La especie enterovirus B consiste en >90 serotipos que constituyen los virus ECHO (la partícula ECHO es un acrónimo del enteric cytopathic human orphan, que pudiera ser un significado arcaico por-

que muchos echovirus ocasionan enfermedades de humanos más bien en niños). Los echovirus se pueden identificar en muchos niños con infecciones de la zona superior de vías respiratorias en los meses cálidos de verano. La partícula número 11 se ha asociado con laringotraqueítis o crup. Los estudios epidemiológicos han señalado una asociación de los echovirus con la pleurodinia epidémica, enfermedad aguda caracterizada por dolor torácico transitorio y fiebre. La especie enterovirus C consiste en 23 serotipos, incluidos los virus de poliomiéltitis. La especie Enterovirus D consiste en cinco serotipos, entre ellos el enterovirus D68, que ha sido asociado con sibilancias y otros síndromes graves en niños.

**PARECHOVIRUS** Este género comprende seis especies, uno de los cuales es el Parechovirus A, que puede afectar a los seres humanos. El miembro más común del género *Parechovirus*, el parechovirus humano 1, constituye un patógeno frecuente de los seres humanos. El género también abarca el parechovirus 2, una partícula muy similar. Los parechovirus de humanos por lo común causan cuadros de vías respiratorias o gastrointestinales poco intensos. Muchas infecciones aparecen en niños de corta edad. La seroprevalencia de parechovirus 1 y 2 es grande en adultos.

**Adenoviridae** Los miembros de la familia *Adenoviridae* infectan humanos y animales. Tal como lo señala su nombre los adenovirus fueron aislados originalmente de tejidos linfoides de humanos, de adenoides extraídas quirúrgicamente. De hecho, algunos serotipos originan infecciones asintomáticas persistentes de las amígdalas y tejidos adenoideos y durante meses o años hay dispersión de los virus. Los virus de DNA bicatenarios de esta categoría tienen un diámetro <100 nm y su morfología es icosaédrica sin cubierta. El genoma de DNA grande bicatenario es lineal y no segmentado. Las siete grandes especies de adenovirus en humanos (denominados A a G) incluyen 57 serotipos inmunológicamente diferentes. Las infecciones de vías respiratorias en humanos son causadas predominantemente por las especies B y C. Las infecciones por estas partículas pueden acaecer durante todo el año. Muchos serotipos originan brotes esporádicos, en tanto que otros al parecer son endémicos en sitios particulares. Las enfermedades de vías respiratorias incluyen un cuadro benigno como el resfriado común y entre las afecciones de la zona inferior de dichas vías están el crup, la bronquiolitis y la neumonía. La conjuntivitis acompaña a la infección por las especies B y D. Un conjunto particular de síntomas conocido como fiebre faringoconjuntival a menudo surge con la infección aguda por adenovirus. A diferencia de ello, la gastroenteritis se ha asociado más a menudo con los virus de serotipos 40 y 41 de la especie F. Los pacientes inmunodeficientes son muy susceptibles de presentar un cuadro grave durante la infección por adenovirus de vías respiratorias. El síndrome de enfermedad respiratoria aguda (ARD, *acute respiratory disease*), que es particularmente común en situaciones de apañamiento o estrés, fue identificado originalmente en reclutas militares durante la Segunda Guerra Mundial y sigue siendo un problema si se interrumpió temporalmente la vacunación por deficiencias en el abasto de la vacuna. La ARD muy a menudo es causada por los adenovirus tipos 4 y 7. Las vacunas de adenovirus que contienen adenovirus de tipos 4 y 7 se toman por vía oral en forma de dos comprimidos, que previenen la mayoría de las enfermedades causadas por estos dos tipos de virus; se encuentra disponible solo para personal militar estadounidense de 17 a 50 años. Ha sido recomendado por el Departamento de Defensa en Estados Unidos para reclutas militares que ingresan al entrenamiento básico o para otro personal militar que se encuentra en riesgo para infección por adenovirus.

**Coronaviridae** Miembros del género *Coronavirus* contribuyen también a la aparición de enfermedades de vías respiratorias, incluidas las más graves. Docenas de coronavirus afectan a animales. En el siglo pasado se supo que solamente dos cepas representativas de coronavirus de humanos ocasionaban enfermedad: 229E (HCoV-229E) y OC43 (HCoV-OC43). Un brote de infección por coronavirus que ocasionaba SARS (SARS-CoV) indicó que las partículas propias de animales tenían la capacidad de cruzar de otras especies a humanos con efectos devastadores. La principal epidemia grande ocurrida hasta la fecha (de noviembre del 2002 a julio de 2003) incluyó más de 8 000 casos y las cifras de mortalidad se acercaron a 10%. El SARS-CoV ocasionó un cuadro generalizado que tuvo como vía de entrada las vías respiratorias. El SARS en una forma particular de neumonía viral. A diferencia de muchas otras neumonías por virus, en el SARS no surgen síntomas de las vías respiratorias altas, aunque en muchos pacientes hay tos y disnea. De forma típica, el cuadro inicial incluye manifestaciones inespecíficas como fiebre, mialgias, malestar generalizado y escalofríos o sensación de frío; también puede haber diarrea acuosa. Los investigadores han señalado la identificación de un cuarto coronavirus de humanos, HCoV-NL63. Han comenzado a surgir datos de que este nuevo

1508

coronavirus de grupo 1 es un patógeno común de vías respiratorias en humanos y origina afectación de las zonas alta y baja. HCoV-HKU1 fue descrito originalmente en enero de 2005, después de detectarlo en una persona con neumonía. Se han asociado con el ataque de dicho virus algunos casos de enfermedad de vías respiratorias, pero su identificación poco común sugiere que este supuesto coronavirus de grupo 2 ha originado una pequeña incidencia de enfermedades, hasta la fecha. El síndrome por coronavirus de vías respiratorias en el Medio Oriente (MERS-CoV), aislado por primera vez en 2012, origina enfermedad grave en seres humanos, con mortalidad de 35%, aproximadamente. MERS-CoV es un virus zoonótico (que se transmite de animales a personas). El virus provino de murciélagos en el Medio Oriente, aunque los estudios han indicado que los seres humanos son infectados por contacto directo o indirecto por dromedarios o camellos infectados.

**COVID-19** El SARS-CoV-2 surgió como un brote epidémico en Wuhan, China, y se diseminó en todo el mundo ocasionando una pandemia grave. El SARS-CoV-2 es la causa de la enfermedad respiratoria conocida como COVID-19. El virus pertenece al linaje B del género *Betacoronavirus* que no solo incluye los virus patógenos SARS-CoV-1 (que causó una epidemia pequeña en 2002-2003) y el MERS-CoV (un virus del linaje C que causó una pequeña epidemia en 2012, 2015 y 2018), pero también contiene el linaje A de los virus del resfriado común CoV-OC43 y CoV-HKU1 y MERS-CoV. Estos son virus de RNA de sentido positivo, con envoltura, codificados por un genoma de RNA viral que es bastante grande, un único segmento de RNA lineal de casi 30 000 nucleótidos que codifica cuatro proteínas estructurales, denominadas proteínas S (espiga), E (envoltura), M (membrana) y N (nucleocápside), así como una poliproteína grande que se desdobra en 16 proteínas no estructurales en células infectadas. La proteína S trimérica es cebada por la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2) para facilitar la entrada del SARS-CoV-2. La proteína S del SARS-CoV-2 es un mecanismo de fusión de tipo 1 que también media la unión mediante un dominio de unión al receptor (RBD, receptor binding domain) que se une al receptor de la proteína de la enzima convertidora de angiotensina humana 2 (hACE2).

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA COVID-19** Es posible que el virus se haya diseminado desde un reservorio de murciélagos y se detectó por primera vez en seres humanos a finales de 2019 en Wuhan, China; se propagó rápidamente por transmisión de persona a persona en todas las provincias de China y luego en todo el mundo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) designó al SARS-CoV-2 como una situación de urgencia de salud pública de importancia internacional el 30 de enero de 2020 y declaró el brote como pandemia el 11 de marzo de 2020. En agosto de 2021, el virus había causado más de 200 millones de casos confirmados y más de 4.3 millones de muertes en todo el mundo. El número de reproducción básica ( $R_0$ ) (el número esperado de casos generados directamente por un caso en una población en la que todos los individuos son susceptibles a la infección) del SARS-CoV-2 se ha estimado entre 5 y 6, lo que es sustancialmente mayor que el de la gripe estacional (típicamente 1 a 2). Los entornos densamente poblados, como prisiones, cruceros, asilos de ancianos, aviones y grandes reuniones en interiores, incrementan la eficiencia de la transmisión. Se cree que la transmisión al aire libre es mucho menos común. Los trabajadores de la salud y los odontólogos tienen un alto potencial de exposición. Algunas personas pueden haber contribuido a eventos de transmisión extraordinariamente altos (los llamados "superpropagadores"). La transmisión ocurre en entornos escolares, aunque las escuelas no se han considerado un sitio principal de la transmisión de la población. Se cree que la propagación del SARS-CoV-2 se produce principalmente a través de gotitas respiratorias transmitidas entre las personas cercanas cuando las gotitas entran en contacto directo con las mucosas. Puede producirse transmisión por aire a través de partículas pequeñas de persona a persona, pero es poco probable que se transmita en el aire a largas distancias. La transmisión de fómitem por contacto con superficies contaminadas se considera un modo de transmisión posible, pero no dominante; por lo tanto, tiene sentido realizar el lavado de manos en situaciones en que existe riesgo de exposición. Se han desplegado esfuerzos frecuentes de descontaminación de superficies a gran escala en espacios públicos, pero se desconoce el efecto de estas limpiezas en la reducción de la transmisión.

En julio de 2020, una variante de virus más infecciosa con una modificación de aminoácido en la proteína S C614 reemplazó a la cepa D614 original como la forma dominante en la pandemia. Se han informado miles de variantes de virus con secuencias organizadas en una estructura de clados en constante evolución, incluidas las cepas denominadas "variantes de motivo de preocupación" con evidencia del impacto de los polimorfismos de la proteína S en la sensibilidad de las pruebas de diagnóstico, la

efectividad de los tratamientos con medicamentos antivirales o anticuerpos o la eficacia preventiva de las vacunas. Dichas variantes han surgido de forma independiente en diversas áreas geográficas y luego se han extendido ampliamente. Algunas variantes pueden mostrar una mayor capacidad de transmisión de una persona a otra o de causar una enfermedad grave o la muerte en individuos infectados. La probabilidad de morir para una persona que está infectada (tasa de mortalidad por la infección) varía sustancialmente según los lugares, los factores locales, como la edad y la estructura de la población, el número de asilos de ancianos y la combinación de casos de personas infectadas y fallecidas. La tasa de infección, determinada con estudios de seroprevalencia, es difícil de determinar de manera fiable. La mayoría de los lugares parecen tener una tasa de mortalidad por infección cercana a 0.20%.

La edad avanzada es el principal factor de riesgo de enfermedad grave por COVID-19 (marcada por la necesidad de hospitalización, cuidados intensivos y ventilación mecánica). Más de 95% de las muertes por COVID-19 ocurren en personas mayores de 45 años y más de 80% de las muertes ocurren en personas >65 años. Las disparidades sociales y de salud preexistentes ponen a algunos grupos de personas en mayor riesgo de enfermarse o morir a causa de COVID-19, incluidas las personas con discapacidades y muchos grupos minoritarios raciales o étnicos. El sexo masculino se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave (razón de posibilidades cercana a 1.8). La mayoría de las personas que mueren tienen comorbilidades preexistentes. El riesgo de enfermedad grave por COVID-19 aumenta notablemente con un índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) elevado. El sobrepeso (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, pero <30 kg/m<sup>2</sup>), la obesidad (IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup> pero <40 kg/m<sup>2</sup>) y la obesidad grave (IMC ≥40 kg/m<sup>2</sup>) son factores de riesgo para un aumento progresivo de COVID-19 grave. El consumo de sustancias, como el trastorno por consumo de alcohol, opioides o cocaína y el tabaquismo actual o anterior aumentan el riesgo. Las embarazadas tienen más probabilidades de sufrir enfermedad más grave. La mayor parte de otras enfermedades aumentan el riesgo de enfermedad grave, pero las que incrementan el riesgo son las siguientes: 1) enfermedades pulmonares crónicas, que incluyen EPOC, asma moderada a grave, fibrosis quística, hipertensión pulmonar y neumopatía intersticial; 2) cáncer o tratamientos contra el cáncer, incluidas las neoplasias hematológicas malignas, el trasplante de órganos sólidos y el trasplante de células madre; 3) inmunodeficiencia, incluida la inmunodeficiencia causada por defectos genéticos hereditarios o inmunodeficiencia secundaria o adquirida causada por el uso prolongado de corticosteroides, otros fármacos inmunodepresores o infección por VIH tipo 1 (VIH-1); 4) trastornos de la hemoglobina, incluyendo talasemia o drepanocitosis; 5) enfermedad cerebrovascular, tales como apoplejías; 6) deterioro cognitivo u otras afecciones neurológicas; 7) cardiopatías, lo que incluye hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria y miocardiopatías; 8) apnea obstructiva del sueño; 9) enfermedades inflamatorias crónicas, autoinmunitarias y enfermedades reumáticas; 10) diabetes mellitus tipos 1 o 2; 11) hepatopatía crónica, en especial cirrosis; y 12) afecciones genéticas, en especial síndrome de Down. El COVID-19 se ha asociado con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), lo que incluye fiebre persistente, afectación de múltiples aparatos y sistemas (incluidas manifestaciones gastrointestinales, dermatológicas, cardíacas, renales, hematológicas y neurológicas) y marcadores inflamatorios circulantes elevados. Las personas con mayor riesgo de MIS-C en Estados Unidos son los niños de raza negra y latinoamericanos de tres a 12 años. En raras ocasiones puede ocurrir un síndrome similar en adultos (MIS-A).

**MEDIDAS PREVENTIVAS PARA LA COVID-19** Al principio de la epidemia, los métodos de salud pública para la prevención se limitaron en su mayoría a intervenciones no farmacológicas, incluido el distanciamiento social (mantenerse al menos a 2 m de distancia de otras personas en público para evitar la infección), el aislamiento social (mantenerse aislado de otras personas cuando se infectaron), la cuarentena (quedarse en casa durante 14 días después de la posible exposición), limitar los viajes y trabajar desde casa. Cuando persiste una epidemia local, antes de ingresar a los centros de atención médica, los pacientes deben ser examinados para detectar signos o síntomas clínicos comunes en COVID-19, en especial fiebre, síntomas respiratorios (tos, disnea, faringodinia), mialgias y anosmia/hiposmia. Debe exigirse el uso de mascarillas faciales en los entornos de atención médica durante la epidemia. Los trabajadores de la salud, los pacientes y los visitantes deben usar universalmente una mascarilla médica (quirúrgica). Un respirador (protección N95 o superior) sin válvula de espiración es una alternativa y los trabajadores de la salud deben usarlo en lugar de una máscara médica durante los procedimientos que generan aerosoles. Cuando los pacientes no pueden usar mascarillas, gafas o un

protector facial, puede proporcionarse protección adicional a los trabajadores de la salud. En general, en entornos públicos durante epidemias, se indica el uso de mascarillas de tela bien ajustadas.

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA COVID-19** El curso de la enfermedad varía ampliamente; incluye infección asintomática, enfermedad leve, enfermedad moderada o enfermedad grave que requiere hospitalización, oxigenoterapia, cuidados intensivos y uso de respirador mecánico. Una proporción sustancial de pacientes (posiblemente 33% de los infectados) son asintomáticos, pero esos individuos pueden transmitir el virus a otras personas. La mayoría de las personas con infección sintomática tienen una enfermedad leve (sin neumonía). Es común la enfermedad grave, que normalmente requiere hospitalización y que implica neumonía y manifestaciones asociadas (disnea, afectación radiográfica de más de la mitad del pulmón o hipoxia con saturación de oxígeno  $\leq 94\%$ ). Se produce una enfermedad crítica con manifestaciones de insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, falla de múltiples aparatos o sistemas o estado de choque y los pacientes requieren de atención en áreas de cuidados intensivos.

**DIAGNÓSTICO DE LA COVID-19** El diagnóstico específico de la infección se realiza por lo general con pruebas de amplificación de ácidos nucleicos de las secreciones del aparato respiratorio. Las muestras con hisopos nasofaríngeos se usan con mayor frecuencia, mientras que también se han implementado pruebas en saliva, en especial para los esfuerzos de detección de población a gran escala. Otras pruebas de laboratorio más generales durante una enfermedad grave o crítica revelan anomalías generalizadas que concuerdan con la enfermedad sistémica, como linfopenia y trombocitopenia; marcadores inflamatorios elevados, como interleucina 6 (IL-6), factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , ferritina y proteína C reactiva; enzimas hepáticas y lactato deshidrogenasa; marcadores elevados de lesión renal aguda; dímero D y tiempo de protrombina elevados, troponina y creatin fosfoquinasa elevados. Las pruebas de grado de investigación muestran que los componentes beneficiosos de la respuesta inmunitaria adaptativa, incluidos los anticuerpos y los linfocitos T, también surgen durante las primeras una a dos semanas después de la exposición. Las radiografías de tórax pueden mostrar hallazgos anormales, como consolidación y opacidades en vidrio esmerilado que se distribuyen bilateralmente, en especial en las regiones inferiores del pulmón, pero también pueden ser normales a pesar del compromiso respiratorio. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax tiene características (opacificaciones en vidrio esmerilado con o sin consolidación mixta, engrosamiento pleural, engrosamiento del tabique interlobular y broncogramas aéreos) que pueden interpretarse como típicas, indeterminadas o atípicas para COVID-19. La CT de tórax puede ser más sensible que las radiografías, pero la CT debe usarse sobre todo para el tratamiento médico de las enfermedades respiratorias, no como una herramienta de diagnóstico principal para COVID-19. La ecografía pulmonar también se ha utilizado para obtener imágenes de los pulmones y detectar algunas anomalías de COVID-19.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA DE LA COVID-19** El inicio de la enfermedad se manifiesta típicamente entre cuatro y cinco días después de la exposición y casi siempre en los primeros 14 días. Los síntomas incluyen tos, fiebre, mialgias, cefalea, disnea, faringodinia y síntomas gastrointestinales como náusea, vómito o diarrea. La aparición repentina de disgeusia y anosmia (pérdida del gusto y del olfato) se produce en un número sustancial de casos, que por lo general se resuelve en semanas o meses. Se presentan diversos hallazgos dermatológicos en pacientes con COVID-19 (fig. A1-57 A-C). El deterioro general del estado de salud, incluido el inicio o el deterioro de la demencia, puede ocurrir en personas mayores, en especial en aquellas con deterioro cognitivo. Las consecuencias para la salud mental de la enfermedad aguda, las medidas de aislamiento y los regímenes de tratamiento médico son comunes, incluidas la depresión y la ansiedad social.

**COMPLICACIONES DE LA COVID-19** Se pueden presentar complicaciones graves de la infección. La principal complicación en pacientes con enfermedad grave es el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que requiere oxigenoterapia y ventilación mecánica. Las complicaciones tromboembólicas son comunes en enfermedades graves que se presentan principalmente como tromboembolia venosa, incluida la embolia pulmonar o la trombosis venosa profunda. Se informa de eventos derivados de trombosis arterial, que incluye accidente cerebrovascular agudo o isquemia de las extremidades. Las complicaciones cardíacas se manifiestan como insuficiencia cardíaca, lesión miocárdica o arritmias y síndromes cardiovasculares, en especial estado de choque. La encefalopatía ocurre con frecuencia en pacientes con enfermedad grave y el delirio en la unidad de

cuidados intensivos reduce la supervivencia general. Se han notificado otras complicaciones neurológicas, como convulsiones, ataxia o déficits motores o sensitivos. Las personas con COVID-19 y marcadores de laboratorio de respuesta inflamatoria excesiva pueden mostrar un patrón de fiebre persistente y enfermedad multiorgánica con alto riesgo de desenlace fatal. Una respuesta proinflamatoria excesiva del huésped a la infección por SARS-CoV-2 probablemente contribuya directamente a la patología pulmonar y a la gravedad de la COVID-19. Se han descrito manifestaciones que suelen ser mediadas por autoanticuerpos. La enfermedad está causada habitualmente por la patogénesis viral directa en los tejidos o la respuesta inmunitaria asociada, pero sí se producen infecciones bacterianas o micóticas secundarias, normalmente como bacteriemia o infecciones respiratorias.

**TRATAMIENTO DE LA COVID-19** El tratamiento médico general de la COVID-19 se centra en las enfermedades respiratorias graves y las manifestaciones de enfermedad sistémica. Como la infección bacteriana es una complicación poco frecuente de la COVID-19, por lo general no se indican antibióticos, pero cuando el diagnóstico es incierto, se deben considerar regímenes antibióticos empíricos para la neumonía extrahospitalaria o la neumonía relacionada con la atención médica. Las medidas sociales no farmacológicas para reducir la transmisión del SARS-CoV-2 han reducido en gran medida la incidencia de la infección por el virus de la gripe, pero en las comunidades en las que está circulando el virus de la gripe se recomienda el tratamiento antiviral empírico contra la gripe para los pacientes hospitalizados con infección confirmada o sospechosa por COVID-19. Dado que existe un riesgo tan sustancial de complicaciones tromboembólicas, muchos expertos recomiendan la profilaxis farmacológica de la tromboembolia venosa para todos los pacientes hospitalizados con COVID-19. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug*) a menudo se usan como antipiréticos, pero se han planteado preguntas sobre la posible asociación entre el uso de NSAID y los peores resultados con COVID-19; cuando es posible, el fármaco antipirético de elección es el paracetamol. Las personas inmunodeprimidas tienen un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte; por lo tanto, según el caso, los médicos deben decidir si continúan con los fármacos inmunomoduladores, como los esteroides u otros fármacos inmunodepresores que estaban indicados para afecciones preexistentes antes de la aparición de COVID-19. En general, los expertos coinciden en que el mejor curso suele ser continuar con los fármacos preexistentes como ácido acetilsalicílico, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina.

El tiempo de recuperación de la COVID-19 está en relación con la gravedad de la enfermedad, las enfermedades preexistentes y la edad. En general, la infección sintomática es un síndrome agudo que desaparece en dos semanas en casi 80% de las personas, en especial después de una enfermedad leve o moderada. Las personas con enfermedad grave a menudo requieren más tiempo para recuperarse, del orden de varios meses. Sin embargo, algunas personas con infección progresa a un patrón recurrente o persistente de síntomas, que incluyen más a menudo fatiga, déficits cognitivos, tos, disnea o dolor torácico. Las personas con lesión pulmonar o cardíaca aguda grave pueden tener insuficiencia respiratoria o cardíaca persistente. Las diversas consecuencias adversas a largo plazo de la infección para la salud mental son comunes y las medidas de salud pública utilizadas para controlar la pandemia también han llevado al aislamiento social con consecuencias adversas para la salud mental.

**GENERALIDADES DE LOS TRATAMIENTOS ESPECÍFICOS PARA LA COVID-19** El tratamiento específico de la COVID-19 de diversos niveles de gravedad está en estudio en 2021 en miles de estudios clínicos; los resúmenes de los estudios clínicos internacionales registrados están disponibles en la página electrónica [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) y en la página de la OMS. La disponibilidad de la inscripción en el ensayo varía según el lugar y la disponibilidad local de medicamentos u otras intervenciones puede afectar los posibles tratamientos. Los regímenes médicos estandarizados que son óptimos para personas con gravedad variable de la enfermedad no están completamente establecidos. En este momento, solo se puede tener confianza en los principios generales del tratamiento. Los grupos de medicamentos más analizados hasta la fecha en función de los mecanismos de acción son los antivirales y los inmunomoduladores. Los antivirales (incluidos los inhibidores de moléculas pequeñas y los anticuerpos policlonales o monoclonales) tienen el mayor potencial de alterar el curso clínico al principio de la infección, ya que pueden reducir el título máximo del virus, un parámetro que probablemente se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Más adelante en el curso clínico, los medicamentos antiinflamatorios pueden ser más beneficiosos, ya que la patogénia de la enfermedad está

1510

impulsada cada vez más a lo largo del tiempo por la inflamación de los tejidos y las respuestas inflamatorias sistémicas que por el efecto citopático viral directo.

Se recomienda consultar las recomendaciones actualizadas de los grupos autorizados para proporcionar guías gubernamentales o de expertos, lo que incluye las National Institutes of Health COVID-19 Treatment Guidelines Panel in the United States (<https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov>), las publicadas por National Health Service in the United Kingdom (<https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>) y por la Infectious Diseases Society of America (<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>). Muchas de las guías de dichos grupos están homologadas, pero no todas. La evidencia más sólida de mortalidad o beneficio clínico de los ensayos clínicos hasta la fecha respalda el uso del glucocorticoide antiinflamatorio dexametasona, el fármaco antiviral de molécula pequeña remdesivir (con o sin el inhibidor de la cinasa Janus 1 y 2 baricitinib), tocilizumab (un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-6) y anticuerpos monoclonales humanos específicos de SARS-CoV-2. En un estudio clínico de fase 3, el molnupiravir, un análogo de ribonucleósido oral que inhibe la replicación del SARS-CoV-2, redujo el riesgo de hospitalización o muerte en pacientes con COVID-19 leve a moderada en casi 50% de los casos. AT-527, un profármaco nucleosídico oral, redujo las cargas virales del SARS-CoV-2 en un estudio clínico de fase 2 en pacientes hospitalizados con COVID-19. La Emergency Use Authorization (EUA) permitió a la U.S. Food and Drug Administration (FDA) facilitar la disponibilidad y el uso de autorizaciones médicas antes de obtener la licencia completa cuando el secretario del Department of Health and Human Services declare que es apropiada la autorización para uso de urgencia por un problema de salud pública urgente (<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#info-MedDev>). En mayo de 2021, solo los siguientes medicamentos y productos terapéuticos biológicos habían obtenido una autorización para uso de urgencia para el tratamiento de COVID-19: 1) remdesivir para ciertos pacientes hospitalizados con COVID-19; 2) una combinación de remdesivir mas baricitinib; 3) dos combinaciones diferentes de anticuerpos monoclonales específicos de la proteína de espícula de SARS-CoV-2 bamlanivimab mas etesevimab o REGEN-COV (casirivimab mas imdevimab); y 4) plasma de pacientes convalecientes de COVID-19 (que contiene anticuerpos policlonales contra SARS-CoV-2). Tres vacunas habían obtenido la autorización para uso de urgencia para la prevención de COVID-19: 1) la vacuna de mRNA de dos dosis de Pfizer-BioNTech; 2) la vacuna de mRNA de Moderna de dos dosis; y 3) la vacuna de Janssen basada en adenovirus de dosis única.

Las personas que están infectadas, pero con enfermedad leve, pueden recibir solo tratamiento de sostén. Los pacientes ambulatorios con ciertos factores de riesgo alto pueden ser elegibles para recibir tratamiento con anticuerpos monoclonales o plasma de pacientes convalecientes después de la exposición (profilaxis posterior a la exposición) o durante una infección leve temprana (tratamiento). A las personas con enfermedad respiratoria grave (marcada por hipoxia [saturación de oxígeno  $\leq 94\%$  con aire ambiental]) se les administra oxigenoterapia e intubación traqueal y ventilación mecánica si se produce insuficiencia respiratoria.

**FÁRMACOS ANTIVIRALES DE MOLÉCULA PEQUEÑA** Remdesivir (GS-5734, un nuevo análogo nucleosídico) es un inhibidor enzimático que desde antes de la pandemia se le había identificado actividad inhibidora *in vitro* contra las polimerasas de RNA dependientes de RNA del coronavirus del SARS-CoV-1 y el MERS-CoV. Por lo tanto, el remdesivir se identificó poco después del brote como un fármaco antiviral terapéutico prometedor debido a su actividad *in vitro* contra el SARS-CoV-2. El fármaco intravenoso ha sido aprobado para niños hospitalizados  $\geq 12$  años y adultos con COVID-19 con cualquier nivel de gravedad. La eficacia es difícil de valorar debido a las muchas covariables en los estudios clínicos, incluidas las diferencias en la gravedad de la enfermedad, los tratamientos concomitantes, las enfermedades asociadas y otros factores. Su eficacia puede ser más alta en aquellos con enfermedad leve a moderada, como los casos que requieren oxígeno con flujos bajos. Sin embargo, un estudio de cohorte de 2344 veteranos estadounidenses hospitalizados por COVID-19 mostró que el tratamiento con remdesivir no se asoció con mejoría en la supervivencia a los 30 días, sino que se asoció con un aumento significativo en la mediana del tiempo hasta el egreso hospitalario. La FDA emitió una autorización para uso de urgencia para que el inhibidor de la cinasa Janus baricitinib se utilice solo en combinación con remdesivir en pacientes con COVID-19 que requieren oxígeno o ventilación mecánica. Los inhibidores de la cinasa Janus, como el baricitinib, se usan típicamente para el tratamiento de la

artritis reumatoide por sus efectos inmunomoduladores conocidos y probablemente también mejore la inflamación durante la COVID-19, pero el baricitinib también puede mediar en algunos efectos antivirales directos al interferir con la entrada del virus en las células.

**GLUCOCORTICOIDES** El tratamiento sistémico con glucocorticoides, como dexametasona, prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona, reduce la inflamación durante la COVID-19 grave y puede ser de beneficio clínico, en especial para reducir la mortalidad o la necesidad de ventilación mecánica; la dexametasona es la que más datos respaldan beneficio en COVID-19. Los pacientes tratados con dosis altas de glucocorticoides deben controlarse para detectar efectos adversos comunes, en especial hiperglucemia y un mayor riesgo de coinfección.

**OTROS INMUNOMODULADORES** Además de los glucocorticoides sistémicos, se han estudiado inmunomoduladores adicionales que pueden ser beneficiosos en ciertas circunstancias. Estudios cuidadosos de marcadores de inflamación de laboratorio mostraron que las concentraciones elevadas en sangre de dímero D, ferritina, proteína C reactiva e IL-6 se asocian con COVID-19 grave. La aprobación previa de dos clases de inhibidores de la IL-6 por la FDA (anticuerpos monoclonales que se unen a la citocina IL-6 [situximab] o al receptor de IL-6 [sarilumab o tocilizumab]) permitió probar rápidamente la hipótesis de que la reducción de los efectos de la IL-6 elevada podría beneficiar a los sujetos con COVID-19. Existen los datos más sólidos sobre la eficacia de tocilizumab y muchos expertos sugieren agregar tocilizumab al tratamiento con dexametasona en pacientes con COVID-19 grave o progresiva. El uso de muchos tipos adicionales de inmunomoduladores, incluidos los inhibidores de la vía de la bradicina, los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas, los inhibidores del complemento y otros inhibidores de citocinas o cinasas, se ha informado en informes de casos o series de casos, pero no hay evidencia suficiente para apoyar su uso fuera de los entornos de estudios clínicos. Los interferones son una familia de mediadores de citocinas que alertan o activan el sistema inmunitario de una infección viral; el interferón  $\beta$  tiene efectos antivirales *in vitro* contra muchos virus, incluido el SARS-CoV-2. Se está probando el interferón  $\beta$  intravenoso, subcutáneo o inhalado, pero hasta la fecha no hay evidencia suficiente para apoyar su uso.

**TRATAMIENTOS BASADOS EN ANTICUERPOS** La inmunización pasiva con anticuerpos contra SARS-CoV-2 para lograr la inmunidad antiviral o el efecto terapéutico se ha probado con anticuerpos monoclonales humanos (mAb) o plasma de pacientes convalecientes. Los mAb humanos son proteínas recombinantes producidas en el laboratorio a partir de los genes que codifican un anticuerpo obtenido típicamente de un solo linfocito B específico para SARS-CoV-2 aislado de sangre periférica de un individuo convaleciente. Tres anticuerpos monoclonales han obtenido autorización para uso de urgencia en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2 de leve a moderada confirmada en laboratorio que tienen un alto riesgo de progresar a enfermedad grave o a hospitalización. La combinación de bamlanivimab mas etesevimab (a este último se le revocó la autorización para uso de urgencia) y la combinación casirivimab mas imdevimab contienen cada uno dos anticuerpos que se unen a diferentes epítopos en el dominio de unión del receptor de la proteína *spike* de SARS-CoV-2 que media la unión y la fusión del virus en las células. El sotrovimab es un anticuerpo monoclonal singular con una acción similar. Los estudios de vigilancia continua de las variantes circulantes del SARS-CoV-2 han identificado variantes que muestran una susceptibilidad reducida a los anticuerpos monoclonales individuales. Por lo tanto, se prefiere un método combinado para prevenir o tratar la COVID-19 y se necesita una vigilancia continua para determinar si surgirá alguna variante que escape a ambos anticuerpos en este tipo de combinación. El plasma de pacientes convalecientes (plasma obtenido de personas que se han recuperado de COVID-19) contiene anticuerpos policlonales contra el SARS-CoV-2 y, en teoría, esta característica podría evitar el escape de variantes de anticuerpos de las especificidades limitadas en las combinaciones de dos anticuerpos monoclonales. Sin embargo, los títulos compuestos generales típicos de anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 en plasma de pacientes convalecientes después de una sola infección primaria es moderadamente bajo, lo que limita su eficacia y reproducibilidad. En agosto de 2020, la FDA emitió una autorización para uso de urgencia para el plasma de pacientes convalecientes para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente del título de anticuerpos contra SARS-CoV-2. En febrero de 2021, la FDA revisó la autorización para uso de urgencia de plasma de pacientes convalecientes para limitar la autorización a unidades seleccionadas de alto título de plasma convaleciente por COVID-19 y solo para el tratamiento de pacientes

hospitalizados con COVID-19 al principio de la evolución de la enfermedad o pacientes hospitalizados con deterioro de la inmunidad humoral.

**TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES** Es probable que se produzca una superinfección bacteriana por COVID-19, pero la incidencia es incierta. No hay datos suficientes para recomendar el tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro en ausencia de otra indicación, aunque algunos expertos administran sistemáticamente antibióticos de amplio espectro como tratamiento empírico para la neumonía bacteriana a todos los pacientes con COVID-19 e hipoxemia moderada o grave. Lo ideal es que los médicos que inicien tratamiento empírico intenten reducir o suspender los antibióticos si no hay evidencia continua de infección bacteriana. Se producen muchas otras complicaciones por la COVID-19, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda, lesión cardíaca aguda, arritmias, episodios tromboembólicos, lesión renal aguda y estado de choque. El tratamiento de estas complicaciones más generalizadas se revisa en otra sección de esta obra. Se han emitido varias autorizaciones para el uso de urgencia para el tratamiento médico de las complicaciones durante la COVID-19, incluidas soluciones para el tratamiento de reemplazo renal continuo y fármacos para la sedación mediante goteo continuo en la atención de cuidados intensivos. La anticoagulación ante los eventos tromboembólicos relacionados con COVID-19 es una situación especialmente compleja y requiere la consulta de un experto.

**Herpesviridae** Algunos virus herpéticos (herpes virus) causan infecciones de vías respiratorias altas, en particular de la cavidad de la boca. La faringitis por herpes simple se acompaña de signos clínicos característicos como estomatitis ulcerativa aguda y faringitis ulcerativa. Los tipos 1 y 2 de HSV, llamados también virus herpéticos humanos 1 y 2 (HHV), respectivamente, originan lesiones de la cavidad bucal (cap. 192), aunque más de 90% de las infecciones de la boca son causadas por HSV-1. La afectación primaria de la cavidad bucal puede ser grave, particularmente en niños de corta edad, en quienes a veces es necesaria la hospitalización para rehidratación como consecuencia de la deficiente ingesta de alimentos y líquidos. Una proporción significativa de personas presenta recidivas del cuadro sintomático que consiste en vesículas en los labios. El síndrome de mononucleosis por virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) (cap. 194) se caracteriza por faringitis exudativa aguda o subaguda; en algunos casos, la hinchazón amigdalina en la faringitis por EBV es tan intensa que es inminente la oclusión de las vías respiratorias. Muchos de los virus de la familia *Herpesviridae* que incluyen CMV (cap. 195); EBV, virus de varicela-zóster VZV (cap. 193); y HHV-6, -7, -8 (cap. 195), originan enfermedad grave en pacientes con inmunodeficiencia, en particular los que han recibido trasplante de células madre.

**Parvoviridae: bocavirus de humanos** El bocavirus humano (HBoV) se identificó en 2005 en muestras respiratorias de niños con enfermedad de vías respiratorias bajas. El análisis secuencial del genoma indicó que el virus es un miembro del género *Bocavirus* (subfamilia *Parvovirinae*, familia *Parvoviridae*). El virus en cuestión se identificó como el agente único en un número limitado de muestras de vías respiratorias de niños hospitalizados por afectación de ellas, pero el virus también se encuentra a menudo con pruebas de RT-PCR en muestras respiratorias de sujetos sanos.

**Retroviridae: VIH** La faringitis aparece en la infección primaria por VIH y puede acompañarse de erosiones de la mucosa y linfadenopatía (Chap. 202).

#### **Papoviridae: virus de polio**

Estos virus son partículas icosaédricas sin cubierta, con genoma de DNA, bicatenarios y pequeños, y pueden ser oncogénicos. Los dos virus de polio principales, JC y BK, infectan humanos. Entre los adultos norteamericanos, se sabe que ≥80% muestra seropositividad respecto a tales virus. Los virus JC afectan el aparato respiratorio, los riñones y el cerebro. El virus BK infecta en forma benigna las vías respiratorias o causa neumonía y puede afectar los riñones en personas con inmunodepresión que han recibido trasplante de ese órgano.

### EPIDEMIOLOGÍA

#### ■ EDAD

La edad (junto con el factor del contacto como antecedente) es un factor determinante de riesgo de que acaezca enfermedad sintomática durante la infección por virus de vías respiratorias. La infección primaria con muchas de estas partículas suele ser más grave que la infección secundaria. Por ello, la reinfección con muchos de esos virus se observa durante toda la vida, pero la forma primaria muestra mucha mayor posibilidad de

acompañarse de afección grave de la zona baja de vías respiratorias, en tanto que la infección secundaria típicamente es asintomática o solamente ocasiona síntomas de la zona alta. Como estas infecciones muestran distribución amplia, muchas de las de tipo primario (y en consecuencia, muchos de los casos graves) se manifiestan en los primeros años de vida. Más adelante, el contacto de los niños de corta edad (en poblaciones como las de padres de hijos de corta edad o trabajadores que laboran en sitios diurnos) constituye un factor de riesgo de reinfección frecuente. A pesar de que durante toda la vida pudo haber habido exposiciones previas, el riesgo de enfermedad grave aumenta con el paso del tiempo en ancianos, tal vez por el envejecimiento del aparato inmunitario y el deterioro clínico general de ese grupo de edad.

#### ■ ESTACIONES

Las infecciones con muchos de los virus respiratorios de tipo corriente (como virus de la gripe, RSV y hMPV) ocurren en el invierno. De forma típica, un virus dominante afecta toda la comunidad en una ocasión, cuadro que sugiere que con la transmisión hay alguna interferencia a nivel poblacional. Sin embargo, los brotes se pueden suceder a muy corto plazo y se advierte la circulación concomitante de virus diferentes o cepas antigénicamente diversas de un solo virus. En Estados Unidos, se observaron diferencias regionales en el carácter estacional; por ejemplo, el RSV suele aparecer en Florida y en estados surorientales, en primer lugar. Por supuesto, las estaciones son contrarias en los hemisferios septentrional y meridional, de manera que las epidemias meridionales aparecen de noviembre a marzo en Estados Unidos, pero de abril a agosto en Australia. En consecuencia, en algún punto del mundo siempre hay una epidemia "invernal". Las variaciones estacionales difieren en los trópicos en que son más comunes las infecciones agudas por virus en vías respiratorias en la estación de lluvias.

#### ■ FACTORES DE RIESGO DE APARICIÓN DE LA ENFERMEDAD

La infección por los virus de esta categoría es casi universal, pero la expresión patológica varía de una persona a otra infectada con virus idénticos. En consecuencia, los investigadores han intentado identificar los factores de riesgo de que surja enfermedad grave. Muchos de los factores únicos detectados ejercen un efecto moderado en la incidencia de enfermedad grave, pero la acumulación de tales factores se acompaña de riesgo grande. Un factor mayor es alguna neumopatía primaria, en particular las que se acompañan de la necesidad de complementar con oxígeno la atención por largo tiempo. La EPOC constituye uno de los factores más graves de riesgo. Otros cuadros médicos primarios y graves, en particular los cardiovasculares, también agravan el riesgo. Entre los factores que contribuyen a un pequeño incremento en el riesgo de que surjan enfermedades de la zona baja de vías respiratorias están el tabaquismo (o contacto con el humo de madera), estado socioeconómico bajo y género masculino. La obesidad causa un estado crónico con características de inflamación que se asocian con una inmunidad alterada, una respuesta reducida a la vacunación y una mayor susceptibilidad a la enfermedad grave. La exposición íntima de personas infectadas también es un factor determinante. Por ejemplo, vivir en entornos cerrados (como los reclutas militares, dormitorios universitarios o asilos) hace que los grupos de personas estén expuestos al riesgo de presentar brotes rápidamente. El incumplimiento de medidas de aislamiento y de métodos de lavado de manos puede ocasionar ciclos de transmisión de infección nosocomial en pabellones de hospitales y unidades de cuidados intensivos. En las valoraciones en busca de enfermedad grave de las vías respiratorias bajas, hay que pensar en el antecedente de viajes a una zona en que haya partículas poco comunes (p. ej., contacto con brotes de gripe aviaria en Asia, o con MERS-CoV en el Medio Oriente). En 2020 a 2021, el predominio del brote de SARS-CoV-2 y las medidas sanitarias asociadas implementadas redujeron la incidencia de virus respiratorios convencionales.

#### ■ TRANSMISIÓN

Los virus de vías respiratorias se transmiten en dos formas principales: objetos inanimados o aerosoles de grandes partículas de gotas de secreciones respiratorias que se propagan directamente de una persona a otra por la tos o los estornudos. La transmisión de objetos inanimados se produce de manera indirecta cuando las gotitas infectadas se depositan en las manos o en objetos y superficies inanimados y más adelante hay transferencia de las secreciones a las vías respiratorias o la conjuntiva de una persona susceptible. Muchos de los virus de vías respiratorias no se propagan por aerosoles de micropartículas en estancias cerradas o en pasillos inferiores, aunque los virus de sarampión y VZV se propagan por ese

1512 mecanismo. En consecuencia, las precauciones por medio de gotitas y de contacto bastan para evitar la transmisión en dichas situaciones; el lavado de manos es una maniobra de importancia particular en instalaciones asistenciales durante el invierno. Se están realizando estudios intensivos sobre la pandemia de SARS-CoV-2 (véanse las secciones anteriores sobre COVID-19), pero muchos expertos coinciden en que la exposición a gotas de partículas grandes probablemente sea una de las principales formas en que se propaga el SARS-CoV-2.

### INTERVENCIONES EN EL PACIENTE

#### Infecciones respiratorias virales comunes

Las intervenciones principales que establecen la diferencia en la atención de pacientes por infecciones respiratorias virales agudas incluyen medidas de sostén y estos factores deben revisarse con meticulosidad. La hipoxia se trata con oxígeno complementario y la insuficiencia respiratoria por medio de ventilación mecánica. La taquipnea y la fiebre que con frecuencia acompañan a la neumonía y las sibilancias a menudo ocasionan deshidratación, por lo que es importante la fluidoterapia. El médico experimentado podrá disminuir las posibles causas con base en sus conocimientos epidemiológicos. Se puede obtener información sobre virus que circulan en la comunidad (se obtiene fácilmente de laboratorios especializados, departamentos sanitarios municipales y estatales, así como en Estados Unidos, los CDC) y los antecedentes de exposición o contacto, edad y estado inmunológico que incluye la vacunación. Es importante el empleo apropiado y rápido de estudios diagnósticos y, cuando estos últimos se aplican únicamente a muestras de personas expuestas a un gran riesgo de contacto del agente infeccioso en la estación apropiada, aumenta el valor de anticipación positivo de la prueba. Una decisión fundamental de tipo clínico es decidir si se utiliza un antibacteriano o un antiviral específico para combatir la infección de vías respiratorias. Los antibióticos no mejoran los resultados de infecciones por virus respiratorios, sin complicaciones, en personas por lo demás sanas. En algunas infecciones por virus, y en particular la gripe, surgen complicaciones por infecciones bacterianas secundarias. Hay un número limitado de fármacos antivirales autorizados que deben usarse cuando se determina una causa viral específica. El tratamiento antiviral por lo general solo es eficaz cuando se administra al inicio de la enfermedad.

#### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El resfriado común se caracteriza por congestión nasal, estornudos, rino-rrea, tos y laringitis. Esta última se acompaña de ronquera o disfonía. La bronquitis aguda se caracteriza por tos seca o productiva <3 semanas de duración (más frecuente en el invierno) en ausencia de signos y síntomas de neumonía y manifestaciones de neumonía en las radiografías de tórax y es causada predominantemente por virus. Las bacterias intervienen en forma notable en la bronquitis crónica. La bronquiolitis es un cuadro agudo e incluye sibilancias y manifestaciones de infección de la zona superior de vías respiratorias, que se observa muy a menudo en el invierno en lactantes y niños de corta edad. Las manifestaciones clínicas típicas de la neumonía aguda comprenden tos, producción de esputo, disnea y dolor retroesternal. También en la neumonía se advierten signos y síntomas generalizados como fiebre, fatiga, sudaciones, cefalea, mialgias y, a veces, náuseas, dolor abdominal y diarrea.

#### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de un síndrome de vías respiratorias y el sitio anatómico de la infección se basa en datos de anamnesis, exploración física y radiografías. Es posible identificar el origen viral específico por medio de estudios diagnósticos particularizados. La técnica áurea para el diagnóstico de una infección de vías respiratorias por virus es el aislamiento de la partícula que se realiza por inoculación de cultivos celulares con secreciones recién obtenidas y el uso de múltiples tipos celulares en laboratorios especializados que cuenten con técnicos expertos. También se utiliza la detección por anticuerpos fluorescentes directa o indirecta para visualizar células infectadas por virus en las secreciones nasales. Los métodos diagnósticos basados en antígenos rápidos se utilizan para identificar virus de la gripe o proteínas de RSV en secreciones nasofaríngeas. Los métodos más sensibles típicamente son RT-PCR moleculares que amplifican y detectan la presencia de RNA o DNA del genoma viral en las secreciones de vías respiratorias. Se cuenta con múltiples conjuntos para el estudio de

una muestra para identificar una docena o más de virus comunes de vías respiratorias. Es importante utilizar las pruebas anteriores e interpretarlas con gran cautela por su enorme sensibilidad. Si se descuida tal medida, es relativamente fácil contaminar una prueba de PCR en el laboratorio con pequeñas cantidades de DNA de una reacción previa. Además, un genoma viral a veces persiste durante semanas en las secreciones nasales después de que muestra resolución la infección y, por esa razón, una prueba positiva puede denotar que hubo una infección aguda que mostró resolución reciente y no otra que persiste. A pesar de las limitaciones, se considera que los estudios de PCR son los más sensibles y específicos de que se dispone. En todo paciente en quien se sospeche neumonía se practicarán radiografías de tórax.

### TRATAMIENTO

#### Infecciones respiratorias virales comunes

##### GRIPE

En Estados Unidos se han aprobado diversos fármacos para tratar o evitar la gripe (cap. 200). Los inhibidores de neuraminidasa actúan en los virus de la gripe A y B al actuar como análogos del estado de transición de la neuraminidasa viral que es necesario para la liberación de los nuevos viriones hijos de la superficie de células infectadas. La superficie celular normalmente está recubierta de manera abundante con el ácido siálico, un receptor viral. El oseltamivir se administra VO y es eficaz para evitar o tratar gripe no complicada en adultos por lo demás sanos; algunos estudios observacionales muestran que también puede ser beneficioso en enfermedades graves. Por lo común es tolerado en forma satisfactoria y sus efectos tóxicos acaecen más bien en el tubo digestivo. El zanamivir, polvo que se administra por inhalación por la boca, muestra eficacia similar a la del oseltamivir. Aún más, es activo contra algunas cepas del virus de la gripe que son resistentes a este último fármaco. La inhalación del polvo de zanamivir puede ocasionar broncoespasmo en personas con EPOC o asma. El peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa que actúa como un inhibidor análogo del estado de transición de la enzima neuraminidasa de la gripe; se administra por vía endovenosa en una sola dosis de 600 mg. Es eficaz en la gripe aguda sin complicaciones y fue aprobado por la FDA en 2014 para el tratamiento de personas que no pueden tomar medicamentos orales o inhalados. Laninamivir fue aprobado en Japón para la profilaxis (2013) o el tratamiento (2010) de la gripe; se está investigando en Estados Unidos. Es un conjugado polimérico del zanamivir, que se administra por inhalación por la boca y presenta mayor potencia y lapsos mayores de retención que el zanamivir corriente. El baloxavir marboxil es una nueva clase de fármaco para la gripe. Es un profármaco cuyo metabolismo libera el agente activo ácido de baloxavir que inhibe la actividad endonucleasa dependiente de la cubierta del virus de la gripe en las células infectadas. El virus utiliza esta actividad para un proceso en el que se eliminan los primeros 10 a 20 residuos del RNA de una célula hospedadora y se usan como cubierta 5' y cebador para iniciar la síntesis del mRNA de la gripe (un proceso a veces denominado "captura de cubierta"). El baloxavir marboxil fue aprobado por la FDA en 2018 para el tratamiento de la gripe aguda sin complicaciones dentro de los dos días posteriores a la aparición de la enfermedad en personas sanas de 12 años o más o en personas con alto riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con gripe. En 2020, la FDA aprobó una indicación actualizada para incluir la prevención de la gripe después de la exposición para personas  $\geq 12$  años después del contacto con una persona infectada. La amantadina y la rimantidina, de la categoría de los adamantanos, se han utilizado para tratar la infección por gripe A. Intervienen en la actividad de conductos iónicos causados por la proteína M2 del virus de gripe A, necesaria para que la partícula del virus pierda su cubierta después de endocitosis. La resistencia generalizada ocurre en muchos virus de gripe A que circulan actualmente; por lo tanto, no deben utilizarse los adamantanos, salvo que se demuestre sensibilidad aislada y en muchas temporadas de gripe en Estados Unidos los CDC no recomiendan su uso. En caso de que se utilicen, se les administrará VO y deben tener eficacia contra la gripe A sin complicaciones, causada por cepas susceptibles. No se ha definido la eficacia de tales fármacos en la enfermedad grave. Los efectos tóxicos de la rimantadina por lo común se manifiestan como intolerancia GI. La toxicidad de la amantadina se asocia principalmente con síntomas del sistema nervioso central.

**INFECCIÓN POR RSV**

La ribavirina es el fármaco antimetabolito nucleósido cuya activación por cinasas intracelulares origina la forma del nucleótido 5'-trifosfato que inhibe la réplica del RNA. En Estados Unidos se aprobó el uso de dicho fármaco en aerosol en 1986 para tratar a niños con infección grave de la zona baja de las vías respiratorias inducida por RSV. No hay certeza de la eficacia del aerosol de ribavirina, a pesar de diversas investigaciones clínicas. Muchos de los centros clínicos la usan poco (si es que la usan) en lactantes por lo demás sanos con enfermedad grave por RSV. La ribavirina intravenosa se ha utilizado contra adenovirus, virus Hanta, virus de sarampión con PIV e infecciones por virus de gripe, aunque no se ha definido en ninguna de las situaciones anteriores un buen perfil riesgo/beneficio.

**OTROS ANTIVIRALES**

Se ha estudiado al pleconaril oral, con buena biodisponibilidad para el tratamiento de infecciones por picornavirus y por rinovirus. Actúa al unirse a una depresión hidrófoba en la proteína BP1 y estabilizar la cápside proteínica, lo cual impide que se libere RNA al interior de la célula. El pleconaril aminora las secreciones mucosas y otros síntomas y se estudia todavía para tal indicación. El aciclovir y compuestos similares son antivirales análogos de guanina utilizados en el tratamiento de infecciones por virus herpéticos. La estomatitis por HSV en personas inmunodeficientes se trata con famciclovir o valaciclovir y en pacientes con buen funcionamiento inmunitario, la enfermedad grave de la boca que impide la ingestión de alimentos es tratada en ocasiones por tales agentes. Los compuestos en cuestión también se han utilizado con fin profiláctico para evitar que reaparezcan los brotes o resultados desiguales. El aciclovir intravenoso es eficaz contra la neumonía por HSV o VZV en pacientes inmunodeficientes. El ganciclovir, administrado junto con el concentrado inmunoglobulínico humano, puede disminuir las cifras de mortalidad propias de neumonía por CMV en personas que han recibido trasplante de células madre hematopoyéticas y también se ha utilizado como farmacoterápico único en otro grupo de pacientes. El cidofovir es un análogo nucleotídico activo contra muy diversos virus, que incluyen los adenovirus. El fármaco anterior en presentación intravenosa ha sido eficaz para tratar la infección adenoviral grave en sujetos inmunodeficientes, pero puede ocasionar efectos nefrotóxicos intensos.

■ **COMPLICACIONES: INFECCIONES CONCOMITANTES**

Se observan en ocasiones infecciones concomitantes con dos o más virus, ante la coincidencia de estas partículas en invierno en áreas templadas. En términos generales, en estudios cuidadosos que utilizan cultivos celulares para aislar virus, se han identificado dos o más de ellos en secreciones de vías respiratorias de adultos por lo demás sanos que tienen una enfermedad respiratoria aguda en 5% a 10% de los casos. Son escasos los datos de que surja enfermedad más grave concomitante. Es factible que sea mayor la incidencia de resultados positivos con los dos métodos diagnósticos moleculares (por lo común RT-PCR en estos virus de RNA) que la obtenida en el cultivo porque, como se expuso, los métodos moleculares pueden seguir arrojando resultados positivos por largo tiempo después de que terminó la dispersión de virus infectantes.

**PREVENCIÓN**

■ **VACUNAS**

Se han autorizado numerosas vacunas contra los virus de la gripe. En Estados Unidos, están disponibles vacunas intramusculares inactivadas trivalentes y tetravalentes (que cubren H3N2, H1N1 y uno o dos antígenos B) y una vacuna trivalente de virus vivos atenuados para administración intranasal (aunque los componentes de la vacuna de virus vivos atenuados solo tuvieron una eficacia cercana a 3% durante las temporadas de 2013 a 2016 y esa vacuna no estuvo disponible durante las temporadas 2016 a 2018). Las vacunas son eficaces cuando las cepas escogidas para inclusión guardan gran semejanza antigénica con la cepa virémica, pero diferencias antigénicas ocasionales originan eficacia insignificante de un componente vacunal. La desviación antigénica menor causada por mutaciones puntuales de las moléculas H y N origina divergencia antigénica, que obliga a la producción de nuevas vacunas cada año. El genoma segmentado de la partícula de la gripe permite la redistribución de los dos virus durante la infección coexistente de un animal o un individuo. A veces, la consecuencia es una desviación antigénica mayor que culmina en una pandemia. En promedio, cada 20 a 30 años surgen pandemias. Hay preocupa-

ción respecto a la posibilidad de una pandemia por H5N1 o H7N9 y se han probado vacunas experimentales con tales virus.

Se elaboraron vacunas con los serotipos 4 y 7 de adenovirus y fueron aprobadas para evitar enfermedades epidémicas de vías respiratorias en reclutas militares. En esencia, tales vacunas consistían en virus no modificados que se administraban en vía entérica en capsulas y no por la vía respiratoria (la vía natural de la infección que culminaba en enfermedad). La inoculación por la vía modificada originó una infección asintomática inmunizante. Muchos de los reclutas militares norteamericanos han sido vacunados contra los adenovirus, sin embargo, reaparece la enfermedad epidémica incluso sin la vacunación.

Se encuentran en desarrollo vacunas de virus vivos atenuados y de subunidades contra RSV y se están valorando en estudios clínicos. Las vacunas con tales características han sido probadas para proteger a madres embarazadas y ancianos. En la actualidad no se han aprobado vacunas contra rinovirus; dado que es escasa o nula la protección cruzada entre uno y otro serotipos, será muy difícil crear una vacuna eficaz contra >100 serotipos. Los esfuerzos para desarrollar vacunas contra coronavirus estacionales se encuentran en la etapa preclínica.

■ **PROTECCIÓN PASIVA CON INMUNOTERAPIA**

Se aprobó el uso de palivizumab, un anticuerpo monoclonal murino humanizado contra la proteína F de RSV para evitar la hospitalización por RSV en lactantes de alto riesgo, y en la mitad o más de ellos resultó eficaz. Se han señalado datos del tratamiento experimental de personas con suficiencia inmunitaria o inmunodeficientes e infectadas por RSV, pero no se ha confirmado la eficacia de esa estrategia. Están en fase de estudio los anticuerpos de la siguiente generación con mayor potencia y una semivida mayor de 90 días. En 2019, la FDA otorgó la designación de tratamiento innovador para un posible anticuerpo monoclonal contra el RSV de próxima generación: MEDI8897. Esta designación se basó en un análisis primario favorable del análisis clínico de fase 2B que demostró la seguridad y eficacia de este anticuerpo monoclonal humano neutralizante de RSV.

■ **MÉTODOS DE AISLAMIENTO, EQUIPO DE PROTECCIÓN PERSONAL Y LAVADO DE MANOS**

Muchos de los virus de vías respiratorias se propagan por contacto directo, es decir, de una superficie corporal a otra, y la transferencia física de microorganismos de una persona susceptible y otra infectada. El desaseo de manos probablemente constituya la causa más común de transmisión de los virus por contacto y se observa a menudo en la familia, en escuelas y en sitios laborales. La transmisión entre el personal asistencial y los pacientes también ocurre si hay poco cumplimiento de las técnicas de lavado de manos. A la transmisión contribuyen objetos inanimados (objetos y sustancias que pueden transportar microorganismos infectantes), que incluyen instrumentos y estetoscopios y otro material en entornos médicos. A veces se produce la transmisión por vía aérea, aunque no sea quizá el mecanismo dominante de ella en casi todos los virus de tipo respiratorio. El tamaño de las partículas es el elemento que modifica las características epidemiológicas de los patógenos que cursan por el aire. La composición y la distribución del tamaño de las partículas generadas son los elementos que rigen la duración de la suspensión del agente infectante en el aire, la distancia en que pueden ser transportadas, el intervalo en que el virus sigue siendo infectante y el sitio de depósito en las vías respiratorias de un hospedador susceptible. El contacto directo con aerosoles con partículas grandes (como la exposición a pequeños tramos, por lo común de 1 metro, a la tos o el estornudo) causa algunos casos de transmisión. Las pequeñas pueden quedar suspendidas en el aire por largo tiempo (p. ej., las que tiene 1 µm pueden quedar suspendidas en el aire durante horas). Sin embargo, en términos generales se piensa que pocos virus de tipo respiratorio son transmitidos en aerosoles de partículas pequeñas. La protección contra la transmisión en entornos asistenciales se alcanza por cumplimiento apropiado y práctica de métodos establecidos que corresponden a un nivel de precaución adecuado.

**Precauciones estándar y por contacto** Las precauciones estándar, que son el nivel básico de control que se utiliza para atender a los pacientes en todo momento, disminuye el riesgo de transmisión de virus de secreciones de vías respiratorias y de membranas mucosas. Las precauciones de contacto, que son el segundo nivel, obligan a contar con una sola estancia para pacientes, en la medida de lo posible, y el empleo de equipo de protección adicional, de tipo personal, que incluye el uso de guantes no estériles limpios cuando se toca al paciente o si se pone en contacto el asistente con secreciones. Se utilizan batas no estériles impermeables para proteger la piel y la ropa durante actividades en que se prevé el contacto

1514

con secreciones; se debe usar una bata por paciente. También se utiliza mascarilla por la posibilidad de contacto directo con secreciones de vías respiratorias. En anticipación de la dispersión de las regiones mencionadas, se pueden proteger los ojos (mascarillas o gafas protectoras). La higiene adecuada de las manos debe practicarse siempre después de cualquier contacto con pacientes e incluye lavarlas por 20 segundos con jabón y agua tibia o limpiarlas por frotamiento con alcohol. El personal intentará no contaminar las ropas y evitará la transferencia de microorganismos a otros pacientes, superficies o entornos.

**Precauciones contra gotitas en el aire** Las gotitas con partículas grandes se generan durante el estornudo y la tos y durante la realización de algunos métodos clínicos como la aspiración de vías respiratorias en unidades de cuidados intensivos o broncoscopias. Las gotitas pueden contener virus, pero su radio de dispersión suele ser aproximadamente de 1 metro. Surge la transmisión de las que tienen grandes partículas cuando se depositan en las mucosas nasales o las conjuntivas. Para impedir la transmisión en tales entornos, el personal asistencial deberá cumplir siempre con las protecciones contra las gotitas mencionadas. Para tal objetivo se debe usar una mascarilla como la quirúrgica en caso de contacto cercano (en un radio de 1 m del paciente). Los enfermos también deben usar una mascarilla cuando salgan de la sala de exploración y no estarán en contacto cercano con otros enfermos.

**Precauciones para transmisión aérea** Esta transmisión se produce por la diseminación de gotitas secas que cursan por el aire ( $\leq 5 \mu\text{m}$ ) o las evaporadas que contienen virus que a veces quedan suspendidos en el aire por largo tiempo. El hospedador susceptible en la misma estancia o a una distancia larga desde el paciente original puede recibir algunos virus por medio del aire, inhalados, según los factores ambientales como temperatura y ventilación. Los virus transmitidos por este mecanismo son SARS-CoV, los virus de sarampión y los de VZV. Las personas con las infecciones mencionadas deben recibir protección personal de tipo respiratorio y ventilación especial, así como purificadores de aire. El personal médico debe utilizar un ventilador N95 escogido, con pruebas de adecuación que es necesario repetir cada año. En algunos casos se utilizan ventiladores con purificadores de polvo (PAPRS, *powered air-purifying respirators*). El paciente debe estar en una estancia de aislamiento contra infecciones que se transmiten por el aire, es decir, que tenga presión negativa y como mínimo seis intercambios de aire por hora y que expulse por medio de filtros de alta eficiencia (HEPA; *high-efficiency particulate air*) aire con partículas o directamente al exterior.

## CONSIDERACIONES GLOBALES

### ■ VIRUS HENDRA Y NIPAH

Los dos tipos de paramixovirus emergentes, clasificados dentro de un nuevo género (*Hemipavirus*), quizá no ocasionen afectaciones de vías respiratorias en el sentido convencional, pero probablemente infecten a los humanos por las vías mencionadas. El virus Nipah es una partícula zoonótica recién identificada que recibió su nombre del sitio de Malasia en el que se le identificó originalmente en 1999. Origina enfermedad en humanos que han tenido contacto con animales infectantes. El virus Hendra (denominado anteriormente morbillivirus equino) es otro paramixovirus zoonótico muy similar que fue aislado originalmente en Australia en 1994. Los virus han causado solo unos cuantos brotes localizados, pero su gran amplitud de ataque a hospedadores y su capacidad de originar cifras grandes de muerte han planteado grandes preocupaciones para el futuro. Se piensa que el hospedador natural de los virus en cuestión es una especie de murciélago frugívoro que vive en Australia y el Pacífico. Los cerdos pudieran ser el hospedador intermediario para la transmisión en humanos para la infección por Nipah y de caballos y la causada por partículas Hendra. No se ha definido el mecanismo de transmisión de animales a humanos, pero probablemente intervenga la inoculación de materiales infectantes en las vías respiratorias. El cuadro inicial al parecer también se asemeja al síndrome similar a gripe que evoluciona hasta la forma de encefalitis e incluye enfermedades de vías respiratorias y en la mitad, aproximadamente, de los casos identificados los pacientes han muerto.

### ■ BUNYAVIRIDAE: HANTAVIRUS

En América del Sur se han producido intermitente brotes de infección por virus Hanta y han ocasionado infección pulmonar grave: HPS. Además, en Estados Unidos se han notificado más de 400 casos de HPS. La enfermedad se identificó originalmente en un brote en 1993. En promedio, 33% de los casos identificados terminó en la muerte. El brote de las Cuatro Esquinas (la intersección de la esquina noroccidental de Nuevo México, la

nororiental de Arizona, la suroriental de Utah y la suroccidental de Colorado) es un hecho conocido, aunque en la actualidad han sido notificados en un total de 32 estados de la Unión Norteamericana, algunos casos. El cuadro inicial suele ser similar a la gripe en pacientes de HPS, e incluye fiebre. Los datos en la exploración física son inespecíficos y suelen consistir de fiebre, taquipnea y taquicardia. Además de los síntomas de vías respiratorias, es frecuente el dolor abdominal. El diagnóstico por lo común se retarda hasta que la enfermedad se torna grave, momento en el cual se necesita para apoyo ventilatorio la intubación y la ventilación mecánica.

### ■ RESUMEN

Los virus son la causa principal de la infección aguda de vías respiratorias bajas en casi todas las poblaciones. Los patógenos más comunes son los virus de la gripe y RSV; los demás casos de infecciones agudas virales en las vías mencionadas dependen de hMPV, PIV3 y rhinovirus. La infección en adultos por lo demás sanos por lo común origina inmunidad parcial contra dichos patógenos y protección contra neumopatías graves de la zona inferior. Sin embargo, es común durante toda la vida la reinfección, en caso de enfermedades de la zona superior de vías respiratorias. Están expuestos al máximo riesgo de presentar un cuadro grave poblaciones especiales como las de pacientes inmunodeficientes ancianos débiles dentro de asilos o instituciones de cuidado a largo plazo y pacientes de EPOC.

### ■ LECTURAS ADICIONALES

- ARONS MM *et al*: Presymptomatic SARS-CoV-2 infections and transmission in a skilled nursing facility. *N Engl J Med* 382:2081, 2020.
- BEARD KR *et al*: Treatment of influenza with neuraminidase inhibitors. *Curr Opin Infect Dis* 31:51, 2018.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Infection control guidance. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-recommendations.html>. Actualizado el 23 de febrero de 2021. Accedido el 9 de mayo de 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Updated healthcare infection prevention and control recommendations in response to COVID-19 vaccination. Available at <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/infection-control-after-vaccination.html>. Actualizado el 27 de abril de 2021. Accedido el 9 de mayo de 2021.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION: Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. Disponible en <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>. Accedido el 7 de enero de 2021.
- DIÁZ-DECARO JD *et al*: Critical evaluation of FDA-approved respiratory multiplex assays for public health surveillance. *Expert Rev Mol Diagn* 18:631, 2018.
- FALSEY AR *et al*: Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis* 208:432, 2013.
- FENDRICK AM *et al*: The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 163:487, 2013.
- FRY AM *et al*: Seasonal trends of human parainfluenza viral infections: United States, 1990–2004. *Clin Infect Dis* 43:1016, 2006.
- INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA: Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Disponible en <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Publicado el 11 de abril de 2020. Actualizado el 14 de abril de 2021. Accedido el 9 de mayo de 2021.
- IULIANO AD *et al*: Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: A modelling study. *Lancet* 391:1285, 2018.
- JOHNSTON SL *et al*: The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: A time-trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 154:654, 1996.
- MCMICHAEL TM *et al*: COVID-19 in a long-term care facility - King County, Washington, February 27–March 9, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 69:339, 2020.
- MONTO AS, CAVALLARO JJ: The Tecumseh study of respiratory illness. II. Patterns of occurrence of infection with respiratory pathogens, 1965–1969. *Am J Epidemiol* 94:280, 1971.
- NATIONAL HEALTH SERVICE ENGLAND: Coronavirus guidance for clinicians and NHS managers. Disponible en <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/>. Accedido el 9 de mayo de 2021.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Disponible en <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Actualizado el 23 de abril de 2021. Accedido el 9 de mayo de 2021.

- SEGALOFF HE *et al*: The impact of obesity and timely antiviral administration on severe influenza outcomes among hospitalized adults. *J Med Virol* 90:212, 2018.
- U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: Emergency use authorization. Disponible en <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-legal-regulatory-and-policy-framework/emergency-use-authorization#infoMedDev>. Accesado el 9 de mayo de 2021.
- WANG D *et al*: Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 323:1061, 2020.
- WILLIAMS JV *et al*: Human metapneumovirus infection plays an etiologic role in acute asthma exacerbations requiring hospitalization in adults. *J Infect Dis* 192:1149, 2005.

1515